

# Modelo de Guía de Práctica Clínica en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática

Guillermo Gutiérrez-Espíndola,<sup>a\*</sup> Carlos Martínez-Murillo<sup>b</sup> y Patricia Oropeza-Martínez<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Hematología y <sup>b</sup>Coordinación UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D. F., México  
<sup>c</sup>Hospital General de Zona 8, IMSS, México D. F., México

## RESUMEN

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una enfermedad autoinmune caracterizada por una cuenta baja de plaquetas lo que puede dar lugar a hemorragia mucocutánea y se debe a la unión de autoanticuerpos generalmente de tipo IgG, con diferentes glucoproteínas de la membrana plaquetaria, principalmente GP IIb/IIIa; lo cual causa destrucción prematura de las plaquetas a nivel del sistema reticuloendotelial, principalmente dentro del bazo.

La elaboración de la Guía de Práctica Clínica (GPC) acerca de la PTI tiene como objetivos entre otros: definir el abordaje diagnóstico para pacientes con PTI, proporcionar recomendaciones razonadas y sustentadas en la mejor evidencia científica disponible y unificar criterios de diagnóstico y tratamiento para los médicos de los diferentes niveles de atención. La GPC menciona de forma práctica las bases del diagnóstico y tratamiento de pacientes con PTI, para iniciar el estudio y tratamiento racionales mientras los pacientes son referidos al especialista. En el desarrollo de una GPC se toman en cuenta los conceptos de calidad, nivel de evidencia y grado de recomendación. A continuación se mencionarán los principales puntos sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

### Palabras clave:

Púrpura, trombocitopenia, PTI, guías de práctica clínica

## SUMMARY

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disease characterized by a low platelet count that may lead to mucocutaneous bleeding. It is due to the binding of antibodies, generally IgG type, with different glycoproteins of the platelet membrane—mainly GP IIb/IIIa—causing premature destruction of platelets of the reticuloendothelial system primarily in the spleen. Development of clinical practice guidelines (CPG) for ITP has as its objective the following: 1) to define the diagnostic approach to patients with ITP, 2) to provide reasonable recommendations based on the best available scientific evidence, and 3) to unify criteria for diagnosis and treatment by physicians at different levels of care. CPG mentions in practical terms the basis of diagnosis and treatment for ITP patients, to initiate the study and rational treatment of their disease while patients are referred to a specialist. Development of a CPG takes into account the concepts of quality, level of evidence and degree of recommendation. We discuss the major points regarding diagnosis and treatment of the disease.

### Key words:

Purpura, thrombocytopenia, ITP, clinical practice guidelines

## Introducción

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una enfermedad autoinmune caracterizada por una cuenta baja de plaquetas lo que puede dar lugar a hemorragias mucocutáneas y se debe a la unión de autoanticuerpos generalmente de tipo IgG, con diferentes glucoproteínas de la membrana plaquetaria, principalmente GP IIb/IIIa, lo cual causa destrucción prematura de las plaquetas a nivel del sistema reticuloendotelial, principalmente dentro del bazo.<sup>1,2</sup> En nuestro

país es una de las más frecuentes enfermedades autoinmunes, pero no existen estudios epidemiológicos que describan su incidencia y prevalencia. En los Estados Unidos de Norteamérica su incidencia se reporta 5.8 a 6.6/100,000<sup>3</sup> y 4.0 a 5.3/100,000<sup>4,5</sup> habitantes entre adultos y niños respectivamente. El diagnóstico suele ser de exclusión porque no hay suficientes parámetros clínicos o pruebas diagnósticas que conduzcan a un diagnóstico exacto. Por otra parte el tratamiento varía ampliamente y generalmente no está basado en evidencias por la falta de ensayos clínicos controlados e investigación de calidad.

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Guillermo Gutiérrez-Espíndola. Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI-IMSS, Av. Cuauhtémoc 330, 06720 México D. F., México. Tel: (55) 5627 6900, Ext. 21406. Correo electrónico: gmogutes@hotmail.com

