



SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Trombocitopenia Inmune

■ COORDINADORES

Dr. Donato, Hugo
Dr. Fassi, Daniel
Dra. Rapetti, María Cristina

■ AUTORES

Dr. Fondevila, Carlos
Dra. Goette, Nora
Dra. Lavergne, Marta
Dra. Marta, Rosana
Dra. Martínez, Mónica
Dr. Raillon, Miguel
Dr. Riveros, Dardo

■ CONFLICTOS DE INTERÉS

Hugo Donato *declara haber recibido honorarios por conferencias (laboratorio Baxter).*

Dr. Carlos Fondevila *declara haber recibido honorarios por conferencias (laboratorios Raffo, GSK y NovoNordisk)*

Dra. Mónica Martínez *declara haber recibido honorarios por conferencias (laboratorios NovoNordisk y Bayer).*

Dr. Dardo Riveros

- *Coordinador del Comité Asesor de Laboratorios Raffo*
- *Miembro del Comité Asesor de Roche*
- *Miembro del grupo de oradores de Bristol-Myers Squibb*
- *Miembro del grupo de oradores de Tecnofarma*

El resto de los autores no manifiestan poseer conflictos de interés.

ABREVIATURAS

ALPS	autoimmune lymphoproliferative syndrome	MAT	Microangiopatía trombótica
Anti D	inmunoglobulina anti D	PAMO	Punción aspirativa de médula ósea
A-RTPO	agonistas del receptor de trombopoyetina	PCD	Prueba de Coombs directa
ASH	American society of hematology	PTI	Púrpura Trombocitopénica Inmune
ATB	antibiótico	PTT	Púrpura trombocitopénica trombótica
BMO	Biopsia de médula ósea	R	romiplostim
CI	Contraindicaciones	rFVIIa	Factor VII activo recombinante recuento
CID	Coagulación intravascular diseminada	Rto	Síndrome antifosfolipídico
CMV	Citomegalovirus	SAF	Síndrome urémico hemolítico
E	eltrombopag	SNC	Sistema nervioso central
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético	SUH	Síndrome urémico hemolítico
EV	Endovenosa	TEV	Tromboembolismo venoso
FDA	Food and drug administration	TPI	Trombocitopenia Inmune
G6PDH	Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa	RTPO	Receptor de trombopoyetina
Hb	Hemoglobina	VEB	Virus de Epstein Barr
HELLP	Hemólisis, aumento de enzimas hepáticas, trombocitopenia (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)	VHB	Virus de la hepatitis B
HTA	Hipertensión arterial	VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
HVC	Hepatitis por virus C	vW	von Willebrand
Ig EV	Inmunoglobulina endovenosa	<	Menor
		>	Mayor
		≤	Menor o igual
		≥	Mayor o igual

1. INTRODUCCIÓN

La “Púrpura Trombocitopénica Inmune” (PTI) o “Trombocitopenia Inmune” (TPI) según la nomenclatura más reciente, se caracteriza por trombocitopenia aislada de origen autoinmune. En esta actualización 2012 de las Guías Terapéuticas de la Sociedad Argentina de Hematología seguimos utilizando la denominación de PTI debido a que está muy sólidamente arraigada en los usos y prácticas de nuestro medio.

Tradicionalmente se la consideró una enfermedad debida a la destrucción de plaquetas normales mediada por autoanticuerpos. Actualmente se sabe que el mecanismo fisiopatológico principal es una desregulación de los linfocitos T que da lugar a una respuesta tanto celular como humoral contra antígenos plaquetarios. También se ha demostrado que en un porcentaje de pacientes estos mecanismos inmunes actúan sobre los megacariocitos, provocando que la producción plaquetaria sea inadecuada para el nivel de trombocitopenia. Se han comunicado incidencias de 1,9 a 6,4 casos/100.000 personas/año en niños y de 3,3 a 10 casos/100.000 personas/año en adultos.

Para la confección de estas guías, el panel se ha basado en los conceptos derivados de actualizaciones recientes sobre el tema y en la opinión de sus integrantes. Las recomendaciones están referidas a la PTI primaria y a algunas de las variantes secundarias de la enfermedad aclarándose en algunas situaciones la categorización de la evidencia según el criterio descripto en las generalidades.

2. DEFINICIONES

La **PTI primaria** se define como trombocitopenia menor a $100 \times 10^9/L$ no asociada a patología reconocible.

La **PTI secundaria** es aquella asociada a patología reconocible. Para definirla, debe asociarse el nombre de la misma al de PTI (p.ej., “PTI asociada a lupus”). De acuerdo a criterios de temporalidad la PTI puede ser

- *De reciente diagnóstico* (menos de 3 meses desde el diagnóstico)
- *Persistente* (3-12 meses) y
- *Crónica* (más de 12 meses)

PTI severa es aquella en la que la magnitud clínica de la hemorragia exige tratamiento activo desde el comienzo de la enfermedad o requiere adicionar otros tratamientos al ya existente.

PTI refractaria: se denomina así a la PTI severa luego de la esplenectomía

- Los pacientes que cumplen criterios de PTI severa pero que no han sido esplenectomizados no deben considerarse refractarios sino **no respondedores** a los fármacos utilizados hasta ese momento.

Cortico-dependencia es el estado en el cual es necesaria la administración continua de corticoides para mantener el nivel de plaquetas $>30 \times 10^9/L$ y/o evitar la hemorragia.

El tipo de respuesta debe ser valorado en 2 oportunidades separadas entre sí por 7 días.

Las respuestas al tratamiento se definen como:

- *Respuesta completa* ($\geq 100 \times 10^9/L$ y ausencia de hemorragia),
- *Respuesta* ($\geq 30 \times 10^9/L$ con un aumento >2 veces del valor inicial y ausencia de hemorragia) y
- *No respuesta* ($<30 \times 10^9/L$ o un aumento <2 veces del valor inicial o presencia de hemorragia).

3. DIAGNÓSTICO, PLAN DE ESTUDIO Y DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El diagnóstico de PTI se realiza fundamentalmente por exclusión y deben descartarse otras causas de plaquetopenia.

Si la plaquetopenia se acompaña de otras citopenias deberá realizarse una punción aspirativa de médula ósea (PAMO) y/o biopsia de médula ósea (BMO) de inicio.

En caso de que el paciente presentara una plaquetopenia aislada, lo primero será realizar un examen del frotis por punción digital a fin de descartar una pseudotrombocitopenia

Cuando el paciente presenta una trombocitopenia verdadera, se deberán descartar causas no inmunes y hereditarias así como las PTI secundarias (Figura 1).

