



REVISIÓN LITERARIA

Trombocitopenia inmune

Immune thrombocytopenia

Autores: Pérez, Fernando¹ ; Castellon, Ricardo¹ 

Dep. Medicina Interna - Hospital Santo Tomás¹

Recibido 30 de Marzo 2024; aceptado 18 de Julio 2024

Disponible en internet el 30 de Julio 2024

PALABRAS CLAVE:

*Púrpura trombocitopénica
idiopática, Plaquetas,
Sangrado,
Corticoesteroides.*

KEY WORDS: *Idiopathic
thrombocytopenic purpura,
Platelets, Bleeding,
Corticosteroids.*

RESUMEN

La trombocitopenia inmune es una condición clínica caracterizada por la destrucción periférica de las plaquetas asociado a un recuento en sangre inferior a 100 000 por milímetro cúbico. Las manifestaciones hemorrágicas leves como petequias, equimosis, y gingivorragia son la presentación clínica más frecuente. Sin embargo, las manifestaciones hemorrágicas mayores, que son la causa más frecuente de mortalidad, se presentarán en el 9.6% de los adultos con trombocitopenia inmune.

Éstas incluyen la hemorragia intracerebral, hemorragia digestiva, metrorragia, hematuria y epistaxis. Los glucocorticoides son utilizados como el tratamiento de primera línea de elección. La tasa de respuesta inicial a los corticoides oscila entre 50 y 90%, pero solo el 10 al 40% de los pacientes mantiene la remisión a largo plazo. En aquellos pacientes en los que no se logre una respuesta terapéutica apropiada, el uso de una alternativa de segunda línea de manejo como los agonistas de los receptores de trombopoyetina y el rituximab presentan tasas de respuesta que van desde 50% hasta más del 80%. No se recomienda en la actualidad la realización de esplenectomía dentro del primer año después del diagnóstico de trombocitopenia inmune, exceptuando aquellos casos en los que no se cuente con alternativas para inicio de tratamiento médico de primera elección.

ABSTRACT

Immune thrombocytopenia is a clinical condition characterized by peripheral destruction of platelets associated with a blood count below 100,000 per cubic millimeter. Mild hemorrhagic manifestations such

*Autor para correspondencia: Fernando Pérez

Correo electrónico: ferperez1093@gmail.com

Autor niega conflictos de interes y financiamiento.

DOI: <https://doi.org/10.59722/rmcu.v1i2.776>



as petechiae, ecchymosis, and gingivorrhage are the most frequent clinical presentation; however, major hemorrhagic manifestations, which are the most frequent cause of death, develop in 9.6% of adult patients with immune thrombocytopenia. These include intracranial hemorrhage, gastrointestinal bleeding, metrorrhagia, hematuria and epistaxis. Glucocorticoids are used as the first-line treatment of choice. The initial response rate to glucocorticoids ranges between 50 and 90%, but only 10 to 40% of patients maintain long-term remission. In those patients in whom an appropriate therapeutic response is not achieved, the use of an alternative second-line management such as thrombopoietin receptor agonists and rituximab present response rates ranging from 50% to more than 80%. Splenectomy is not recommended within the first year after the diagnosis of immune thrombocytopenia, except in those cases in which there are no other first-line treatment alternatives.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune, conocida previamente como púrpura trombocitopénica idiopática, es un trastorno hemorrágico autoinmune adquirido caracterizado por la destrucción plaquetaria mediada por el sistema reticuloendotelial. En esta condición clínica se encontrará una producción compensatoria inadecuada de plaquetas que en el 60 a 70% de los adultos seguirá una evolución crónica ^[1]. La trombocitopenia inmune se define como un recuento de plaquetas menor a 100 000 por milímetro cúbico causado por la destrucción de las plaquetas en ausencia de otras causas de trombocitopenia ^[2]. Entre los motivos por el cual se utiliza un punto de cohorte de 100 000 en lugar de 150 000 plaquetas por milímetro cúbico se incluyen la frecuente incidencia de conteos plaquetarios entre 100 000 y 150 000 plaquetas por milímetro cúbico en poblaciones sanas de regiones no occidentales, y evitar la inclusión de trombocitopenia gestacional en mujeres embarazadas ^[3].