## PTI en adultos

Estos pacientes tienen un curso insidioso, generalmente sin alguna enfermedad infecciosa que preceda al cuadro, los síntomas pueden ser variables desde pacientes asintomáticos hasta pacientes con hemorragia importante a diferentes niveles tales como el tracto gastrointestinal, urinario o incluso en el SNC. La enfermedad predomina en mujeres durante la edad fértil. En la historia clínica deben distinguirse la hemorragia por trombocitopenia de la PTI, de aquellos debidos a alteraciones de la coagulación, se deben tomar en cuenta los antecedentes familiares, gineco-obstétricos, las cirugías previas, uso de fármacos, transfusiones, etc. Deberán excluirse enfermedades como el lupus, la mielodisplasia, anemia aplásica, la infección por VIH, púrpura trombocitopénica trombótica, la enfermedad de von Willebrand, la hepatitis viral<sup>6</sup> y otras en las cuales pueda observarse trombocitopenia asociada.<sup>2</sup> Al excluirse todas estas alteraciones podemos aproximarnos al diagnóstico de PTI. En el examen físico deberán buscarse signos que sugieran alguna enfermedad específica como procesos infecciosos tales como el SIDA, adenomegalias y hepatoesplenomegalia por sospecha de procesos linfoproliferativos, deformidades esqueléticas como en la trombocitopenia hereditaria, cambios neurológicos como en la PTT, trombotosis como en el síndrome antifosfolípido (SAF), etc. Parte del diagnóstico de PTI está basado principalmente en la exclusión de otras enfermedades con trombocitopenia usando la historia clínica, el examen físico y los estudios que se mencionarán a continuación (Cuadro I).

**Estudios de laboratorio.** Los estudios de laboratorio como la biometría hemática donde se observa la trombocitopenia deben ser complementados con la revisión de un frotis de sangre periférica para excluir agregación plaquetaria y otros cambios morfológicos anormales, si los hallazgos son atípicos sugiriendo diagnósticos hematológicos alternativos se deberán realizar investigaciones adicionales (*Nivel de evidencia IIb-IV: grado de recomendación B y C*). Es importante también excluir pseudotrombocitopenia mediante el uso de diferentes anticoagulantes como el EDTA.<sup>7</sup> La toma de médula ósea en pacientes adultos se ha recomendado si son mayores de 60 años o si se observaron cambios atípicos o si hay

### Cuadro I. Clasificación de niveles de evidencia

- Ia. Evidencia obtenida de meta-análisis de estudios controlados aleatorizados
- Ib. Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado aleatorizado
- IIa. Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado bien diseñado no aleatorizado
- IIb. Evidencia obtenida de al menos otro tipo de estudio bien diseñado casi-experimental
- III. Evidencia obtenida de estudios bien diseñados no experimentales, descriptivos tales como comparativos
- IV. Evidencia obtenida de reportes de comités de expertos u opiniones y/o experiencia clínica de autoridades respetadas

Fuente: Br J Haematol 2003; 120: 574-596.

mala respuesta a la primera línea de tratamiento o cuando el paciente vaya a ser considerado para esplenectomía<sup>6,8,9</sup> (*Nivel de evidencia III*). El nivel de inmunoglobulina asociada a plaquetas (PAIgG) se encuentra incrementada en pacientes con PTI pero los resultados no son suficientemente sensibles ni específicos para justificar su determinación como un estudio de rutina<sup>10</sup> (*Nivel de evidencia III*). La sensibilidad estimada de los anticuerpos antiplaquetarios es de 49 a 66% y la especificidad es de 78 a 92%, pero una prueba negativa no excluye el diagnóstico.<sup>2</sup> Anticuerpos específicos para glucoproteínas de membrana plaquetaria son menos sensibles pero su especificidad es de 90% en PTI<sup>11</sup> y pueden ser usados para distinguir trombocitopenia inmune y no inmune; sin embargo su uso para el diagnóstico de PTI no se considera justificado. La medición de trombopoyetina permite distinguir entre una producción reducida de plaquetas y una destrucción incrementada.<sup>12</sup> pero tampoco es recomendada como un estudio de rutina en la investigación de PTI. En pacientes con PTI se ha encontrado *H. pylori* y en algunos estudios la erradicación de dicha bacteria ha causado mejoría de la PTI.<sup>13,14</sup> Aunque en otros estudios no se ha observado lo mismo, sería importante investigarse *H. pylori* en pacientes refractarios (*Nivel de evidencia III, grado de recomendación B*). Otros estudios que no deben olvidarse son para descartar anemia hemolítica autoinmune, neutropenia inmune, nivel de inmunoglobulinas por sospecha de inmunodeficiencia, pruebas de función tiroidea y estudio citogenético opcional si se realiza médula ósea.<sup>6</sup>