Si la evaluación inicial (Tabla 1) no revela una causa evidente, el diagnóstico diferencial se deberá realizar con algunos síndromes de insuficiencia medular. En estos, y algunos otros pocos casos, la PAMO y/o BMO pueden ayudar al diagnóstico correcto (Tabla 2).

El diagnóstico de las trombocitopenias hereditarias es complejo, debiendo recurrirse a estudios de funcionalidad plaquetaria, microscopía electrónica y detección de mutaciones a nivel molecular, pero en algunas ocasiones la atenta observación de la morfología plaquetaria y leucocitaria, así como la historia familiar pueden orientar al diagnóstico.

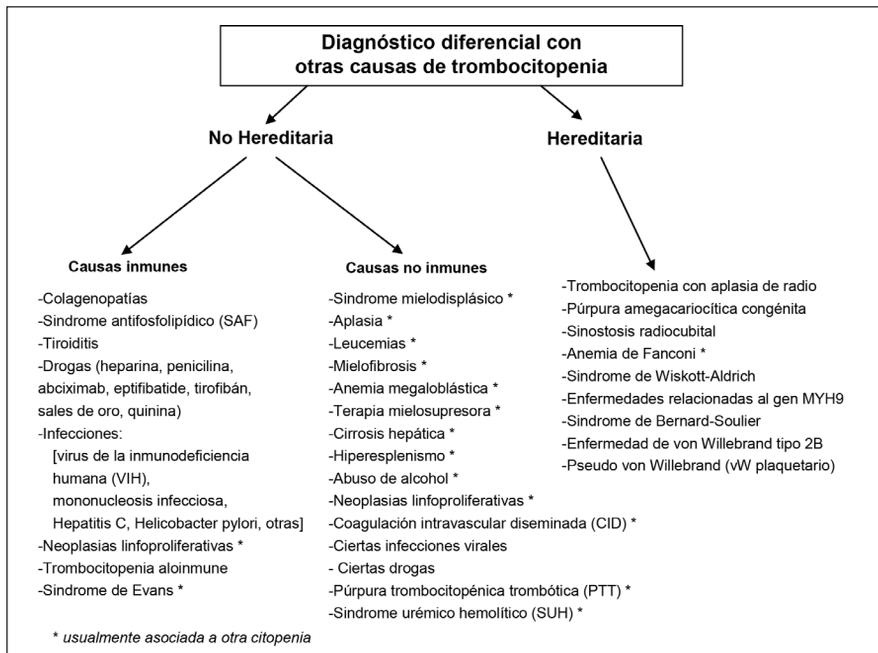


Figura 1.

TABLA 1. Evaluación inicial

Historia clínica.

Examen físico.

Hemograma con recuento de plaquetas.

Visualización del frotis de sangre periférica.

Pruebas de coagulación.

Prueba de Coombs directa (PCD) (solicitarla siempre en pacientes pediátricos; en adultos si presentan anemia asociada).

Hepatograma.

Proteinograma.

Dosaje de inmunoglobulinas.

Estudio de colagenopatías. En mayores de 10 años. Adecuarlo a cada paciente (sexo femenino, mayor edad al diagnóstico, trombocitopenia moderada al diagnóstico, etc.)

Serología para VIH, hepatitis B (VHB) y C (VHC), Helicobacter pylori, virus de Epstein Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV). Según la edad del paciente.

Anticuerpos antifosfolípidos. Especialmente en mayores de 10 años.

Anticuerpos antitiroideos. Especialmente en adultos.

TABLA 2. Indicaciones de Medulograma

Pacientes Adultos	Pacientes Pediátricos
Mayores de 60 años	Citopenia asociada (excepto anemia ferropénica)
Citopenias asociadas	No respuesta a Inmunoglobulina endovenosa (Ig EV)
Falla a primera línea de tratamiento	Previo al uso de corticoides (opcional)
Previo a esplenectomía	No remisión a los 3-6 meses (*)
Presentación atípica (organomegalia)	

(*) Queda a criterio del médico tratante su realización en cualquier momento en caso de que el paciente presente hemorragias severas o asociación con otra citopenia sin causa evidente.

4. TRATAMIENTO

4.a TRATAMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

PTI de reciente diagnóstico

Se indicará tratamiento a pacientes con recuento de plaquetas $<20 \times 10^9/L$ y/o hemorragia activa y/o factores de riesgos (traumatismo craneoencefálico, politrauma, uso de antiagregantes 7 a 10 días previos, coagulopatía asociada, vasculitis).

Las opciones terapéuticas se observan en la tabla 3. En la figura 2 se muestra el algoritmo recomendado para la secuencia terapéutica.

TABLA 3. Tratamiento de PTI de reciente diagnóstico en pacientes pediátricos

Tratamiento	Dosis	Tiempo de respuesta	Respuesta	Duración de la respuesta	Categoría de evidencia y adversos	Efectos consenso
Ig EV	1 g/Kg/día x 2 días 0,8 g/Kg/día x 1 día	24 – 48 hs Algo más tardía	90-95%	15 a 20 días	Categoría 1	Anafilaxia, cefalea, nauseas, febrícula, meningitis aséptica.
Prednisona	4 mg/kg/día x 4 días vía oral (dosis máxima 180 mg/día) 1-2 mg/kg/día x 14 días vía oral	3-5 días 5-7 días	80% 60-80%	Generalmente recaída rápida	Categoría 1	Cushing, osteoporosis, hipertensión, hiperglucemia, cataratas, psicosis.
Metilprednisona	30 mg/kg/día x 2-3 días EV (dosis máxima 1 gr)	Similar a 4x4	60 a 90%			
Dexametasona	20-40 mg/m ² /día vía oral (dosis máxima 40 mg)	80%				
Anti D (paciente Rh+)	50-75 mcg/kg/día EV	4-5 días	80%	15 a 20 días Habitualmente produce descenso de Hb de 0,5 a 2 g/dL	Categoría 1	Anemia hemolítica inmune fatal con dosis de 75 mcg/Kg/día (advertencia FDA)
Conducta expectante (*)					Categoría 2A	Reevaluación periódica

(*) En pacientes sin sangrado o con sangrado mínimo (sólo manifestaciones en piel)