EPIDEMIOLOGÍA

Los pacientes hospitalizados por esta entidad tienen una estancia hospitalaria promedio de 6 días con un costo medio aproximado en \$16 594.00 en los Estados Unidos ^[4], con un 15% de readmisiones hospitalarias secundarias a manifestaciones hemorrágicas dentro de los primeros 5 años luego de establecido el diagnóstico ^[5]. La incidencia de trombocitopenia inmune oscila entre 2 a 4 casos por 100 000 habitantes cada año, con dos picos en la edad adulta: uno entre los 20 y 30 años con un ligero predominio en el sexo femenino, y otro mayor a partir de los 60 años con igual distribución en ambos sexos ^[6]. En casos excepcionales, los

pacientes con trombocitopenia inmune pueden presentar antecedente familiar de recuento bajo de plaquetas o trastornos hematológicos los cuales están asociados a mutaciones genéticas puntuales, y esto puede levantar la sospecha al clínico de estar en presencia de una trombocitopenia familiar ^[7].

ETIOPATOGENIA

El 80% de los casos de trombocitopenia inmune tiene un carácter primario o idiopático, es decir, sin una causa inicial o subyacente claramente establecida. La trombocitopenia inmune secundaria representa el 20% de los casos y está relacionada usualmente a una enfermedad subyacente, vacunación o exposición a fármacos (ver tabla 1) ^[8].

La fisiopatología de la trombocitopenia inmune es compleja y aún no es completamente comprendida. El concepto tradicional es que las plaquetas cubiertas de anticuerpos se eliminan de manera prematura en el bazo, el hígado o ambos mediante la interacción con los receptores Fc. Los autoanticuerpos también pueden inducir la destrucción plaquetaria mediada por complemento o inducida por desialilación, así como tener la capacidad de inhibir función de los megacariocitos. Sin embargo, los anticuerpos antiplaquetarios no se detectan en los pacientes hasta en el 50% de los casos, lo que plantea la posibilidad de mecanismos alternativos de destrucción de plaquetas ^[9].

Cuadro Clínico

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con trombocitopenia inmune son muy variables, puede presentarse de manera inicial sin

Tabla #1. Causas secundarias de trombocitopenia inmune.

Trombocitopenia Inmune Secundaria	
Etiología	Diagnóstico Diferencial
Enfermedades autoinmunes	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus Eritematoso Sistémico • Artritis Reumatoide • Síndrome antifosfolípido • Síndrome de Evans
Malignidades hematológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de Hodgkin • Leucemia Linfocítica Crónica
Infecciones virales o bacterianas	<p>Causas Bacterianas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infección por <i>Helicobacter pylori</i> • Tuberculosis activa <p>Causas Virales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infección por Hepatitis B y C • Virus de la Inmunodeficiencia Humana • Citomegalovirus • Virus de Epstein-Barr • Virus de la Varicela Zoster • Parvovirus B19 • COVID-19
Vacunación reciente	<ul style="list-style-type: none"> • Vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola • Inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados
Medicamentos	<p>Asociaciones más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quinina o Quinidina • Acetaminofén • Antiinflamatorios no esteroideos • Abciximab • Carbamazepina • Ácido valproico • Fenitoína • Penicilinas • Sulfonamidas • Rifampicina • Vancomicina

algún síntoma, o en casos graves tener una manifestación hemorrágica que amenace la vida del paciente. Los pacientes que se presentan con trombocitopenia profunda (recuento de plaquetas menor a 20 000 por milímetro cúbico) a menudo tienen evidencia de lesiones hemorrágicas mucocutáneas tales como petequias, equimosis y aftas orales sangrantes en la mucosa oral. A pesar de que el curso clínico en la mayoría de los casos tiene un comportamiento benigno, la aparición de las manifestaciones antes mencionadas llaman la atención del paciente y con frecuencia son la causa de la búsqueda de atención clínica. El síntoma más común en la trombocitopenia inmune además de las manifestaciones hemorrágicas es la fatiga, que ocurre en el 20 – 40% de los casos, y es causa importante de deterioro de la calidad de vida del paciente [2,8]. Sólo el 5% de los pacientes presentarían evidencia de sangrado mayor durante su evolución (ver tabla 2) lo cual se encuentra asociado a una mortalidad estimada en el 10% de los casos, siendo la hemorragia intracerebral la causa más común de mortalidad en pacientes con trombocitopenia inmune [9].