**Tratamiento de emergencia.** Debe darse de forma intrahospitalaria y se recomienda en pacientes con trombocitopenia severa <10,000 y que presenten hemorragia activa del tracto gastrointestinal, urinario o SNC o riesgo inminente de hemorragia, por lo mismo se requiere de un incremento de plaquetas con prontitud. Los tratamientos que se utilizan son la transfusión de plaquetas con metilprednisolona intravenosa a 30 mg/kg/día, máximo 1 g/día por 2 a 3 días e inmunoglobulina G intravenosa (IgG-IV) 1 g/kg/día por 2 a 3 días<sup>2</sup> (*Nivel de evidencia IV*). Los pacientes Rh+ previo a la esplenectomía también pueden ser considerados para IgG-IV + anti D con vincristina y metilprednisolona así como transfusión de plaquetas si fuera necesario. La adición de factor VIIa recombinante puede considerarse si no hay respuesta a otros manejos y es necesaria una respuesta inmediata por ejemplo con hemorragia en SNC.<sup>15</sup> Los antifibrinolíticos como el ácido aminocaproico puede reducir la hemorragia en mucosas en dosis de hasta 5 g IV en 30-60 minutos y seguir con 5 g cada 6 horas VO o IV sin pasar de 24 g/día.<sup>2,6</sup>

**Tratamiento de primera línea.** No es de emergencia y se debe considerar el estado clínico del paciente ya que hay pacientes asintomáticos, o bien, que presenta hemorragia espontánea; el riesgo para tener hemorragia se observa si las plaquetas son <30,000.<sup>16</sup> En general, si los pacientes no presentan signos o síntomas o cuentan con plaquetas >30,000 no requieren tratamiento, sólo observación, a menos que vayan a ser sometidos a algún procedimiento quirúrgico, trabajo de parto o procedimiento dental<sup>17</sup> (*Grado de recomendación C*). En estudios de meta-análisis, el riesgo de hemorragia fatal ajustado a la edad con plaquetas persistentemente <30,000 fue de 0.4, 1.2 y 13% por paciente por año para aquellos <40, 40-60 y >60 años respectivamente.<sup>6</sup> La primera línea de

tratamiento incluye a los corticosteroides y la IgG-IV. La prednisona es el tratamiento inicial, la dosis recomendada es de 1 a 1.5 mg/Kg por día durante dos a cuatro semanas, la respuesta se observará en 50-75%<sup>2</sup> y la mayoría de pacientes disminuirá sus plaquetas al reducir la dosis del esteroide. Los esteroides deberían reducirse o suspenderse en pacientes que no respondan después de cuatro semanas debido a su toxicidad. Sólo 10-20% logrará remisión prolongada cuando se suspenda el tratamiento.<sup>18</sup> También se ha propuesto a la dexametasona 40 mg/día durante cuatro días por 4-6 ciclos como tratamiento inicial, con buena tolerancia y respuestas de 85-89%, aunque a largo plazo sólo es de 67%; pero es una buena alternativa.<sup>19,20</sup> La IgG-IV es efectiva en 75% pero las respuestas son transitorias de tres a cuatro semanas siguiendo al tratamiento, las dosis que se recomiendan son de 400 mg/kg/día por 5 días o 1 gr/kg/día por 2 días.<sup>21</sup> Si las plaquetas fueran <20,000, y hay necesidad de una respuesta más rápida, la prednisona puede ser suplementada con IgG-IV 1 g/kg/día durante uno o dos días, anti-D IV 50-75 mcg o sustituida por metilprednisolona 1 g IV.<sup>6</sup> Puede considerarse el uso de bloqueadores de la bomba de protones mientras se utilicen esteroides y el uso de aspirina como antitrombótico si las plaquetas incrementan rápidamente a >600,000.<sup>6</sup>

**Esplenectomía.** Con este procedimiento dos terceras partes de pacientes responden de una forma sostenida. La transfusión de plaquetas durante la cirugía *tiene un nivel de evidencia IV*. De acuerdo a estudios las complicaciones posoperatorias (embolismo pulmonar, hemorragia intrabdominal, etc.) pueden ser de 22 a 26%, principalmente en pacientes mayores de 65 años.<sup>22</sup> La cuenta preoperatoria de plaquetas debe ser de preferencia >30,000 usando esteroides incluyendo a la dexametasona o IgG-IV. Para predecir la respuesta a la esplenectomía se ha recomendado el marcaje de plaquetas autólogas con Indio, pues se ha observado que más de 90% de pacientes responden al tratamiento cuando se observa que las plaquetas marcadas fueron destruidas en la zona esplénica<sup>23</sup>(*Nivel de evidencia III*). Actualmente se prefiere el procedimiento por laparoscopia, el cual es seguro y reduce el tiempo de hospitalización.<sup>2</sup> Aproximadamente 15-25% recae después de la esplenectomía durante de los siguientes 10 años.<sup>6</sup> La vacunación contra neumococo, *H.influenzae* y meningococo C, se recomienda cuando menos dos semanas antes de la esplenectomía (CDC 1993), con inmunización cada cinco años contra neumococo y vacunación anual contra influenza en pacientes asplénicos. Los pacientes adultos esplenectomizados pueden desarrollar sepsis por bacterias en <1%, por lo cual se recomienda el uso oportuno de antibióticos de amplio espectro ante procesos infecciosos.