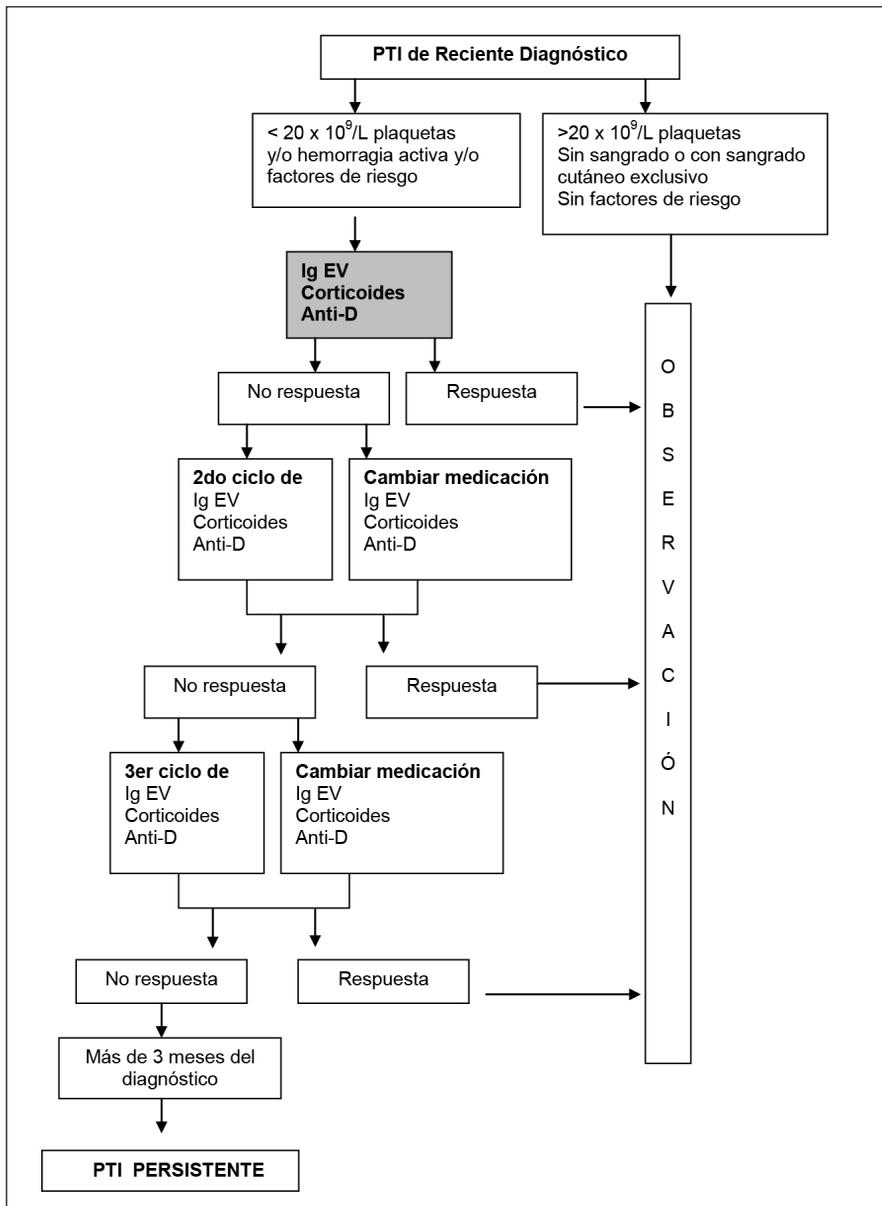


Figura 2. Algoritmo para tratamiento de PTI de reciente diagnóstico en pacientes pediátricos.

PTI Persistente

Serán pasibles de tratamiento activo los pacientes cuyos recuentos plaquetarios se mantengan sostenidamente por debajo de $20 \times 10^9/L$ o presenten hemorragias severas. Se podrá utilizar alguna de las opciones terapéuticas para PTI de reciente diagnóstico, solas o combinadas, con la finalidad de mantener recuentos plaquetarios por encima de los valores considerados seguros. En casos severos o de sangrado intratable se podrá considerar la esplenectomía o la utilización de Rituximab, según lo detallado para PTI crónica.

PTI Crónica

Serán pasibles de tratamiento activo los pacientes cuyos recuentos plaquetarios se mantengan sostenidamente por debajo de $20 \times 10^9/L$ o presenten hemorragias severas. Se podrá utilizar alguna de las opciones terapéuticas para PTI de reciente diagnóstico, solas o combinadas, con la finalidad de mantener recuentos plaquetarios por encima de los valores considerados seguros. En la tabla 4 se muestran las otras opciones terapéuticas posibles si se consideran indicadas teniendo en cuenta el riesgo de vida, la calidad de vida y la falla a tratamientos anteriores.

TABLA 4. Tratamiento de PTI crónica en pacientes pediátricos

Tratamiento	Dosis	Tiempo de respuesta	Respuesta	Categoría de evidencia y consenso	Efectos adversos
Esplenectomía(*)		1 a 56 días	70-90%	Categoría 2A	Sepsis Vacunación previa
Rituximab	375 mg/m ² /dosis/semana x 4 semanas (**)	7 a 56 días	Respuesta: 60-70% Respuesta duradera: Aproximadamente 26%	Categoría 2A	Leucoencefalopatía multifocal progresiva Rash maculopapular Enf. del suero Artralgias Infecciones

(*) Preferentemente en mayores de 10 años. En PTI que comprometa la vida puede ser necesario realizarla a edades menores. Ver "Esplenectomía"

(**) Considerar el uso de menor número de dosis

ESTE CONSENSO RECOMIENDA: Rituximab antes que esplenectomía en menores de 5 años (2A). Actualmente no hay evidencia para preferir una opción terapéutica sobre otra en mayores de 5 años.

