

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

Guía de Referencia Rápida

SEDENA

SEMAR

Diagnóstico y Tratamiento de
Púrpura Trombocitopénica
Inmunológica

GPC

Guía de Práctica Clínica

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-143-08

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIF
SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

D69 Púrpura y Otras Afecciones Hemorrágicas.

GPC

Diagnóstico y Tratamiento de Púrpura Trombocitopénica Inmunológica

ISBN en trámite

DEFINICIÓN

La púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI), también denominada púrpura trombocitopénica inmune o idiopática es una enfermedad hemorrágica caracterizada por la destrucción prematura de plaquetas debido a la unión de un autoanticuerpo, habitualmente de la clase IgG, a las glucoproteínas plaquetarias (GPIIb-IIIa) y la posterior depuración por el sistema fagocítico (*Cines y cols*) mononuclear. También se encuentran involucrados mecanismos citotóxicos y en algunos casos los anticuerpos antiplaquetarios pueden afectar la producción de las plaquetas.

Clasificación. La PTI se clasifica en función del tiempo de evolución en *aguda*, cuando la duración es menor de 6 meses y *crónica* cuando ésta tiene más de 6 meses de evolución después del diagnóstico. La importancia de determinar si es aguda o crónica fundamentalmente se asocia con la evolución de la enfermedad, por ejemplo en los niños el 70% de los casos son agudos, habitualmente ocurren después de un evento infeccioso y tienen un curso autolimitado, en contraste con la población adulta en donde la mayor parte de los casos (70-80%) tienden a evolucionar hacia la cronicidad (*Godeau B y cols*).

Se denomina PTI crónica refractaria (*Karpatkin S, Pizzuto J*) cuando el paciente no responde a la esplenectomía y mantiene cuenta de plaquetas por debajo de $20-30 \times 10^9/L$ requiriendo de otras modalidades de tratamiento.

También la enfermedad se divide en:

1. Púrpura trombocitopénica inmune o idiopática.
2. Trombocitopenia inmune secundaria (i.e. a lupus eritematoso generalizado, etc.).
3. Trombocitopenia inducida por medicamentos.
4. Trombocitopenia relacionada a infección viral.

Fisiopatología. Actualmente se conoce que la PTI es mediada por autoanticuerpos. Esto se dedujo de las observaciones de neonatos nacidos de mujeres afectadas con la enfermedad quienes desarrollaban trombocitopenia transitoria. Estas observaciones fueron confirmadas sobre el fundamento de la presencia de trombocitopenia transitoria en voluntarios sanos a quienes se les transfundía plasma de individuos afectados con la enfermedad. Estos autoanticuerpos son principalmente IgG y ocasionalmente IgM e IgA y están presentes entre el 50 y 70% de los pacientes.

Los autoanticuerpos que reaccionan a las plaquetas se unen a las glucoproteínas GPIIb-IIIa, principalmente, pero también pueden unirse a otros antígenos como; Ib-IX, Ia-IIa, IV y V, así como a otros determinantes antigénicos, de hecho es típica la presencia de anticuerpos contra múltiples antígenos. Así las plaquetas opsonizadas con los autoanticuerpos IgG tienen una depuración acelerada por el sistema fagocítico mononuclear a través de los receptores Fc expresados sobre la superficie de macrófagos tisulares principalmente del bazo e hígado. Los anticuerpos son generados por una sola clona de células B, mediado por un antígeno específico, bajo el control de células T cooperadoras y las citocinas que ellos producen como: IL-2, interferón gama (IFN alfa) y reducción de IL-4 e IL-5 (*Chong BH y cols*).

Datos Clínicos. Es importante considerar para el diagnóstico de la enfermedad la sintomatología, la evolución de la misma y datos clínicos asociados. La forma aguda de la enfermedad es la presentación característica en los niños a diferencia de los adultos en quienes tiene un inicio insidioso y habitualmente no le precede una infección viral u otra enfermedad infecciosa. Los signos y síntomas son muy variables y puede ir desde presentaciones asintomáticas, pacientes con hemorragias mucocutáneas hasta pacientes con hemorragias activas en cualquier sitio.

