

Actualización sobre trombocitopenias y trombocitopenia inmune primaria

Tronbozitolopeniei eta tronbozitolopenia immune primarioari buruzko eguneratzea

I. Astigarraga Aguirre

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Bizkaia

Correspondencia: Itziar Astigarraga Aguirre. E-mail: itziar.astigarraga@osakidetza.net

LABURPENA

Tronbozitolopenia honela definitzen da: plaketa kopurua $150 \times 10^9/\text{letik}$ behera jaitea –definizio klasikoan– edota $100 \times 10^9/\text{letik}$ behera jaitea –adituen nazioarteko azken adostasunean–. Automatikoki zenbatzeko gailuei esker, gehiagotan antzematen da, baina lagina atera edo erabiltzean sortzen diren arazoak kontuan hartu eta mikroskopioan benetan zenbat plaketa dauden egiaztatu behar da, sasi-tronbozitolopenia kasuak baztertzeko. Odol-jarioaren sindromea duen haur baten aurrean, plaketen kopuruan edo funtzioan egon litezkeen aldagetak eta koagulazio-faktoreen gabeziak aztertu behar dira. Tronbozitolopeniak kausa ugari eta orotarikoak izan ditzake. Besteak beste, jaiotza aurretiko gaixotasunak eta gaixotasun hereditarioak, eta izaera immunea edo ez-immunea duten hezur-muineko edo odol periferikoko arazoan ondoriozko jaiotza-osteko formak. Agerpen klinikoa desberdina da plaketa kopuruaren eta oinarritzko gaixotasunaren arabera, baina mukosetako eta azaleko odol-jarioa izaten da beti. Sintomatologiaren arabera, odol-jarioaren arabera eta beste anomaliarik dagoen ala ez kontuan hartuta ezarriko dira diagnostikoa eta tratamendua. Haurtzaroan Tronbozitolopenia Immune Primarioa (TIP) ematen da gehien. Bat-batean agertzen da, mukosetan eta larruazalean zauriak eraginez, eta plaketa kopuru txiki-txikiak izanik. Gehienetan bilakaera egokia izaten da, eta berez osatzen da. Gaur egun, eztabaida dago ea nola jokatu behar den TIPa duten haurrekin, ea plaketa kopurua handitzeko tratamenduak (hala nola esteroideak edo immunoglobulinak) erabili behar diren, bai eta diagnóstiko-proba batzuen indikazioen inguruan ere.

GAKO-HITZAK

Tronbozitolopenia, plaketopenia, tronbopenia, tronbozitolopenia immune primarioa, purpura tronbozitolopeniko immunea, purpura tronbozitolopeniko idiopatikoa.

RESUMEN

La trombocitopenia se define como un descenso en la cifra de plaquetas por debajo de $150 \times 10^9/\text{l}$

según la definición clásica o $<100 \times 10^9/\text{l}$ en el último consenso internacional de expertos. Los aparatos de conteo automático han aumentado su detección, pero se deben considerar problemas de extracción o manipulación de la muestra y comprobar el número real de plaquetas al microscopio para descartar la pseudotrombocitopenia. Ante un niño con síndrome hemorrágico hay que estudiar las alteraciones en el número o función de las plaquetas o defectos en los factores de coagulación. Las causas de trombocitopenia son muy variadas y destacan las enfermedades congénitas o hereditarias y las formas adquiridas, por problemas en médula ósea o sangre periférica, de naturaleza inmune o no inmune. La presentación clínica varía según la cifra de plaquetas y la enfermedad de base y suele caracterizarse por sangrado mucocutáneo. El manejo diagnóstico y terapéutico dependerá de la sintomatología, de la gravedad del sangrado y de la asociación o no de otras anomalías. La forma más característica en la infancia es la trombocitopenia inmune primaria (PTI) que suele presentarse de forma brusca, con lesiones en piel y mucosas y cifras muy bajas de plaquetas. La evolución es favorable en la mayoría de los casos, con resolución espontánea. Existe cierta controversia actual sobre la actitud a adoptar en estos niños con PTI, sobre la necesidad o no de utilizar tratamientos para subir las cifras de plaquetas como esteroides o inmunoglobulinas y sobre las indicaciones de ciertas pruebas diagnósticas.

PALABRAS CLAVE

Trombocitopenia, plaquetopenia, tronbopenia, trombocitopenia inmune primaria, púrpura trombocitopenia inmune, púrpura trombocitopenia idiopática.