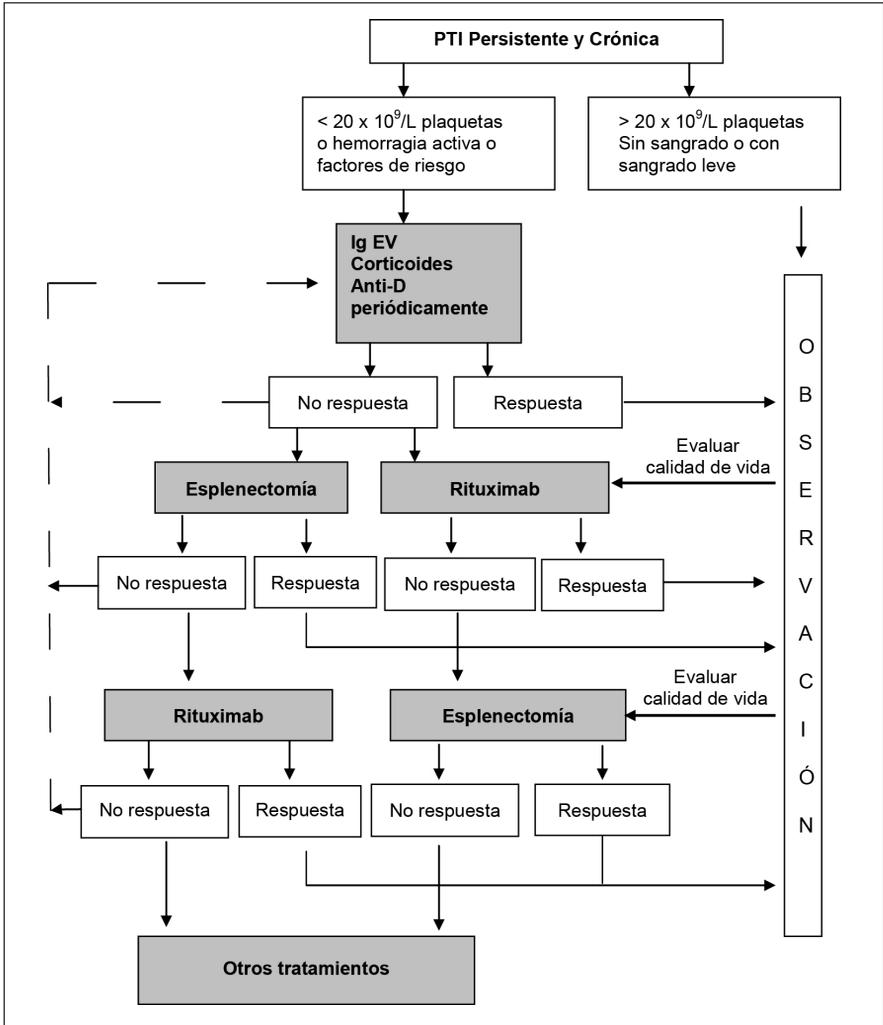


Figura 3. Algoritmo para tratamiento de PTI Persistente y Crónica en pacientes pediátricos

Si la esplenectomía o el tratamiento con Rituximab están contraindicados, fracasaron o no fueron aceptados, y el paciente presenta en forma continua recuentos plaquetarios $\leq 20 \times 10^9/L$ o hemorragias severas, se podrá continuar

con la/s medicación/es descriptas anteriormente o intentar con alguna de las siguientes opciones terapéuticas, solas o combinadas, con la finalidad de mantener recuentos plaquetarios por encima de los valores considerados de alto riesgo (Tabla 5).

Debido a la escasa experiencia pediátrica con estas terapias, los esquemas terapéuticos indicados son tentativos.

TABLA 5. Otras opciones de tratamiento en pacientes pediátricos con PTI crónica (*)

Droga	Dosis usual	Respuesta	Tiempo hasta respuesta	Comentarios
Ciclofosfamida	1,5 gr/m ² /dosis EV cada 4 semanas	50%	1 semana a 4 meses	2 a 4 dosis totales
Azatioprina	2-3 mg/Kg/día vía oral	60%	1 a 6 meses	No más de 150 mg/día
Micofenolato mofetil	1 gr 2 veces por día por 3 a 4 semanas	45-75%	4 a 6 semanas	
Ciclosporina A	5 mg/Kg/día por 1 semana Luego 2-3 mg/Kg/día	50-80%	3 a 4 semanas	Ajustar según ciclosporinemia (100 a 200 ng/mL) Vigilar función renal
Vincristina	0,02 mg/Kg/dosis EV 1 vez por semana	10-75%	1 a 2 semanas	Dosis máxima: 2 mg - 3 dosis totales
Vinblastina	0,1 mg/kg/dosis EV, cada 5-7 días	10-75%	1 a 2 semanas	Dosis máxima: 10 mg por 3 dosis
Danazol	2-3 mg/kg/día, oral	40 – 60%	14 a 90 días	

(*) ver efectos adversos en tabla 9

Uso de agonistas del receptor de trombopoyetina (RTPO) (eltrombopag, romiplostim): su eficacia y seguridad en niños están todavía bajo estudio, por lo que aún no puede recomendarse su utilización.

4.b TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTOS

Manejo inicial

En enfermedad reciente, el objetivo es alcanzar un recuento seguro lo antes posible, a fin de evitar el sangrado grave (SNC) o fatal. En enfermedad crónica, el objetivo es mantener un recuento $>30 \times 10^9/L$ ($>50 \times 10^9/L$ en ancianos o con factores de riesgo adicionales).

Debe considerarse tratamiento en todos aquellos con $<30 \times 10^9/L$ plaquetas. Casos con $30-50 \times 10^9/L$ plaquetas deben tratarse sólo si sangran o pre-procedimiento, como así también casos seleccionados con un estilo de vida de riesgo. Las opciones terapéuticas de primera línea se observan en la tabla 6. En la figura 4 se muestra el algoritmo recomendado para la secuencia terapéutica.

TABLA 6. Tratamiento de pacientes adultos con PTI. Opciones de primera línea

Droga de inicio	Dosis usual	Respuesta inicial	Tiempo hasta respuesta	Comentarios
Meprednisona(*)	0.5 a 2 mg/kg/día	70-80%	4-14 días a semanas	<20% respuestas sostenidas fuera de tratamiento
Dexametasona(*)	40 mg/día x 4días Cada 2-4 semanas por 1-4 ciclos	60-90%	2-14 días a semanas	50% respuesta sostenida fuera de tratamiento
Ig EV(*)	1 g/kg/día x 2días	65-80%	1-2 días	Costo Efecto usualmente de corta duración
Ig anti-D EV (**)	50-75 mcg/kg/ dosis (75 más eficaz)	70%	1-5 días	Paciente Rh+ y no esplenectomizado Contraindicado si PCD+ o evidencia de hemólisis

(*) Se prefieren cursos largos ya que se asocian a mayor tiempo hasta la pérdida de respuesta aunque obligan a un descenso de dosis más lento durante el cual pueden aparecer efectos adversos y/o pérdida de la respuesta

(**) En caso de contraindicación para esteroides.

ESTE CONSENSO RECOMIENDA: tratamiento en todos aquellos pacientes con $<30 \times 10^9/L$ plaquetas (2A). También recomienda meprednisona por sobre las otras opciones (2A). Podrá considerarse el uso de Ig EV en primera línea, junto a esteroides, ante riesgo inminente de sangrado grave.