Los pacientes con cuenta de plaquetas por arriba de $50 \times 10^9/L$, el diagnóstico de la PTI es incidental debido a que no presentan sintomatología hemorrágica. Por otro lado los enfermos con cuenta de plaquetas entre 30 y $50 \times 10^9/L$ tienen petequias y equimosis al mínimo trauma; en contraste los enfermos con cifras de plaquetas de 10 a $30 \times 10^9/L$, quienes presentan petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragias y/o metrorragias espontáneas. Los pacientes con cifra de plaquetas menor a $10 \times 10^9/L$ tienen un alto riesgo de hemorragias internas, incluyendo hemorragia en órganos vitales, por ejemplo en el sistema nervioso central.

FACTORES DE RIESGO

La púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI), también denominada púrpura trombocitopénica idiopática es una enfermedad hemorrágica autoinmune caracterizada por la destrucción prematura de plaquetas debido a la unión de un autoanticuerpo, habitualmente de la clase IgG, a las glucoproteínas plaquetarias (GPIIb-IIIa) y la posterior depuración por el sistema fagocítico mononuclear.

La incidencia general se calcula entre 1 a 12.5 casos (2.25-2.68) por 100,000 personas. Otras estadísticas informan 100 casos por 1 millón de individuos por año.

La incidencia en niños en Europa es de 4.6/100,000 habitantes y en EUA 7.2 por 100,000 habitantes.

En niños no hay diferencia en cuanto al sexo.

En adultos la incidencia es de 5.8 a 6.6/100000 habitantes.

Un estudio demostró que la incidencia es de $5.5 \times 10^9/L$ habitantes con cuenta de plaquetas $<100 \times 10^9/L$ y la incidencia es de 3.2 cuando la CP es $<50 \times 10^9/L$.

La afectación es mayor en mujeres con una relación 3:1.

La PTI es un trastorno de la autoinmunidad que se caracteriza por la producción anormal de autoanticuerpos, habitualmente de la clase IgG (1 y 3) y que están dirigidos contra determinantes antigénicos sobre las glucoproteínas plaquetarias, particularmente GpIIb/IIIa.

Las plaquetas opsonizadas con anticuerpos IgG sufren una depuración acelerada por receptores Fc gama que son expresados por macrófagos, predominantemente bazo e hígado

La PTI se clasifica en:

a) Por tiempo en cuanto a la duración de la trombocitopenia en:

- 1.- PTI Aguda con evolución <6 meses.
- 2.- PTI Crónica evolución >6 meses.
- 3.- PTI Crónica Refractaria sin respuesta a esplenectomía.

b) En base a la presencia o ausencia de otras enfermedades se clasifica:

- 1.- Primaria (ausencia de otra enfermedad)
- 2.- Secundaria (presencia de otra enfermedad).

c) De acuerdo a la edad del paciente:

- 1.- PTI en niños.
- 2.- PTI en adultos

DIAGNÓSTICO

El examen físico en los pacientes con PTI habitualmente es normal, es decir no se asocia con linfadenomegalia, hepatomegalia ni esplenomegalia. Únicamente se observan las lesiones purpúricas.

Si se asocia con otras alteraciones descartar una causa secundaria.

En la PTI de niños la enfermedad habitualmente esta precedida por infecciones virales o bacterianas.

El inicio es súbito a los pocos días (< 6 semanas) de una enfermedad infecciosa.

En más del 70% de los niños la enfermedad se resuelve dentro de los primeros 6 meses.

Algunos pacientes cuentan con el antecedente de inmunización reciente.

Se recomienda que ante la sospecha de PTI se efectúe una historia clínica rigurosa con semiología completa de las manifestaciones hemorrágicas con tiempo de evolución, antecedentes de hemorragias. Hacer énfasis en datos ginecoobstétricos, quirúrgicos, extracciones dentales y transfusionales.

Es necesario verificar la presencia de otra sintomatología que pueda estar asociada a otras enfermedades como; enfermedades autoinmunes, infecciones virales, enfermedades hematológicas.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La sospecha de PTI debe de confirmarse mediante la realización de una biometría hemática con revisión del frotis de sangre periférica.

Los valores normales de plaquetas son de 150 a 450 x 10⁹/L. Se considera trombocitopenia cuando un paciente tiene menos de 150 x 10⁹/L plaquetas corroborado en por lo menos dos determinaciones con frotis de sangre periférica.

Los otros parámetros en la biometría hemática deben de ser normales, en caso de una anemia microcítica hipocrómica puede deberse a historia de hemorragia crónica.