INTRODUCCIÓN

Las plaquetas son las células sanguíneas más pequeñas (alrededor de $1,5\text{--}4,5 \mu\text{m}$ de diámetro) y su vida media es de 5-10 días. En realidad no son verdaderas células, sino fragmentos del citoplasma de los megacariocitos de médula ósea y se forman alrededor de 1.000 plaquetas por cada megacariocito. Este proceso de maduración y fragmentación es complejo e influyen diversos factores, entre los que desta-

ca la trombopoyetina. Las plaquetas contienen gránulos secretores y proteínas de membrana que permiten la adhesión al endotelio vascular, la adhesión y agregación entre ellas y la formación del coágulo. También tienen proteínas que permiten que cambie su forma, redondea en reposo o dendrítica con prolongaciones que favorecen su adhesión en las plaquetas activadas⁽¹⁾. El bazo secuestra y elimina las plaquetas de la circulación. Tienen un papel clave en la hemostasia normal y en evitar los sangrados, gracias a la formación del tapón plaquetario o hemostático primario. Las alteraciones en el número o función (trombopatías) de las plaquetas pueden producir sangrados^(2,3).

Ante un niño con un síndrome hemorrágico, siempre se debe valorar el número y la función de las plaquetas, además del estudio de coagulación. En la historia clínica se deberán recoger los antecedentes familiares y personales, así como una anamnesis detallada de los problemas hemorrágicos, síntomas de sangrado y signos generalmente cutáneos de lesiones hemorrágicas o purpúricas. Los estudios hematológicos incluirán siempre una hematimetría completa para valorar el número y las características de las plaquetas circulantes así como de las otras series sanguíneas y unas pruebas completas de coagulación con valoración del tiempo de hemorragia. Si se observan alteraciones en el número, morfología o función de las plaquetas, se realizarán los estudios complementarios necesarios para el diagnóstico definitivo^(2,4).

DEFINICIÓN

El recuento normal de plaquetas es de $150-450 \times 10^9/l$. La determinación de la cifra de plaquetas de forma rutinaria en los recuentos automatizados actuales, ha permitido aumentar la detección de anomalías en el número de plaquetas en muchos pacientes. Se observan cifras elevadas o bajas, la mayoría de ellas sin ninguna repercusión clínica^(1,2,4). Clásicamente se ha definido la trombocitopenia como una cifra de plaquetas inferior a $150 \times 10^9/l$. Sin embargo, en el último año se ha propuesto disminuir este límite hasta $100 \times 10^9/l$ porque

unas cifras entre 100 y 150.000 se encuentran en muchas personas sanas, especialmente en algunas razas⁽⁵⁾. Además se ha observado que la probabilidad de que este grupo de personas desarrollen un descenso mayor de las plaquetas en los siguientes 10 años es de sólo el 6,9%⁽⁶⁾. También es muy frecuente en embarazadas, sin que tenga ninguna repercusión sobre la madre o el recién nacido⁽⁵⁾.

Siempre se debe comprobar la cifra real de plaquetas en la extensión de sangre periférica, antes de considerar una trombocitopenia. Es necesario asegurar que no han existido problemas en la extracción y que no se ha formado un coágulo en la muestra. Es importante descartar una *pseudotrombocitopenia*, que es un falso recuento de plaquetas bajo, por un fenómeno de aglutinación de las plaquetas al ponerse en contacto con el EDTA⁽⁷⁾. Es un trastorno frecuente que se estima en 1 de cada 1.000 personas y se debe a un anticuerpo natural que se une a una glicoproteína de la membrana (Iib-IIIa) que se altera con el anticoagulante EDTA, presente en los tubos utilizados. No suele ocurrir con otros anticoagulantes, pero influye el tiempo que pasa entre la extracción y el análisis. A mayor tiempo, mayor aglutinación y más probabilidades de cifras bajas de plaquetas falsas. Por ello, se debe confirmar siempre el diagnóstico de trombocitopenia tras el estudio de la extensión de sangre periférica.

CLASIFICACIÓN

El listado de enfermedades que pueden cursar con trombocitopenia es muy grande. Desde un punto de visto práctico, se deben considerar los antecedentes familiares, la edad de presentación clínica de los problemas hemorrágicos y la asociación o no de otras anomalías o manifestaciones clínicas^(2,3).