**Tratamiento para PTI crónica y refractaria a esteroides y esplenectomía.** Los pacientes con PTI crónica y refractaria son aquellos que cursan con plaquetas <50,000 después de la esplenectomía ya sea porque no respondieron o recayeron, o bien porque no fueron candidatos a dicho procedimiento y representan un 30-40% de casos con PTI.<sup>6</sup> El tratamiento de estos pacientes pretende mantener una cifra segura de plaquetas más que de normalizarla, los tratamientos pueden ser tóxicos si no son usados juiciosamente y no hay estudios controlados para apoyar un acceso específico. Se han intentado, de acuerdo a la severidad de los casos, el uso de esteroides o IgG-IV como en la presentación inicial o el tratamiento de emergencia.

Antes de iniciar un tratamiento en dichos pacientes se debe valorar el riesgo y el beneficio. Sólo por mencionar algunos de estos tratamientos se encuentran las dosis altas de dexametasona con la cual se observaron respuestas de 100% de forma inicial,<sup>24</sup> pero los estudios subsecuentes no pudieron reproducir los resultados iniciales, en nuestra experiencia sólo 47% de pacientes tuvo respuestas favorables a la dexametasona, principalmente aquellos que tenían esplenectomía.<sup>25</sup> La IgG-IV combinada con esteroides ha revelado respuestas con incremento rápido de plaquetas y como dosis de mantenimiento la IgG-IV se puede dar 0.5 g/kg cada cuatro semanas en PTI crónica post-esplenectomía,<sup>21</sup> pero más bien se reserva a pacientes que van a ser sometidos a trabajo de parto o procedimientos quirúrgicos. La globulina anti D muestra respuestas hasta de 79-90% en adultos pero no se recomienda en pacientes esplenectomizados.<sup>26</sup> Como se puede observar, no hay un consenso en el manejo apropiado para pacientes con trombocitopenia severa después de la esplenectomía, el manejo de estos pacientes es un dilema y los tratamientos recomendados frecuentemente tienen efectos adversos que pueden ser serios e inaceptables. En una revisión de 90 artículos con 656 pacientes evaluables con PTI crónica y refractaria utilizando 22 tratamientos diferentes, se reporta que el total de respuestas completas fue 14% y 46% no tuvo respuesta.<sup>27</sup>(*Nivel de evidencia I*). Parte de este dilema es la inhabilidad para equilibrar el riesgo de una hemorragia contra el riesgo de una complicación por el tratamiento, porque el pronóstico de estos pacientes es muy variable. En estos pacientes con frecuencia los efectos adversos del tratamiento exceden a los beneficios, por lo tanto la comparación de tratamiento con la observación sola puede ser importante para documentar la efectividad del tratamiento debido a que la remisión espontánea puede ocurrir aunque ésta es baja al igual que las respuestas reportadas en muchos tratamientos.<sup>27</sup> Otros medicamentos que son utilizados en estos pacientes son el danazol con respuesta parcial de 50%, la azatioprina y ciclofosfamida a dosis bajas con respuestas de 20-30%, los alcaloides de la vinca con respuestas de 30%, la plasmáfesis, un procedimiento invasivo ofrece 18% de respuesta parcial.<sup>28</sup> Los resultados de todos estos tratamientos pueden ser revisados en la publicación de Vesely y cols.<sup>27</sup> El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas también ha sido reportado en 14 pacientes, 6 lograron respuesta completa y 2 respuesta parcial, sin embargo 2 respondedores fallecieron posteriormente de sepsis, lo cual limita el uso del procedimiento.<sup>29</sup>