DIAGNÓSTICO Y MANEJO

El diagnóstico de una trombocitopenia inmune es de exclusión, descartando otras causas de

trombocitopenia a través de una apropiada historia clínica, examen físico, y la identificación de hallazgos anormales en los laboratorios del paciente. Es importante que el clínico pueda distinguir una causa primaria de las causas secundarias, debido a que esta última va a requerir un tratamiento dirigido a la causa subyacente [2]. El objetivo del tratamiento es lograr un recuento de plaquetas que se asocie con una hemostasia adecuada, con la meta de detener el sangrado activo y reducir el riesgo de sangrado futuro. Las recomendaciones para dar inicio al tratamiento deben estar individualizadas dependiendo del contexto clínico de cada paciente con la finalidad de prevenir episodios de sangrado mayor y mejorar la calidad de vida del paciente. Las guías de manejo indican que un rango de 20 000 a 30 000 plaquetas por milímetro cúbico es un objetivo aceptable para la prevención de episodios de sangrado mayor [10]. Un objetivo adicional del tratamiento en pacientes asintomáticos es prevenir la enfermedad crónica o recurrente [11].

La mayoría de los pacientes pueden ser tratados de forma ambulatoria. Sin embargo, se debe considerar la hospitalización en pacientes con trombocitopenia inmune recién diagnosticada y un recuento de plaquetas menor a 20 000 por milímetro cúbico que se presenten con sangrado mucocutáneo menor o asintomáticos. En la primera línea de tratamiento

Tabla #2. Definición de sangrado mayor según región afectada en pacientes con trombocitopenia inmune.

Región Afectada	Manifestación Clínica
Piel	>5 hematomas de tamaño >2 cm y/o petequias difusas
Cavidad oral	Múltiples aftas orales sangrantes y/o gingivorragia mayor a 5 minutos
Nariz	Epistaxis mayor a 5 minutos
Gastrointestinal	Sangrado digestivo alto (hematemesis, vómitos en borras de café, melena) o bajo (hematoquecia, rectorragia) manifiesto
Urinario	Hematuria macroscópica
Ginecológico	Sangrado > manchado no en el momento del periodo, o periodo menstrual con flujo muy abundante
Pulmonar	Hemorragia pulmonar
Neurológico	Hemorragia intraparenquimatosa

para pacientes con trombocitopenia inmune de nuevo diagnóstico y sangrado de mucosas se recomienda el inicio de corticoesteroides. El uso de inmunoglobulina intravenosa o inmunoglobulina anti-D se puede considerar en conjunto con los glucocorticoides cuando existe sangrado mayor y se desea una respuesta más rápida, o sola cuando existe alguna contraindicación para el uso de glucocorticoides (ver tabla 3) ^[4,10]. Solo en casos de sangrado mayor, en donde los pacientes cursen con un recuento de plaquetas menor a 20 000 por milímetro cúbico, la transfusión de plaquetas es una medida terapéutica razonable y debe administrarse de manera urgente ^[10], y se debe acompañar del tratamiento con corticoide e inmunoglobulina IV.

De acuerdo con la guía de manejo de

trombocitopenia inmune de la Sociedad Americana de Hematología, la evolución al tratamiento médico inicial está dividida en respuesta temprana, inicial y durable (ver tabla 4). Aquellos pacientes que requieran uso indefinido de prednisona a más de 5mg al día o cursos frecuentes de corticosteroides para mantener un recuento de plaquetas mayor a 30 000 por milímetro cúbico para evitar manifestaciones hemorrágicas se considerarán dependiente a corticoesteroides. Los que alcancen un nivel de plaquetas mayor a 100 000 por milímetro cúbico se considerarán en remisión de la enfermedad ^[3]. Se considera que los pacientes que presenten de manera persistente un recuento menor a 100 000 plaquetas por milímetro cúbico luego de 12 meses de realizado el diagnóstico de trombocitopenia inmune progresaron hacia la

Tabla #3. Manejo terapéutico inicial de la trombocitopenia inmune.

Tratamiento	Dosis Recomendada
Corticoides	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisona 0.5 – 2 mg/kg/día vía oral • Dexametasona 40 mg intravenoso cada día por 4 días
Inmunoglobulina intravenosa	<ul style="list-style-type: none"> • 0.4 g/kg/día por 5 días o 1 g/kg/día por 1 – 2 días
Inmunoglobulina anti-D	<ul style="list-style-type: none"> • 50 – 75 mcg/kg intravenoso en una dosis única

Tabla #4. Respuesta a la terapia inicial en trombocitopenia inmune.