Manejo del paciente adulto que no responde, que recae o con efectos adversos

Ante la falta de respuesta al tratamiento de primera línea, considerar diagnóstico alternativo y/o realizar una PAMO/BMO. No hay un estándar de

tratamiento de segunda línea (Tabla 7). La selección del tratamiento dependerá de la respuesta mostrada al tratamiento inicial, de la duración de la misma y de la fase de la enfermedad al momento de la decisión. Una recaída tardía autoriza a repetir un esquema similar al inicial (2A). Algunos pacientes pueden mantener recuentos seguros con dosis bajas de esteroides, la toxicidad a largo plazo de estas dosis mínimas no está bien establecida. El uso indefinido de baja dosis de esteroides debería consensuarse con el paciente (2A).

TABLA 7. Tratamiento de pacientes adultos con PTI. Opciones de segunda línea

Droga de inicio	Dosis usual	Respuesta inicial	Tiempo hasta respuesta	Comentarios
Esplenectomía		~80%	1-56 días	Vacunar previamente
Rituximab(*)	375mg/m ² /sem por 4 semanas	~ 65%	7-56 días	Remisión a largo plazo no mayor de 25% Considerar vacunación previa(**) En portadores VHB tomar precauciones para evitar reactivación viral. Contraindicado si existe hepatitis activa
Agonistas RTPO: eltrombopag (E), romiplostim (R) (Tabla 8)	Ver cuadro	>80%(***)	7-28 días (E) 5-14 días (R)	Crean dependencia Poca información sobre seguridad y eficacia a largo plazo (respuesta ~ 60%)

(*) Parece tener mejores resultados (o menos complicaciones) cuando se indica post esplenectomía. La dosis recomendada está extrapolada de la empleada en otras enfermedades autoinmunes.

(**) Esquema similar al empleado pre-esplenectomía La vacunación posterior al uso del rituximab mostró respuesta pobre.

(***) En esplenectomizados o no. El Consenso Internacional 2010 los considera una más entre las opciones de segunda línea. Las guías ASH 2011 los ubican como posible segunda línea en lugar de esplenectomía. Pueden servir como terapia puente que permita demorar la esplenectomía.

ESTE CONSENSO SUGIERE: agonistas RTPO sobre rituximab (2A). Cualquiera de ambos por sobre realizar una esplenectomía antes de un año del diagnóstico (2A). Esplenectomía por sobre tratamiento médico en PTI crónica (2B)

TABLA 8. Agonistas del RTPO: ajuste de dosis en adultos

Eltrombopag	Romiplostim
- Inicial: 50 mg/día, oral	- Inicial: 1 mcg/kg/semana, subcutáneo
- Ajuste cada 2 semanas	- Ajuste cada semana
<50x10 ⁹ /L aumentar 75 mg/día	<50x10 ⁹ /L aumentar de a 1 mcg /kg/semana hasta 10 mcg /kg/semana
50-200x10 ⁹ /L seguir igual	50-200x10 ⁹ /L seguir igual
200-400x10 ⁹ /L reducir a 25 mg/día y luego a 25 mg día por medio	200-400x10 ⁹ /L reducir de a 1 mcg /kg/semana
>400x10 ⁹ /L suspender y	>400x10 ⁹ /L suspender y
- Aspirina	- Aspirina
- Reiniciar a dosis menor	- Reiniciar a dosis menor
- Riesgo de rebote	- Riesgo de rebote
- Vigilar función hepática	

El paciente adulto refractario

Estos pacientes tienen alto riesgo de muerte hemorrágica. En casos sintomáticos o con un recuento de riesgo, discutir con el paciente las opciones de tratamiento que, en esta etapa, raramente serán curativas. Se recomienda buscar diagnósticos alternativos así como detectar y erradicar al *H. pylori*. Puede haber respuestas transitorias a esteroides o Ig EV.

Los agonistas de RTPO mostraron una respuesta plaquetaria sostenida en >60% de los casos seguidos por hasta 5 años. El rituximab ofrece la posibilidad (baja) de alcanzar una remisión duradera sin tratamiento (y la posibilidad de eventuales retratamientos periódicos ante cada pérdida de respuesta). Existe una larga lista de fármacos que se han utilizado en esta etapa, especialmente en la era previa a rituximab y a los agonistas del RTPO: las respuestas individuales no suelen superar el 30% y varios se asocian con toxicidad que prohíbe el uso prolongado. (Tabla 9)

TABLA 9. Tratamiento de pacientes adultos con PTI.
Otras opciones de tercera línea

Droga de inicio	Dosis usual	Respuesta inicial	Tiempo hasta respuesta	Comentarios
Danazol	400-800 mg /día	67%	4 semanas y hasta 6 meses	Alteración del hepatograma, dislipemia, virilización, menorrea
Dapsona	75-100 mg/día	50%	3 semanas	Hemólisis de laboratorio (en muchos). Anemia hemolítica (en algunos). Contraindicado si existen Hb. inestables o déficit de G6FDH. Rash
Azatioprina	1-2 mg/kg/día (máximo 150 mg/día)	60%	1 a 6 meses	Alteración del hepatograma, Anemia, leucopenia, infección
Micofenolato mofetil	1 g 2 veces/día por 3 a 4 semana	45-75%	4-6 semanas	Cefalea, dorsalgia, infección
Ciclosporina A	5 mg/kg/día por 1 semana Luego 2-3 mg/kg/día	50-80%	3 a 4 semanas	Ajustar según ciclosporinemia (100-200 ng/mL) Vigilar función renal HTA, infección
Vincristina	1-2 mg/dosis EV por semana (dosis total 6 mg)	10-75%	1 a 2 semanas	Neuropatía, constipación, flebitis infusional
Ciclofosfamida	1-2 mg/kg/día, oral 1 g/m ² pulsos EV cada 2-4 semana por 1-3 dosis	25-80%	1 semana a 4 meses	Mielosupresión, neoplasia secundaria