**Tratamientos más novedosos en PTI crónica y refractaria.** Más recientemente se han utilizado: A) Rituximab administrado a 375 mg/m<sup>2</sup> de forma semanal por 4 dosis y muestra remisiones completas o parciales en 25-50% de pacientes las cuales pueden ser notadas de cuatro a ocho semanas después de la primera infusión. Los pacientes que han respondido y tienen nueva recaída pueden responder a nuevos tratamientos.<sup>30,6</sup> Un estudio realizado en México con rituximab informó 56% de respuestas favorables.<sup>31</sup> B) Campath 1-H, que bloquea el ligando anti-CD52 se ha utilizado en algunos pacientes con PTI y enfermedad linfoproliferativa asociada pero con efectos secundarios importantes.<sup>32</sup> C) Anti CD-154. Este ligando de los linfocitos T interactúa con el ligando CD40 de las células presentadoras de antígenos y

linfocitos B y ha sido utilizado en algunos pacientes con PTI incrementando sus plaquetas pero con efectos secundarios tales como trombosis, lo cual limita su uso.<sup>33</sup> D) Los agentes estimulantes de la trombopoyesis como el AMG 531 estimulan el receptor de la trombopoyetina, observándose un incremento de plaquetas de manera importante aunque de forma temporal, puede ser una alternativa para pacientes que no son candidatos a inmunosupresores.<sup>34</sup> E) Otros tratamientos como el etarcept, un inhibidor competitivo del factor de necrosis tumoral alfa, principalmente es utilizado en pacientes con artritis reumatoide y en los casos aislados con PTI ha producido un incremento de plaquetas y finalmente el Dacilizumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD25 (receptor de interleucina 2) también se encuentra en estudio en pacientes con PTI refractarios a esteroides<sup>35</sup> (Cuadro II).

## PTI en niños

Usualmente es un trastorno benigno que no requiere un manejo activo, 80% de niños se recupera espontáneamente dentro de seis a ocho semanas, su diagnóstico es de exclusión. En la forma aguda los síntomas aparecen en 24 a 48 horas y las plaquetas llegan a bajar entre 10,000 y 20,000. La enfermedad puede seguir a una infección viral como la varicela donde se observan también otras alteraciones de la coagulación o presentarse después de una inmunización por ejemplo contra sarampión o rubéola.<sup>36,37</sup> La PTI debe ser distinguida de otras enfermedades congénitas como el síndrome de Wiskott Aldrich, Bernard Soulier, la anemia de Fanconi y la enfermedad de von Willebrnd entre otras. También puede estar asociada con la infección por VIH, el lupus y el síndrome antifosfolípido. Al igual que ya mencionamos con los adultos, se deberá realizar una biometría hemática, revisión del frotis de sangre periférica, pruebas de coagulación completas, etc. Los anticuerpos antiplaquetarios tampoco se requieren para realizar el diagnóstico,<sup>16</sup> la investigación para *H. pylori* se deberá realizar si hay otras indicaciones que sugieran esta infección.<sup>38</sup> En un niño con cuadro clínico y cambios de laboratorio típicos que no requiera de tratamiento, la médula ósea no se requiere (*Grado de recomendación B*), pero si los cambios son atípicos o no hay respuesta al tratamiento, entonces sí se recomienda realizar médula ósea o bien antes de iniciar tratamiento con esteroides (*Nivel de evidencia IV*).

**Tratamientos de primera línea.** Para el tratamiento es importante considerar los cambios clínicos y no sólo la cuenta

plaquetaria (*Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación B*), la mayoría de niños no presentan hemorragia a pesar de tener plaquetas muy bajas, sólo 4% de niños cursa con hemorragia severa como epistaxis o hemorragia gastrointestinal. La hemorragia en SNC ha sido informada en 0.3%, sin poderse predecir qué niños presentarán el problema. Más de 80% de pacientes con PTI aguda no tiene hemorragia y puede ser manejado sin tratamiento específico (*Nivel de evidencia III y IV*) en su casa con monitoreo de laboratorio, pero es importante explicarlo a sus padres y ellos deben de tener comunicación con los médicos en caso de observarse signos o síntomas de alarma. Los pacientes con sangrados deberán ser hospitalizados. La prednisona 1-2 mg/kg/día por un máximo de 14 días puede ser efectiva para aumentar las plaquetas (*Nivel de evidencia Ib*) sin sobrepasar de tres semanas por los efectos secundarios de un tratamiento prolongado. La prednisona también ha sido probada en dosis de 0.25 mg/kg/día durante tres semanas o 4 mg/kg/día (observándose incremento rápido de plaquetas pero con la desventaja de ser dosis elevadas) durante 4 días en pacientes con hemorragia (*Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A*). Otros esteroides como la metilprednisolona a dosis altas de 20-30 mg/kg/día vía oral durante siete días, también se han probado con buenos resultados.<sup>39</sup> La dexametasona puede ser útil temporalmente pero sus efectos colaterales son importantes, por lo que no se puede recomendar como primera línea. La IgG-IV debería ser reservada como tratamiento de emergencia para pacientes que no responden a esteroides y tienen hemorragia activa, también se recomienda en casos de cirugía o extracciones dentales. Puede incrementar las plaquetas de forma rápida en 80% de pacientes (*Nivel de evidencia Ib*) aunque es un tratamiento costoso e invasivo las dosis de 250 a 500 mg/kg/día por dos días han sido efectivas para aumentar las plaquetas a >30,000. La globulina anti D a dosis de 45-50 mcg/kg, incrementa las plaquetas de forma tan rápida como la IgG-IV.<sup>37</sup> Su costo es menor a la IgG y debe aplicarse a pacientes Rh positivos. En casos de emergencia por hemorragia grave se recomienda la transfusión de plaquetas acompañada de esteroides a dosis altas o IgG-IV (*Grado de recomendación C*).