En las trombocitopenias congénitas o hereditarias^(2,8,9) la clínica es precoz y pueden existir antecedentes familiares, aunque suelen ser raros por el patrón de herencia recesivo o ligado al X de la mayoría de estos trastornos. Se deberá valorar el tamaño de las plaquetas, ya que algunas enfermedades cursan con plaquetas normales (anemia de Fanconi,

trombocitopenia amegacariocítica) tamaño aumentado (síndrome de Bernard-Soulier o macrotrombocitopenia mediterránea) o disminuido (síndrome de Wiskott-Aldrich o trombopenia ligada al X). El diagnóstico correcto será fundamental para orientar la indicación de estudios genéticos u otras pruebas específicas. El tratamiento puede variar desde una actitud conservadora en casos asintomáticos a transfusiones de plaquetas o tratamientos intensivos como el trasplante de progenitores hematopoyético o la terapia génica en el síndrome de Wiskott-Aldrich.

La trombocitopenia es adquirida en la mayoría de los niños^(2,3,10). Puede deberse a un problema que afecta a la médula ósea, generalmente debido a una afectación global de la hematopoyesis por una supresión o hipoplasia (aplasia medular adquirida, hemopatías malignas como leucemias o infiltración de la médula ósea en la histiocitosis o en algunas metabopatías) o por una hematopoyesis ineficaz como ocurre en los síndromes mielodisplásicos o en la hemoglobinuria paroxística nocturna. En casos más raros, puede haber afectación megacariocítica exclusiva.

La mayor parte de los niños con trombocitopenia no tienen ninguna enfermedad en la médula ósea y padecen una destrucción aumentada del número de plaquetas en sangre periférica, debido a mecanismos no inmunes o inmunes. Las plaquetas pueden bajar por un aumento de su consumo como en la coagulación intravascular diseminada o en la microangiopatía trombótica (síndrome hemolítico-urémico o púrpura trombocitopénica trombótica). También pueden descender por un aumento de la destrucción en algunas infecciones, en cardiopatías congénitas o cirugía extracorpórea o por pérdidas al exterior en hemorragias masivas o en hemodiálisis. En situaciones como hiperesplenismo, cavernomas o síndrome de Kasavach-Meritt se produce una distribución anormal o secuestro de plaquetas⁽¹⁰⁾.

Las causas más frecuentes de trombocitopenia en la infancia son de tipo inmune y destaca la trombocitopenia inmune primaria⁽¹¹⁾. Además, también son frecuentes otras formas autoinmunes inducidas por fármacos (hay un

listado con casi un centenar de medicamentos) o asociadas a otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípido o a inmunodeficiencias. Destacan también las asociadas a infecciones, hepatopatías, insuficiencia renal, problemas carenciales (vitamina B12 o cobalamina)^(2,10).

En la época fetal o neonatal destaca la trombocitopenia aloinmune^(3,12) debida a la transferencia placentaria de anticuerpos maternos frente a antígenos paternos heredados en las plaquetas del feto (generalmente, incompatibilidad AloAg HPA). Esta aloinmunización es frecuente y puede originar trombopenia grave con pérdida fetal, mortalidad neonatal (6-13%) o sangrados graves (10-30%), por lo que puede ser necesaria las transfusiones de plaquetas o inmunoglobulinas durante el embarazo o al nacimiento. También puede observarse trombocitopenia neonatal autoinmune en recién nacidos de madres con trombopenia inmune, por el paso de autoanticuerpos IgG maternos que atraviesan la placenta y destruyen las plaquetas fetales, que suele ser un problema transitorio de una a tres semanas de duración con riesgo de sangrado excepcional⁽¹²⁾.

CLÍNICA

La expresión clínica de la trombocitopenia dependerá de la cifra de plaquetas y de la patología de base. En muchos casos, con recuentos superiores a $50 \times 10^9/l$ plaquetas e incluso entre 20.000 y 50.000/ml, el paciente se encuentra completamente asintomático y es un hallazgo casual. En pacientes con recuentos más bajos de plaquetas o después de traumatismos, la manifestación clínica fundamental es el sangrado a nivel de piel y mucosas de intensidad variable. Pueden aparecer petequias, equimosis, hematomas, epistaxis, gingivorragia o menorragia. Esta clínica de petequias y de sangrado mucocutáneo se debe a pequeñas lesiones endoteliales que no pueden sellarse, debido a que la adhesión y agregación plaquetaria no es suficiente^(2,4,13).