Respuesta temprana	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento de plaquetas \geq 30 000 por milímetro cúbico y elevación del conteo plaquetario \geq 2 veces el recuento plaquetario de ingreso a la semana de iniciado el tratamiento.
Respuesta inicial	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento de plaquetas \geq 30 000 por milímetro cúbico y elevación del conteo plaquetario \geq 2 veces el recuento plaquetario de ingreso al mes de iniciado el tratamiento.
Respuesta durable	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento de plaquetas \geq 30 000 por milímetro cúbico y elevación del conteo plaquetario \geq 2 veces el recuento plaquetario de ingreso a los 6 meses de iniciado el tratamiento.

cronicidad de la enfermedad^[12].

Entre un 60 y 90% de los pacientes adultos con trombocitopenia inmune recaen luego de suspender el tratamiento con corticosteroides^[1]. En los pacientes que han evolucionado hacia la cronicidad de la enfermedad y que además dependen de corticosteroides o no responden a ellos se debe valorar el inicio de una terapia de segunda línea de tratamiento. No existe en la actualidad un tratamiento único óptimo de segunda línea para todos los pacientes. Entre las opciones de segunda línea disponibles con mejores tasas de respuesta se encuentran los agonistas de receptor de trombopoyetina (eltrombopag, romiplostim, avatrombopag), el anticuerpo monoclonal contra CD-20 (rituximab), y la realización de esplenectomía^[3,11].

El bazo es el sitio principal de eliminación de plaquetas y un nicho crítico para las células inmunes que estimulan la formación de anticuerpos antiplaquetarios. La esplenectomía se asocia con una tasa de remisión a largo plazo que oscila entre 50 y 70%, mucho más alta que las otras terapias de segunda línea, debido a la exclusión del sitio de eliminación de plaquetas y producción de autoanticuerpos^[1,13]. Las tasas de remisión para rituximab y eltrombopag son 20% y 30%, respectivamente^[1]. Para disminuir la mortalidad asociada se debe aconsejar a los pacientes en los que se planeó realizar la esplenectomía a recibir las inmunizaciones contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* al menos 2 semanas antes del procedimiento, además de ser asesorados sobre la profilaxis antibiótica que deben adoptar después de la esplenectomía^[6]. Ante la posibilidad de lograr la remisión espontánea en 20 a 45% de los pacientes adultos en los primeros 6 meses luego del diagnóstico, o la estabilización del recuento de plaquetas a nivel hemostático, se recomienda esperar al menos 12 meses luego de establecido el diagnóstico de trombocitopenia inmune para llevar a cabo la esplenectomía^[2,13].

En el seguimiento de los casos de trombocitopenia inmune se incluye el control regular del recuento de plaquetas para evaluar la respuesta al tratamiento y determinar si el paciente presenta recaída de la

enfermedad, de manera particular si los síntomas hemorrágicos persisten en el tiempo. En aquellos pacientes en los cuales múltiples estrategias de tratamiento han fracasado se debe plantear la realización de un nuevo abordaje diagnóstico, evaluar los riesgos y beneficios de un tratamiento adicional, y considerar una evaluación de la médula ósea si no se ha hecho previamente^[15].

Aproximadamente un 20% de los pacientes con trombocitopenia inmune primaria no responde a los tratamientos de primera y segunda línea. En estos casos se puede considerar el uso de agentes inmunosupresores o inmunomoduladores, como son azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A, micofenolato de mofetilo, danazol, dapsona y vincristina. Por lo general estos fármacos son de acción lenta y presentan respuestas variables, y no existen estudios controlados que respalden y comparen su eficacia^[1].

CONCLUSIONES

La trombocitopenia inmune es una entidad clínica que representa causa importante por la cual se acude a atención médica ante la presencia o ausencia de manifestaciones hemorrágicas. La hospitalización para buscar la causa de la destrucción autoinmune periférica de las plaquetas se encuentra indicada en aquellos pacientes que se presenten por primera vez con esta entidad clínica ya sea de manera asintomática o con manifestaciones hemorrágicas y un conteo de plaquetas menor a 20 000 por milímetro cúbico. A pesar de tener un curso clínico benigno en el 95% de los casos, en las situaciones en la que el clínico se encuentre ante la presencia de un sangrado mayor se deben adoptar las estrategias necesarias para evitar un desenlace fatal. El inicio de corticoesteroides como primera alternativa en el manejo de esta condición busca restablecer la función plaquetaria requerida para mantener una hemostasia adecuada. En caso de no obtener una respuesta satisfactoria luego de iniciado el abordaje terapéutico inicial, otras medidas como el uso de agonistas del receptor de trombopoyetina o el uso de rituximab pueden adoptarse con



la finalidad de buscar el mejor beneficio en la evolución clínica el paciente. Es fundamental que el personal médico en salas de hospitalización y cuartos de urgencias permanezcan actualizados en el abordaje diagnóstico y las medidas terapéuticas en casos de trombocitopenia inmune, pues las intervenciones clínicas adecuadamente estructuradas facilitarán la disminución de las complicaciones asociadas y lograrán impactar en la morbilidad de los casos graves de esta condición.