**PTI Crónica en niños.** Se observa en niños que no alcanzaron remisión dentro de los seis meses del diagnóstico y es más frecuente en niños mayores de 10 años al momento del diagnóstico, especialmente en mujeres adolescentes en quienes el curso y manejo son parecidos a los adultos. Pacientes con plaquetas >20,000 posiblemente no tengan síntomas y no requieran tratamiento excepto en procedimientos invasivos. No hay suficiente evidencia en la literatura para

### Cuadro II. Clasificación de grados de recomendación

<b>A</b>	Requiere al menos un estudio controlado aleatorizado como parte de un cuerpo de literatura del total, de buena calidad y consistencia señalando recomendaciones específicas	Niveles de evidencia: Ia, Ib
<b>B</b>	Requiere la validación de estudios clínicos bien conducidos pero no estudios clínicos aleatorizados en el tópico de recomendaciones	Niveles de evidencia: IIa, IIb, III
<b>C</b>	Requiere evidencias obtenidas de comités de expertos, reportes u opiniones y/o experiencias clínicas de autoridades respetadas. Indica una ausencia de estudios clínicos aplicables de buena calidad	Nivel de evidencia: IV

Fuente: Br J Haematol 2003; 120: 574-596.

determinar el mejor manejo de estos pacientes.<sup>8,40</sup> La esplenectomía raramente está indicada en niños con PTI, 70 a 80% de niños logra respuesta completa, pero es inefectiva en 25% de casos con recaídas altas. Las remisiones espontáneas se han observado hasta 15 años después del diagnóstico, por lo tanto la sola presencia de trombocitopenia por más de 6 a 12 meses no es indicación de esplenectomía. Finalmente se recomienda para niños con hemorragia que pongan en peligro su vida y pacientes sin remisión con PTI de 12-24 meses que afecte su calidad de vida (*Grado de recomendación C*).

## PTI en el embarazo

De acuerdo a estudios prospectivos en mujeres, se menciona que la cuenta de plaquetas puede bajar normalmente durante el embarazo a niveles de 120,000 a 150,000 durante el tercer trimestre<sup>37</sup>(*Nivel de evidencia III*). La trombocitopenia gestacional (TG) se ha reportado en 5.4-8.3% de mujeres embarazadas sanas, con cifras de plaquetas de 100,000 a 150,000, pero en raros casos puede haber plaquetas tan bajas como 50,000 y por lo tanto se puede confundir con una PTI, la cuenta de plaquetas puede retornar a lo normal a los dos meses después del parto.<sup>6</sup> La PTI en el embarazo es 100 veces menos frecuente que la TG con una prevalencia estimada de 1-5 casos por 10,000 embarazos y en mujeres con PTI, la enfermedad puede exacerbarse con el embarazo; el nadir sucede comúnmente durante el tercer trimestre, pero la presentación más común es el hallazgo de trombocitopenia asintomática en un examen de rutina. Se deben excluir otras entidades como la preclampsia, CID, PTT-SUH, LES, SAF, HELLP, deficiencias nutricionales y la TG. Su diagnóstico es de exclusión porque no hay pruebas confirmatorias.<sup>37</sup> El examen de médula ósea no se requiere<sup>41</sup> al igual que la determinación de anticuerpos plaquetarios para llegar al diagnóstico (*Nivel de evidencia IIIIV, grado de recomendación C*).