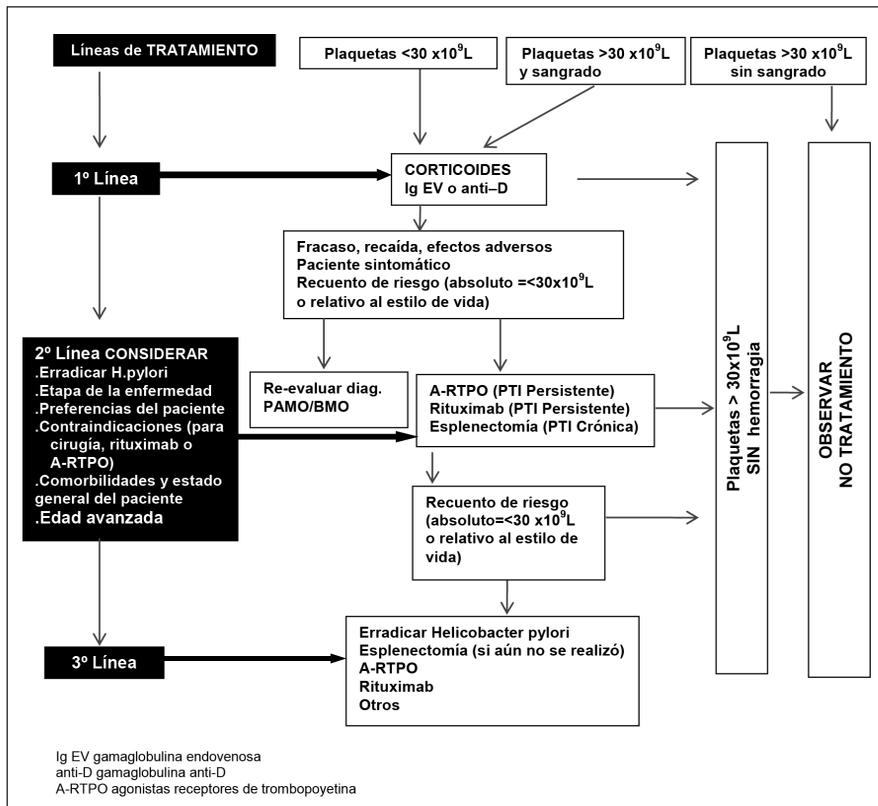


Figura 4. Algoritmo para el tratamiento del paciente adulto con PTI

4.c ESPLENECTOMÍA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS CON PTI

La esplenectomía es hoy el tratamiento más eficaz en el largo plazo (hasta 90% respuesta inicial; 70% respuesta sostenida a 5-10 años). La eficacia es menor en pacientes añosos. El procedimiento convencional y el laparoscópico producen respuestas similares. La esplenectomía laparoscópica presenta menos complicaciones (9% vs. 12%) y menor mortalidad (0.2% vs. 1%). Excepto en caso de enfermedad severa sin respuesta a otras medidas o cuando el tratamiento altere la calidad de vida o por preferencias del paciente, se sugiere demorar la esplenectomía al menos 12 meses en niños o 6 meses en adultos.

Guías recientes advierten sobre la ineficacia de la esplenectomía cuando el estudio de sobrevida de plaquetas-In¹¹¹ muestra captación hepática o mixta, si está disponible, puede ser útil.

La indicación de esplenectomía en niños presenta consideraciones especiales. La decisión deberá consensuarse entre el paciente, sus padres y el médico. Previo a esplenectomía es imprescindible la vacunación contra gérmenes capsulados. La necesidad y las indicaciones de profilaxis antibiótica post esplenectomía son largamente discutidas, especialmente en adultos (Tabla 10).

TABLA 10. Algunas consideraciones acerca de la esplenectomía

1. Vacunación:

- Se recomienda para: H. influenzae, meningococo y neumococo, por lo menos 2 semanas previo a la esplenectomía
- Vacunación antigripal 1 vez por año
- Reinmunización para neumococo cada 5 años

2. Profilaxis antibiótica (ATB):

- El beneficio de profilaxis indefinida es incierto. El riesgo de infección tardía o sepsis fulminante en pacientes vacunados es bajo.
- Profilaxis ATB: penicilina, amoxicilina (eritromicina o levofloxacina en caso de alergia)
- Guías británicas recomiendan profilaxis ATB en:
 - Menores de 15 años y mayores de 50 años
 - Respuesta inadecuada a la vacunación antineumocócica o historia de infección grave por neumococo.
- Durante al menos 2 años post esplenectomía (período de mayor riesgo de infección sistémica fulminante, en especial en pediatría.)

3. Otras complicaciones

- Una revisión reciente advierte sobre las complicaciones de la esplenectomía en el corto plazo (mortalidad, sangrado, parálisis frénica, infección y tromboembolismo perioperatorios) y a largo plazo (eventración, adherencias, hipertensión pulmonar, enfermedad cardiovascular, infecciones a neumococo, sepsis fulminante)
- Sin embargo, la esplenectomía en PTI presenta tasas de infección, tromboembolismo venoso, hipertensión pulmonar y enfermedad cardiovascular mucho menores que cuando se la indica por otras causas.

ESTE CONSENSO RECOMIENDA: cada centro deberá consensuar la política de profilaxis antibiótica con infectología. Los pacientes deben ser notificados sobre el riesgo de infección y la importancia de la consulta médica inmediata ante un cuadro febril (2A).

4.d TRATAMIENTO DE EMERGENCIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS CON PTI

Cuando el sangrado implica un riesgo inmediato para la vida, el órgano o un miembro (sangrado cerebral, abdominal, ocular o síndrome compartimental), y se requiere el aumento INMEDIATO del recuento de plaquetas, utilizar en forma simultánea:

- Ig EV 1g/kg por 1-2 días consecutivos
- Bolos de metilprednisolona EV por 2-3 días.
- Como esta estrategia suele demorar entre 24 y 48 hs, también administrar transfusión de concentrados plaquetarios (en pacientes adultos: 1-3 U/h o 10 U cada 4 hs y hasta 1 féresis cada 30 minutos. En pacientes pediátricos: 0,5 a 1 U/m²/hora o 2 a 4 U/m² cada 6 horas)
- Control mecánico o quirúrgico en el sitio de sangrado, si es necesario y factible (abdomen, SNC).
- Esplenectomía: será mandatoria en caso de sangrado que amerite laparotomía o neurocirugía. En otros, considerar caso por caso ante sangrado crítico persistente a pesar del tratamiento médico.
- rFVIIa: Su uso está limitado a fallo del tratamiento médico y necesidad de cirugía, sangrado en SNC no quirúrgico, otro sangrado crítico con imposibilidad de cirugía. Dado que se requiere un número mínimo de plaquetas se debe administrar junto con concentrados plaquetarios.