Se recomienda que para excluir pseudotrombocitopenia secundaria a aglutinación plaquetaria por EDTA se efectue una biometría hemática con otro anticoagulante (citrato de sodio o heparina) . El frotis de sangre periférica debe ser examinado cuidadosamente para excluir trastornos como leucemias, mielodisplasia, anemia megaloblástica.

El aspirado de médula ósea no siempre puede ser requerido de inicio para hacer el diagnóstico de PTI.

Generalmente es normal o incrementado el número de megacariocitos de morfología normal. Las guías Británicas recomiendan que el aspirado de médula ósea se realice en caso de PTI refractaria a esteroides o esplenectomía, así como pacientes con duda diagnóstica o que tenga mas de 60 años. Acorde a las guías Británicas se recomienda efectuar el aspirado de médula ósea en paciente con más de 60 años de edad, así como en pacientes con duda diagnóstica o en caso de PTI refractaria a esteroides o esplenectomía.

El ensayo directo para medir anticuerpos unidos a plaquetas tiene una sensibilidad estimada de 49 a 66% una especificidad estimada de 78 a 92% y un valor predictivo positivo de 80 a 83%. Una prueba negativa no excluye el diagnóstico.

Las guías británicas no recomiendan el uso rutinario de anticuepos antiplaquetas.

La medición de niveles de trombopoyetina puede ser de utilidad en casos diagnóstico complejo de trombocitopenia y es particularmente útil para distinguir entre producción reducida o incrementada de plaquetas.

La medición de trombopoyetina no se recomienda como parte de los estudios de rutina de la PTI. Los estudios demuestran que es indispensable descartar otras causas secundarias de trombocitopenia asociada a VIH, o hepatitis virales.

Algunas series de casos han documentado la presencia de trombocitopenia como primera manifestación de una enfermedad autoinmune como: Lupus eritematoso generalizado (LEG) síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), etc.

Se recomienda que en los pacientes con PTI se efectúen estudios para hepatitis B, C y VIH. Además de estudios inmunológicos como; anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anticuerpos antinucleares, anti DNA. Prueba de coombs para descartar anemia hemolítica autoinmune. Un estudio sistematizado con 1555 pacientes (696 evaluables) confirman una prevalencia del 65% de *Helicobacter Pylori* en pacientes con PTI. Los resultados de erradicación demuestran un incremento en la cuenta de plaquetas del 42.7% Se recomienda la detección y erradicación de *Helicobacter Pylori* en pacientes previos a la esplenectomía y en refractarios.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Es importante distinguir el criterio para el tratamiento de la PTI que depende fundamentalmente de la presentación clínica, la cuenta de plaquetas y la evolución de la enfermedad. La primera línea de tratamiento en los pacientes con PTI son los glucocorticoides y en algunos casos inmunoglobulinas. Los criterios para iniciar tratamiento en pacientes con PTI son: cifra de plaquetas y manifestaciones clínicas de hemorragia. Se recomienda el inicio de tratamiento con corticosteroides en pacientes con cifra de plaquetas $<30 \times 10^9/L$ y evidencia de hemorragia.

Los pacientes con ausencia de síntomas y $>30 \times 10^9/L$ plaquetas probablemente no requieran de tratamiento, excepto cuando vayan a ser sometidos un procedimiento quirúrgico o se encuentren bajo trabajo de parto.

La dosis recomendada de prednisona es de 1.0 a 2.0 mg x Kg/peso/día (4 a 6 semanas) e iniciar con cifra de plaquetas $<30 \times 10^9/L$.

Estudios clínicos han documentado que la Inmunoglobulina endovenosa (IgG IV) produce incremento en la cifra de plaquetas en aproximadamente el 75% de los pacientes, sin embargo, la respuesta es transitoria. La IgGIV no ha demostrado efecto a largo plazo.

Los estudios de IgG IV en PTI emplean al menos cualquiera de los siguientes dos esquemas: **a)** 1 g xKg/día (1 a 2 días), **b)** 0.4 g x Kg/día por 5 días.

El empleo de IgG IV debe indicarse en pacientes con PTI Aguda con hemorragias graves o que ponen en riesgo la vida.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humanizado (IgG1/) dirigido contra el antígeno CD20 expresado en los linfocitos normales (desde el linfocito pre B hasta el linfocito B). Su mecanismo de acción parece estar mediado por citotoxicidad mediada por complemento anticuerpos e inducción de la apoptosis.