**Recomendaciones de tratamiento.** Las pacientes asintomáticas con plaquetas >20,000 no requieren tratamiento hasta que el parto es inminente. Las plaquetas deben mantenerse >20,000 durante el embarazo y >50,000 cerca del término que son consideradas seguras para un parto vaginal<sup>41</sup> y se pretende que tengan plaquetas >80,000 para bloqueo epidural y cesárea. Puede recomendarse prednisona 1 mg/kg/día<sup>42</sup> y posteriormente disminuir la dosis, los efectos indeseables son la hipertensión, la hiperglucemia, osteoporosis, ganancia excesiva de peso y psicosis. Otra opción es la IgG-IV a 400 mg/kg/día por 5 días o 1 g/kg/día por dos días<sup>42</sup> con respuestas hasta de 80% y duración entre dos y tres semanas; la IgG-IV se puede repetir periódicamente hasta llegar al parto; sus efectos secundarios son similares a pacientes no embarazadas y su costo es mucho mayor que los esteroides. Otros autores recomiendan la combinación de prednisona 20 mg/día + IgG-IV o la aplicación de globulina anti-D.<sup>43</sup> En casos graves y refractarios a prednisona o IgG-IV, en la experiencia de otros autores se puede pulsar con metilprednisolona 1 g combinada con IgG-IV o azatioprina.<sup>41</sup> La esplenectomía se recomienda durante el segundo trimestre y puede realizarse por laparoscopia (*Grado de recomendación C*). En pacientes con PTI la mortalidad fetal es de 0.6% y la incidencia de trombocitopenia <50,000 en los recién

nacidos es de 8.9-14.7% con hemorragia en el SNC de 0-1.5%. La mayoría de eventos hemorrágicos ocurre en 24 a 48 horas después del parto; los intentos para predecir qué neonatos presentarán trombocitopenia no han sido satisfactorios y la cordocentesis o la toma de muestra de la piel cabelluda del feto han sido abandonadas ya que los riesgos de dichas maniobras son mayores que los riesgos mismos de presentar hemorragia seria (*Nivel de evidencia III, grado de recomendación B*). La modalidad del parto será determinada por las indicaciones obstétricas<sup>41</sup>(*Grado de recomendación B*). Al nacimiento se recomienda tomar una cuenta plaquetaria del cordón (*Nivel de evidencia III, grado de recomendación C*), aquellos neonatos con cifras subnormales deben ser vigilados cuidadosamente porque las plaquetas tienden a bajar en los siguientes dos a cinco días después del parto. Puede realizarse US, TAC o RMN en recién nacidos con plaquetas <50,000 aun en la ausencia de síntomas para descartar hemorragia silente en SNC que ameriten tratamiento de urgencia.<sup>6</sup> Los pacientes con hemorragias o plaquetas <20,000 deberán recibir IgG-IV y probablemente acompañada de transfusión de plaquetas.<sup>42</sup> El manejo de anestesia espinal-epidural se recomienda con plaquetas >80,000 siempre y cuando otras pruebas de la coagulación sean normales. La profilaxis contra tromboembolismo venoso en pacientes con PTI deberá valorarse si las pacientes fueron sometidas a cirugía, se encuentran inmovilizadas por otra situación médica o son portadoras de trombofilia adquirida o SAF o bien, hayan sufrido una trombosis reciente para lo cual se puede utilizar heparina y se mantengan las plaquetas >50,000 (*Nivel de evidencia IV, grado de recomendación C*). El uso de AINEs en pacientes en posparto o analgesia posoperatoria deberían ser evitados con plaquetas < 100,000 por el riesgo de hemorragias (*37*) (*Nivel de evidencia IV, grado de recomendación C*).

## Referencias

1. Woods VL, Oh EH, Mason D & McMillan R. Autoantibodies against the platelet glycoprotein IIb/IIIa complex in patients with chronic ITP. *Blood* 1984b;63:368-375.
2. Cines DB & Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. *New Engl J Med* 2002;346(13):995-1008.
3. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997;126:307-314.
4. Lilleyman JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999;105:871-875.
5. Zeller B, Helgestad J, Hellebostad M et al. Immune thrombocytopenic purpura in childhood in Norway: a prospective, population-based registration. *Ped Hematol & Oncol* 2000;17:551-558.
6. Cines DB, & Busse JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005;106:2244-2251.
7. Pegels JG, Bruynes EC, von Engelfriet, et al. Pseudothrombocytopenia: an immunologic study on platelet antibodies dependent on ethylene diamine tetraacetate. *Blood* 1982;59:157-161.
8. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
9. Mak YK, Yu PH, Chan CH, et al. The management of isolated thrombocytopenia in Chinese adults: does bone marrow examination have a role at presentation?. *Clin & Lab Haematol* 2000;22:355-358.
10. Mueller-Eckhardt C, Kayser W, Mersch-Baumert. The clinical significance of platelet-associated IgG. A study on 298 patients with various disorders. *Br J Haematol* 1980;46:123-131.
11. Berchtold P, Wenger M. Autoantibodies against platelet glycoproteins in autoimmune thrombocytopenic purpura: their clinical significance and response to treatment. *Blood* 1993;81:1246-1250.
12. Porcelijn L, Folman CC, Bossers B et al. The diagnostic value of thrombopoietin level measurements in thrombocytopenia. *Thromb & Haemost* 1998;79:1101-1105.