IDENTIFICACIÓN ORCID

Fernando Pérez: 0000-0001-6881-261X

Ricardo Castellón: 0009-0001-1006-8522

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lozano M, Sanz M, Vicente V. Recomendaciones del GEPTI para el Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de Pacientes con Trombocitopenia Inmune. *Medicina Clínica*. 2021. 157:191-198. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-recomendaciones-del-grupo-espanol-pti-S002577532100230X>
2. Al-Samkari H, Kuter D. Immune Thrombocytopenia in Adults: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Semin Thromb Hemost*. [INTERNET] 2020 Apr [consultado el 2 de septiembre de 2023];46(3):275-288. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1700512>
3. Neunert C, Terrell D, Arnold D, Buchanan G, Cines D, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. [INTERNET] 2019 Dec 10 [consultado el 2 de septiembre de 2023];3(23):3829-3866. Disponible en: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/23/3829/429213/American-Society-of-Hematology-2019-guidelines-for>
4. An R, Wang P. Length of stay, hospitalization cost, and in-hospital mortality in US adult inpatients with immune thrombocytopenic purpura, 2006-2012. *Vasc Health Risk Manag*. [INTERNET] 2017 Jan 20 [consultado el 2 de septiembre de 2023]; 13:15-21. Disponible en: <https://www.dovepress.com/length-of-stay-hospitalization-cost-and-in-hospital-mortality-in-us-ad-peer-reviewed-fulltext-article-VHRM>
5. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. [INTERNET] 2019 Sep 5 [consultado el 2 de septiembre de 2023];381(10):945-55. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1810479>
6. Lambert M, Gernsheimer T. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. [INTERNET] 2017 May 25 [consultado el 2 de septiembre de 2023];129(21):2829-2835. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/129/21/2829/36293/Clinical-updates-in-adult-immune-thrombocytopenia>
7. Pecci A. Diagnosis and treatment of inherited thrombocytopenias. *Clin Genet*. [INTERNET] 2016 Feb [consultado el 2 de septiembre de 2023];89(2):141-53. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cge.12603>
8. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. [INTERNET] 2019 Aug [consultado el 2 de septiembre de 2023];39(3):238-249. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1683416>
9. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, Bussel J, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. [INTERNET] 2013 Apr 4 [consultado el 2 de septiembre de 2023];121(14):2596-606. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/121/14/2596/31105/Standardization-of-bleeding-assessment-in-immune>
10. Provan D, Arnold D, Bussel J, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. [INTERNET] 2019 Nov 26 [consultado

el 3 de septiembre de 2023];3(22):3780-3817. Disponible en: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/22/3780/428877/Updated-international-consensus-report-on-the>

11. Neunert C. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. [INTERNET] 2017 Dec 8 [consultado el 3 de septiembre de 2023];2017(1):400-405. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6142545/>

12. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold D, et al. Standardization of terminology, definitions, and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. [INTERNET] 2009 Mar 12 [consultado el 3 de septiembre de 2023];113(11):2386-93. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/113/11/2386/109971/Standardization-of-terminology-definitions-and>

13. Chaturvedi S, Arnold D, McCrae K. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. Blood. [INTERNET] 2018 Mar 15 [consultado el 3 de septiembre de 2023];131(11):1172-1182. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5855018/>

14. Kwag D, Yoon J, Min G, Park S, Park S, Lee S, et al. Splenectomy Outcomes in Relapsed or Refractory Immune Thrombocytopenia according to First-Line Intravenous Immunoglobulin Response. Acta Haematol. [INTERNET] 2022 [consultado el 3 de septiembre de 2023];145(5):465-475. Disponible en: <https://karger.com/aha/article/145/5/465/821248/Splenectomy-Outcomes-in-Relapsed-or-Refractory>

15. Park Y, Kim D, Kim S, Choi Y, Shin D, Kim J, et al. Management of immune thrombocytopenia: 2022 update of Korean experts' recommendations. Blood Res. [INTERNET] 2022 Mar 31 [consultado el 3 de septiembre de 2023];57(1):20-28. Disponible en: <https://www.bloodresearch.or.kr/journal/view.html?volume=57&number=1&spage=20>