ESTE CONSENSO RECOMIENDA: triple terapia médica (Ig EV, bolos de metilprednisolona y concentrados de plaquetas). En el caso de ser necesaria la cirugía de urgencia, realizar esplenectomía previa (en caso de neurocirugía) o simultánea (en caso de laparotomía) (2A)

ESTE CONSENSO SUGIERE: rFVIIa como último recurso en casos refractarios al tratamiento anterior (2A)

5. PTI Y EMBARAZO

La frecuencia de PTI gestacional oscila entre 1:1000 y 1:10000 embarazos. Representa el 3-5% de las plaquetopenias durante el embarazo. El diagnóstico es por exclusión de otras causas más frecuentes de trombocitopenia gestacional

(trombocitopenia incidental y desórdenes hipertensivos del embarazo). El embarazo, por su parte, puede agravar una PTI pre existente. En la evaluación de una trombocitopenia gestacional (Figura 5) es importante considerar:

- el recuento plaquetario basal previo al embarazo
- el trimestre de aparición
- la severidad

Una historia previa de plaquetopenia que se profundiza a medida que avanza el embarazo, va en favor de PTI. La instalación precoz, en una embarazada sin antecedentes, sugiere PTI, siendo ésta la causa más común de trombocitopenia del primer trimestre. En cambio, el 75% de las trombocitopenias que aparecen en el último trimestre o el parto son incidentales. La aparición de una trombocitopenia en el posparto obliga a descartar síndrome HELLP (u otra forma de microangiopatía trombótica) por medio del examen del frotis y el perfil de coagulación.

Una trombocitopenia severa, menor a $50 \times 10^9/L$ plaquetas, sugiere PTI. La trombocitopenia incidental (5-10% de los embarazos) suele ser leve, alrededor de $100 \times 10^9/L$ y raramente por debajo de $80 \times 10^9/L$ plaquetas. La mortalidad materna de la PTI gestacional es casi nula. La morbilidad está dada por el recuento de plaquetas al momento del parto. Como regla general, el modo de parto (vaginal o cesárea) debe decidirse según criterio obstétrico. Mientras que, para la madre trombocitopénica, la vía vaginal del parto es usualmente más segura, no hay evidencia de que la cesárea sea más segura para el feto trombocitopénico. En caso de parto vaginal, minimizar el trauma fetal y evitar el uso de forceps o vacuum.

El tratamiento debe seguir pautas similares al resto de los adultos, enfatizándose el manejo conservador especialmente en el primero y segundo trimestre. El uso de corticoides durante el embarazo presenta complicaciones especiales: diabetes gestacional, hipertensión, prematuridad, abrupción placentaria. Las referencias sobre el uso de Ig EV anti-D en el embarazo son escasas. (Figura 6).

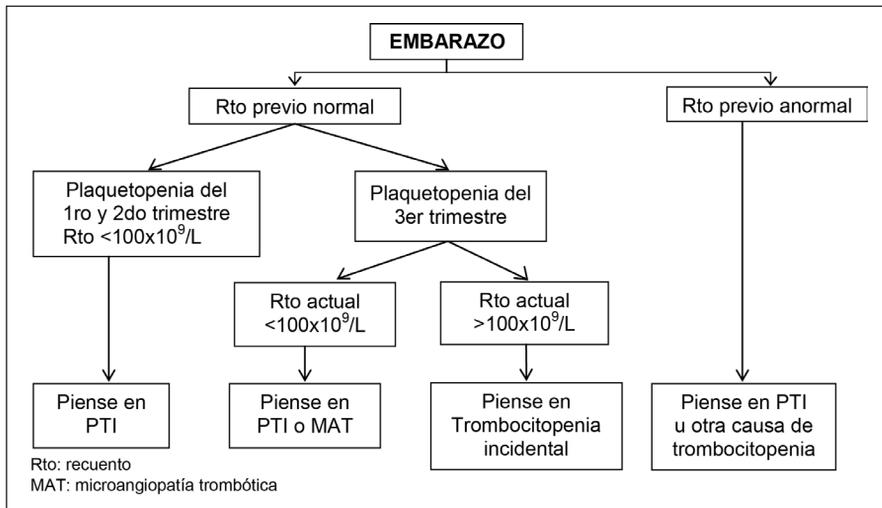


Figura 5. Algoritmo de diagnóstico ante una plaquetopenia en el embarazo

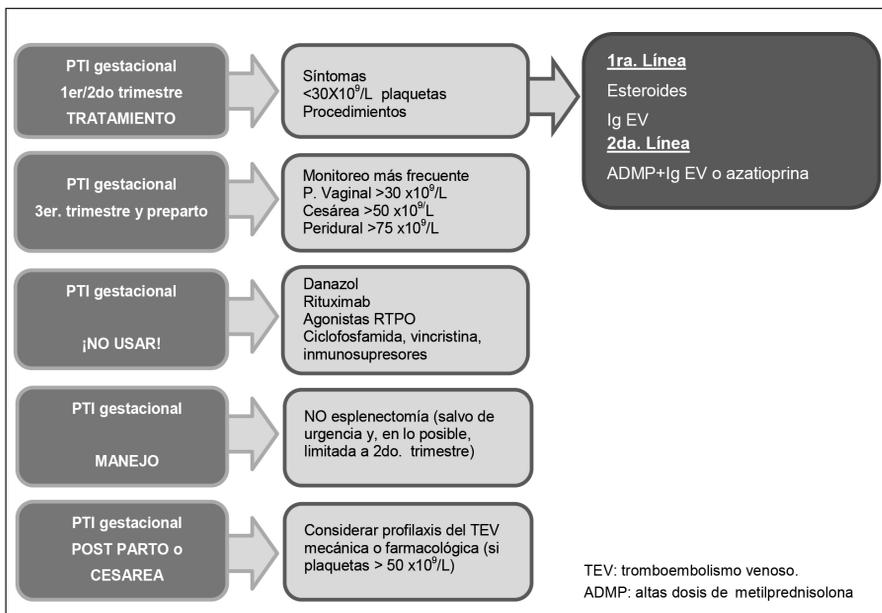


Figura 6. Tratamiento de PTI gestacional

PTI Y RECIÉN NACIDO

Este trastorno se produce tanto en hijos de madres con PTI activa diagnosticada previamente al embarazo como en las diagnosticadas durante el mismo, pero también en aquellas aparentemente curadas ya sea por remisión espontánea o por esplenectomía.

La estimación más certera comunicada por los ensayos clínicos prospectivos de la incidencia de trombocitopenia severa (recuento plaquetario inferior a $50 \times 10^9/L$) en hijos de madre con PTI es de 8% a 11%. El nivel más bajo de plaquetas ocurre habitualmente de 3 a 5 días después del nacimiento.

No se ha encontrado correlación entre el recuento plaquetario del neonato y factores maternos tales como recuento plaquetario, nivel de anticuerpos o antecedente de esplenectomía; sólo la historia previa de trombocitopenia neonatal severa en un hermano es un factor predictivo importante.