13. **Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al.** Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998;352:878.
14. **Emilia G, Longo G, Luppi M, et al.** *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:812-814.
15. **Culic S.** Recombinant VIIa for refractory haemorrhage in autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura. *B J Haematol* 2003;120:909-910.
16. **George JN & Raskob GE.** Idiopathic thrombocytopenic purpura: a concise summary of the pathophysiology and diagnosis in children and adults. *Sem in Hematol* 1998;35:5-8.
17. **Yang R. & Zhong CH.** Pathogenesis and management of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: an update. *Inter J Hematol* 2000;71:18-24.
18. **Pizzuto J. & Amríz R.** Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group of Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984;64:1179-1183.
19. **Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al.** Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Eng J Med* 2003;349:831-836.
20. **Mazzuconi MG, Fazzi P, Bernasconi S, et al.** Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007;109:1401-1407.
21. **Anderson D, Ali K, Blanchette V, et al.** Guidelines of the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transf Med Rev* 2007;21(Suppl 1):S9-S56.
22. **Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al.** Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-2554.
23. **Najejan Y, Rain J & Billotey C.** The site of destruction of autologous in labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br J Haematol* 1997;97:547-550.
24. **Andersen JC.** Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Eng J Med* 1994;330:1560-1564.
25. **Gutiérrez-Espíndola G, Morales-Polanco M, Guerrero-Rivera S, et al.** High doses of dexamethasone in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Med Res* 2003;34:31-34.
26. **Scaradavou A, Woo B, Wolosky BM, et al.** Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997;89:2689-2700.
27. **Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, et al.** Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy. *Ann Intern Med* 2004;140:112-120.
28. **George JN, El-Harake MA, Aster RH.** Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms in Williams Hematology. Fifth ed 1995. p. 1315-1355.
29. **Huhn RD, Fogarty PF, Nakamura R, et al.** High dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 2002;101:71-77.
30. **Stasi R, Pagano A, Stipa E, et al.** Rituximab chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic. *Blood* 2001;98:952-957.
31. **García-Chávez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, Esparza MG, Vela-Ojeda J.** Mexican Hematology Study Group. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol* 2007;86:871-877.
32. **Willis F, Marsh JC, Bevan DH, et al.** The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br J Haematol* 2001;114:891-898.
33. **Beardsley DS.** ITP in the 21<sup>st</sup> Century. *Hematology, Education Program Book ASH* 2006:402-407.
34. **Bussel JB, Kuter DJ, Phil D, et al.** AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein for chronic ITP. *N Eng J Med* 2006;355:1672-1681.
35. **Martínez Murillo C, Quintana González S, García Lee T, et al.** Púrpura trombocitopénica autoinmune. Actualización en diagnóstico y tratamiento. *Rev Hemost Tromb* 2007;1(1):6-16.
36. **Ganesan V & Kirkham FJ.** Mechanisms of ischaemic stroke after chickenpox. *Arch Disease Child* 1997;76:522-525.
37. **Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy.** *Br J Haematol* 2003;120:574-596.
38. **Sherman PM, Macarthur C.** Current controversies associated with *Helicobacter pylori* infection in pediatric population. *Front Biosci* 2001;E187-E192.
39. **Ozer EA, Yaprak I, Atabay B, et al.** Oral cyclic megadose methylprednisolone therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Eur J Haematol* 2000;64:411-415.
40. **Lilleyman JS.** Chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Baillieres Best Practice and Research Clinical Haematology* 2000;13:469-483.
41. **Letsky EA, Greaves M.** Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and neonatal haemostasis working party of the haemostasis and thrombosis task force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol* 1996;95:21-26.
42. **Burrows RF & Kelton JG.** Thrombocytopenia during pregnancy. In *Haemostasis and Thrombosis in Obstetrics and Gynaecology*. Ed I.A. Greer, A.G.G. Turpie and C.D. Forbes. Chapman & Hall. London 1992.
43. **Michel M, Novoa MV, Bussel JV.** Intravenous anti-D as a treatment for immune thrombocytopenic purpura (ITP) during pregnancy. *Br J Haematol* 2003;123:142-146.