Godeau y colaboradores en un ensayo clínico abierto con 65 pacientes con PTI crónica no esplenectomizados fueron tratados con rituximab de (375 mg/m²) semanalmente por 4 semanas y con respuestas del 40% y sólo el 33% mantenía respuestas por dos años.

El bazo es el órgano responsable de la destrucción plaquetaria y la esplenectomía permanece aún como la segunda línea de tratamiento cuando han fallado medidas terapéuticas previas. El procedimiento no es estrictamente "curativo" debido a que el mecanismo inmunológico persiste y únicamente se remueve uno de los principales sitios de destrucción. La esplenectomía ha demostrado en el transcurso del tiempo y en los diversos estudios clínicos y de metaanálisis que continúa siendo la mejor opción de tratamiento en pacientes sin respuesta a esteroides.

La esplenectomía puede ser efectuada por tres procedimientos quirúrgicos: cirugía abierta, cirugía laparoscópica y embolización de la arteria esplénica.

Los estudios no demuestran diferencias en las respuestas entre la cirugía laparoscópica y cirugía abierta. Los porcentajes de respuesta a la esplenectomía varían en cada serie, sin embargo, los porcentajes fluctúan desde el 77% en el postoperatorio inmediato hasta 60 al 65% a largo plazo.

Si el paciente no tiene respuesta a la esplenectomía se considera refractario y debe recibir diferentes modalidades de tratamientos que van desde el empleo nuevamente de esteroides, anticuerpos monoclonales (rituximab), inmunosupresores o bien la terapia combinada con esteroides, inmunosupresores, inmunoglobulinas con o sin danazol.

REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Referir al paciente con trombocitopenia confirmada con al menos dos estudios de biometría hemática y revisión de frotis de sangre periférica.

Descartar pseudotrombocitopenia secundaria a EDTA, efectuar biometría hemática con citrato, antes de referir al paciente al segundo o tercer nivel.

En el caso que en la ciudad donde se identifica al paciente con sospecha de PTI no cuente con médico hematólogo, coordinar con el responsable médico en la toma de decisiones, la referencia al hospital que corresponda a la región que cuente con médico especialista en hematología para diagnóstico y tratamiento.

Deberá de ser enviado todo paciente de novo con la sospecha de PTI para determinar certeza diagnóstica y realizar estudios complementarios y efectuar tratamiento. Aquellos segundos niveles que cuenten con hematólogo, deberán de continuar el tratamiento del paciente con PTI.

INCAPACIDAD

El paciente deberá permanecer incapacitado mientras mantenga cifra de plaquetas $< 30,000$ en la fase aguda de la enfermedad.

El tiempo estimado en recuperación es variable y depende de la respuesta que tenga el paciente.

ESCALAS

CUADRO . CAUSAS DE TROMBOCITOPENIA SECUNDARIA.

Enfermedades asociadas a Trombocitopenia Secundaria
Enfermedades Inmunológicas: <ul style="list-style-type: none"> -Lupus eritematoso generalizado -Artritis reumatoide - Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) - Anemia hemolítica autoinmune (Síndrome de Evans) -Enfermedades tiroideas autoinmunes
Estados de Inmunodeficiencia <ul style="list-style-type: none"> -Agamaglobulinemia
Síndromes Mielodisplásicos
Síndromes Linfoproliferativos: <ul style="list-style-type: none"> -Leucemia linfocítica crónica -Linfomas
Infecciones: <ul style="list-style-type: none"> -Virus inmunodeficiencia humana -Virus de la hepatitis C -Virus de hepatitis B -Citomegalovirus -Helicobacter pylori
Asociada a Medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> -Heparina -Quinidina -Antibióticos
Trombocitopenia Congénita <ul style="list-style-type: none"> -Asociado a malformaciones esqueléticas -Púrpura trombocitopénica amegacariocítica
Otras Trombocitopenias. <ul style="list-style-type: none"> -Coagulación intravascular diseminada -Púrpura trombocitopénica trombótica.