Las hemorragias habitualmente son leves a moderadas. La ocurrencia de hemorragias mayores (fundamentalmente intracraneana) es inferior a 1%. La trombocitopenia puede persistir hasta los 4 meses de vida, pero el riesgo de hemorragias disminuye casi totalmente después de las 2 primeras semanas de vida.

No existe hasta la fecha ninguna guía basada en la evidencia para indicar tratamiento en estos casos. En líneas generales la conducta más conveniente a adoptar es:

ESTE CONSENSO RECOMIENDA:

Con recuento plaquetario $> 50 \times 10^9/L$:

- Conducta expectante y control diario x 7 días

Con recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/L$:

- Ig EV: 1 gr/kg/día x 1-2 días con o sin trasfusión de plaquetas irradiadas
- Ecografía transcraneal en todo neonato con plaquetopenia grave para excluir tempranamente sangrado asintomático del SNC.
- Control periódico (frecuencia de acuerdo a evolución) durante 4 semanas

La administración de globulina anti-D puede ser una alternativa pero está en evaluación.

Se recomienda no aplicar vitamina K intramuscular hasta conocer el recuento plaquetario.

6. PTI ASOCIADA A OTRAS PATOLOGÍAS

6.a PTI EN HEPATITIS POR VIRUS C

Durante el curso de HVC puede desarrollarse PTI secundaria que mejora con la terapia antiviral. El tratamiento de la HVC consiste en ribavirina e interferón, pero la trombocitopenia $<75 \times 10^9/L$ es una contraindicación relativa para la utilización de este último.

Los corticoides pueden provocar aumento de la carga viral, mientras que los estudios con eltrombopag en adultos demostraron eficacia pero riesgo de trombosis portal en enfermos con hipertensión portal y hepatopatía crónica no viral.

Recomendamos:

- **Tratamiento antiviral si no hay contraindicación y con cuidadoso monitoreo del nivel de plaquetas.**
- **Si es necesario el tratamiento específico para la PTI, comenzar con Ig EV.**
- **Seguimiento conjunto con hepatólogo y/o infectólogo.**

6.b PTI EN INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La infección por VIH puede acompañarse de PTI secundaria. El tratamiento antiviral puede mejorar el nivel de plaquetas. La utilización de corticoides, Ig EV e Ig anti-D han demostrado seguridad y eficacia en este escenario. La esplenectomía también es útil pero sus riesgos no han sido bien establecidos. No se conoce con certeza el efecto que puedan tener los citotóxicos, rituximab, eltrombopag y romiplostim sobre la progresión de la infección viral.

Recomendamos:

- **Tratamiento antiviral si no hay contraindicación.**
- **Si es necesario el tratamiento específico para la PTI se pueden utilizar: corticoides, Ig EV, Ig anti-D y esplenectomía.**
- **Seguimiento conjunto con infectólogo.**

6.c PTI EN INFECCIÓN POR H. PYLORI

La infección por H. pylori puede acompañarse de PTI secundaria. La terapia de erradicación de la bacteria puede mejorar el nivel de plaquetas en aproximadamente el 50% de los adultos afectados, especialmente en aquellos que tienen trombocitopenias leves y viven en áreas con alta prevalencia de la infección.

Recomendamos:

- Realizar la detección de la infección por *H. pylori* en los enfermos que más pueden beneficiarse de la terapia de erradicación y/o en los no respondedores a las terapias farmacológicas de primera línea.
- El test de la urea en aire espirado, la detección del antígeno en materia fecal y la endoscopia son métodos más sensibles y específicos que la investigación de anticuerpos en sangre.
- En los enfermos en los que se demuestra la infección, comenzar con terapia de erradicación.

6.d SINDROME DE EVANS

Es una rara enfermedad caracterizada por la aparición simultánea o secuencial de anemia hemolítica autoinmune, PTI y/o neutropenia inmune. Constituye el 1%-4% de los casos inicialmente diagnosticados como PTI o anemia hemolítica autoinmune.

El 50-60% de los niños pueden superponer criterios de ALPS (síndrome autoinmune linfoproliferativo). Otras condiciones asociadas a síndrome de Evans en población pediátrica son: inmunodeficiencia común variable, post trasplante de órganos sólidos o médula ósea, exposición a fludarabina u otras drogas. La respuesta a los tratamientos usados para PTI (corticoides, Ig EV, incluso esplenectomía) es menor y frecuentemente ineficaz. Tiene un alto porcentaje de mortalidad asociada a sangrado o sepsis.

En adultos el 50% de los casos de Evans son secundarios a enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos e inmunodeficiencias. El manejo es similar al convencional de la PTI y se caracteriza porque luego del tratamiento inicial el 73% de los pacientes son dependientes de corticoides o requieren una segunda línea terapéutica. No se ha publicado experiencia con el uso de A-RTPO. En una revisión reciente con un seguimiento de 5 años se observó que solamente el 32% de los adultos tratados permanecía en remisión completa o parcial y que la mortalidad global era del 25%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA y col. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113:6511-21
2. Cines D, Kuter D, Newland A, Provan D, Sempe J. Editors. The handbook First Edition. Immune Thrombocytopenia. European School of Haematology 2010
3. Cines D, Liebman H and Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2009; 46(Suppl 2):S 2-14

4. Cuker A. Toxicities of thrombopoietic growth factors. *Semin Hematol* 2010;47:289-98.
5. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J y col. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British standards in haematology by a working party of the haematology task force. *Br J Haematol* 2011;155: 308-17.
6. Donato H, Cedola A, Elena G, Rapetti MC, Rossi N, Ramos A, y col. Comité Nacional de Hematología. Purpura trombocitopénica inmune: Guía de diagnóstico y tratamiento. *Ach Argent Pediatr* 2010; 108: 97-102.
7. Grainger JD, Bolton-Maggs PHB, Godeau B, Bussel J, Donato H, Elalfy M, y col. Diagnosis and management of chronic ITP: comments from an ICIS expert group. *Ann Hematol* 2010; 89: 11-17.
8. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, y col on behalf of the Intercontinental Cooperative ITP Study Group. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica* 2011; 96: 1831-7.
9. Michel M, Chanut V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, y col. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood* 2009; 114:3167-72.
10. Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol* 2012;158:3-15.
11. Neunert C, Lim W, Crowther M, y col. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117: 4190-207.
12. Provan D, Stasi R, Newland AC, y col. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86.
13. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, y col. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386-93.
14. Rodeghiero F, Ruggeri M. Short and long term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? *Brit J Haematol* 2012; 158:16-29.
15. Tarantino MD, Bolton-Maggs PHB. Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol* 2007;14:526-34.
16. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010;85:174-80.
17. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102:4306-11.