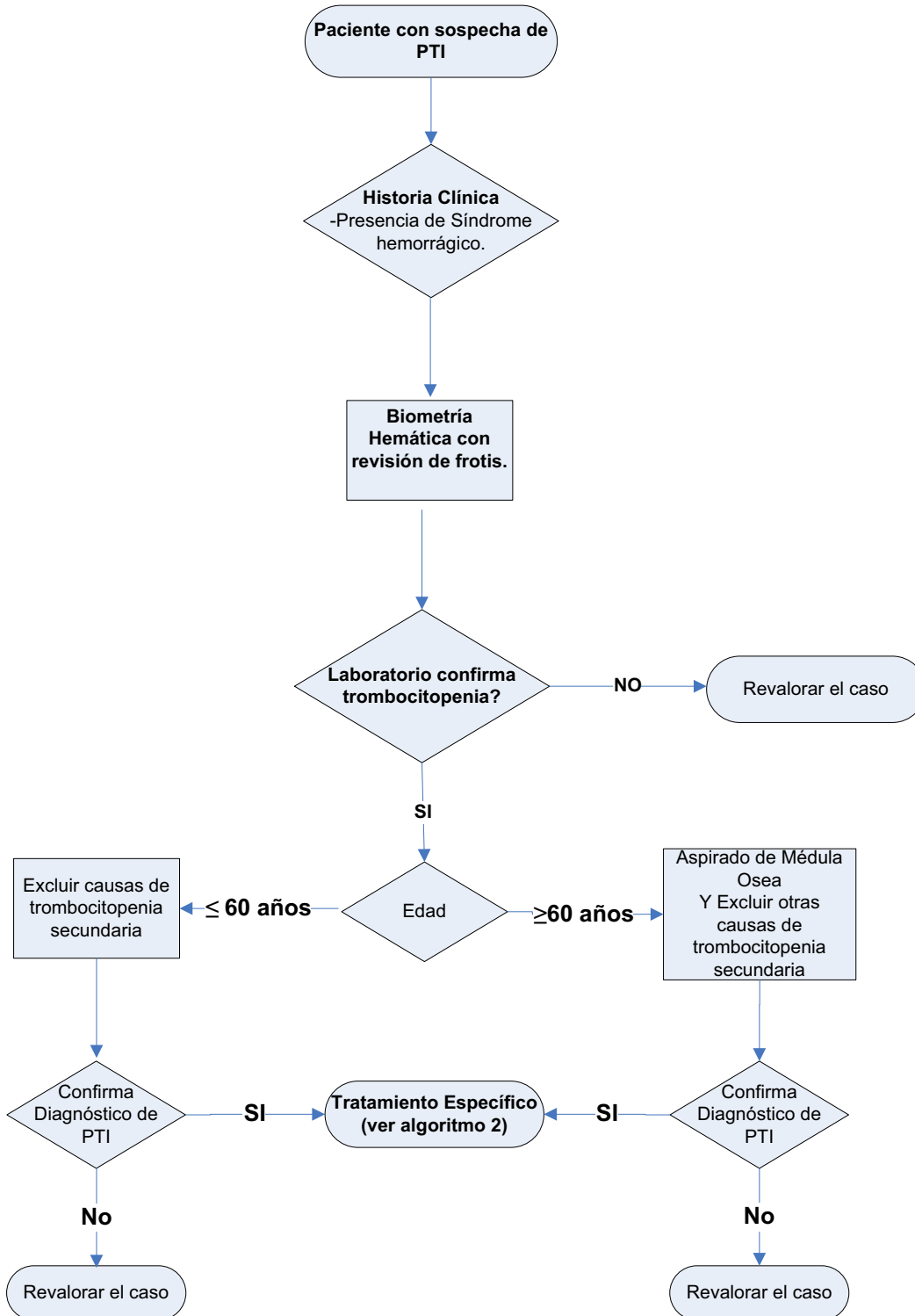
CUADRO. ADAPTACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN BRITÁNICA DE LA CIFRA PLAQUETARIA NECESARIA PARA REALIZACIÓN DE PROCEDIMIENTOS*

Situación Clínica	Cifra de Plaquetas x10⁹/L
Tratamiento dental (no invasivo)	≥ 10 x 10 ⁹ /L
Extracción dental	≥ 30 x 10 ⁹ /L
Bloqueo dental regional	≥ 30 x 10 ⁹ /L
Cirugía Menor	≥ 50 x 10 ⁹ /L
Cirugía Mayor	≥ 80 x 10 ⁹ /L
Cirugía de Cataratas	≥ 80 x 10 ⁹ /L
Neurocirugía	≥ 80 x 10 ⁹ /L
Parto vaginal	≥ 50 x 10 ⁹ /L
Cesárea	≥ 80 x 10 ⁹ /L
Anestesia epidural	≥ 80 x 10 ⁹ /L

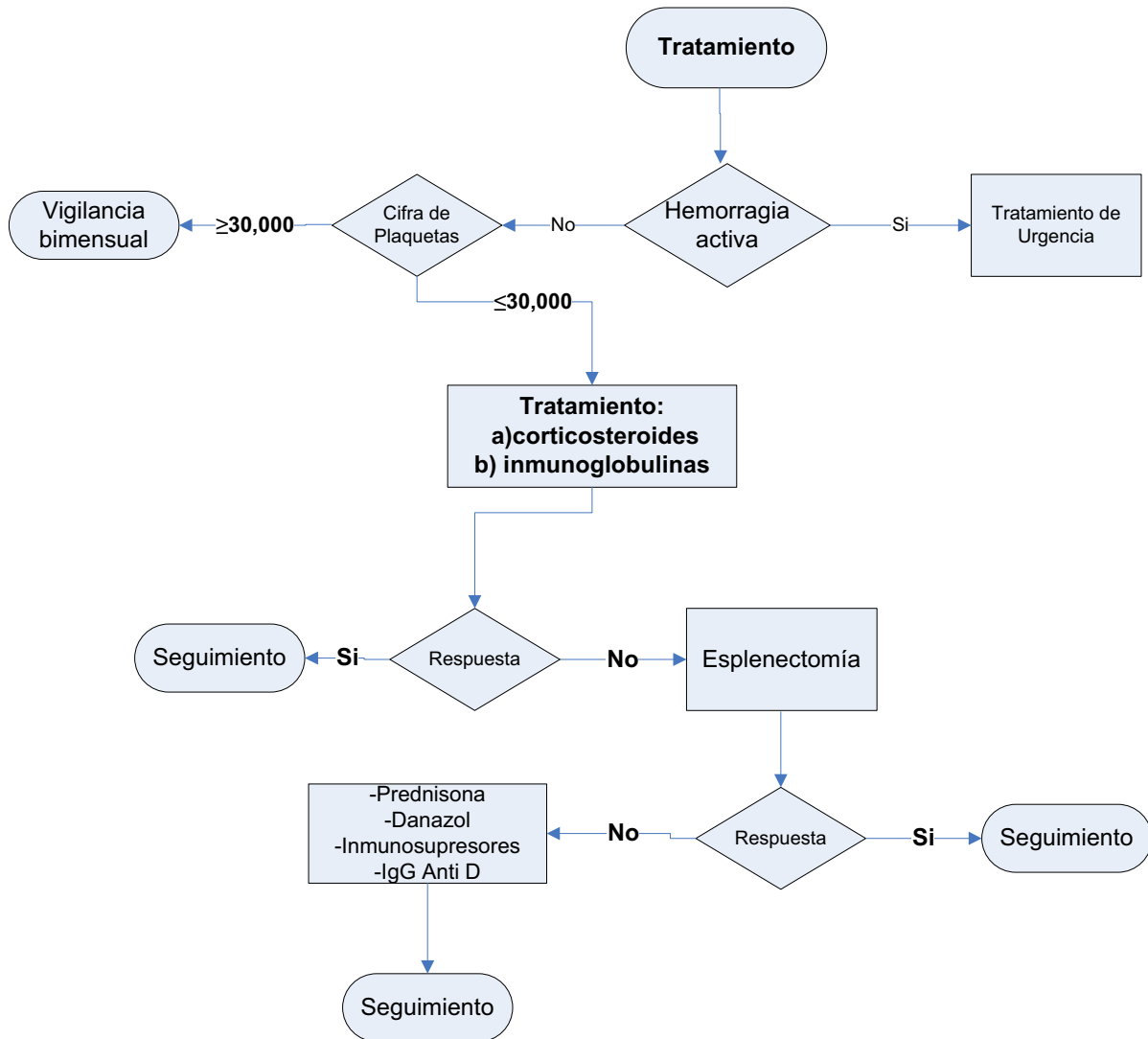
*British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force.

ALGORITMOS

Algoritmo 1. Diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmunológica.



Algoritmo 2. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunológica.



Algoritmo 3. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunológica.