Las hemorragias a nivel visceral o cerebral son poco frecuentes, aunque el riesgo de hemorragia espontánea existe y puede ser

grave. Las manifestaciones de sangrado son diferentes según las enfermedades causantes de la trombocitopenia, y suelen ser más intensas cuando se debe a problemas de fallo de la hematopoyesis, o enfermedades de médula ósea. También se asociarán o no otros síntomas en función de la enfermedad causante del descenso de las plaquetas. La clínica suele ser diferente a la que aparece en los trastornos de los factores de coagulación, como la hemofilia, y los sangrados articulares (hemartros) son excepcionales^(2,4).

DIAGNÓSTICO

Ante un resultado de cifras bajas de plaquetas en una hematimetría, lo primero será comprobar si se trata realmente de una trombocitopenia o no. Habrá que considerar si la extracción y manipulación de la muestra sanguínea se ha hecho correctamente o no y repetir la extracción si el resultado no concuerda con las manifestaciones clínicas. También se deberá descartar una pseudotrombocitopenia⁽⁷⁾ tras observar al microscopio si se ha producido esta aglutinación anómala de las plaquetas con el anticoagulante EDTA y contar un número normal de plaquetas en la extensión.

Se deberá valorar en la presentación clínica la presencia o no de síntomas sugestivos de otras enfermedades como la fiebre prolongada, dolores óseos, adenopatías o megalias en caso de leucemias u otros procesos infiltrativos malignos, que además suelen asociar otras anomalías en la hematimetría como anemia, leucopenia, leucocitosis, linfocitosis o presencia de células malignas. También habrá que valorar el contexto clínico general del paciente en caso de infección activa o sepsis con coagulación intravascular diseminada, o anemia hemolítica con afectación renal en el síndrome hemolítico urémico u otras enfermedades que cursan con esplenomegalia e hiperesplenismo o hepatopatías, cardiopatías o insuficiencia renal^(4,10).

En el abordaje diagnóstico de un niño con plaquetas bajas habrá que considerar el contexto clínico general^(2,10,13). La realización de médula ósea estará indicada en los casos

en los que se sospeche un trastorno global de la hematopoyesis, como ocurre en la aplasia medular adquirida en la que será necesaria la realización de aspirado y biopsia de médula ósea para cuantificar la cantidad de tejido hematopoyético. En el caso de sospechar una hemopatía maligna como una leucemia habrá que realizar también una médula ósea y observar la citología con estudios específicos de inmunohistoquímica, inmunofenotipo, moleculares y genéticos. Habrá que valorar si el descenso plaquetar se debe a infecciones, enfermedades autoinmunes u otras patologías de base y realizar las pruebas complementarias necesarias para su diagnóstico específico. También se deberá considerar la posibilidad de trombopenia secundaria a ciertas medicaciones y comprobar si se consigue la recuperación de la cifra de plaquetas al retirar el medicamento. En niños previamente asintomáticos o con antecedente de una infección viral que presentan clínica de inicio brusco de sangrado cutáneo-mucoso, se debe considerar la trombocitopenia inmune primaria en primer lugar.

TRATAMIENTO

La necesidad o no de tratamiento en los niños con plaquetas bajas dependerá fundamentalmente de las manifestaciones clínicas hemorrágicas^(3,5,14). En los pacientes con trombopatías hereditarias el riesgo de sangrado es mayor y precisan transfusiones de plaquetas para frenar las hemorragias. También los pacientes con problemas de hematopoyesis con trombocitopenia y sangrado activo deben recibir transfusiones de plaquetas. La recomendación general es una unidad de plaquetas por cada 5-10 kg de peso, con un mínimo de 2 unidades que se pasan por vía intravenosa.

Muchos niños con cifras bajas de plaquetas no presentan ninguna sintomatología y no necesitan ningún tratamiento específico para subir estos valores. Puede ser un problema transitorio asociado a algunas infecciones virales, ingesta de medicamentos o ciertas patologías de base. El manejo de los niños con trombocitopenia inmune primaria (PTI) sin sangrado puede ser conservador, pero pueden

ser necesarios tratamientos para aumentar la cifra de plaquetas, como los esteroides o inmunoglobulinas en caso de hemorragia activa. El tratamiento no debe basarse exclusivamente en la cifra de plaquetas y deben considerarse otros datos clínicos como el sangrado activo o factores de riesgo^(5,11). También debe considerarse la repercusión en la calidad de vida.

TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA (PTI)

Esta nueva terminología ha sido propuesta por un consenso internacional de expertos^(5,14) y adoptada por el grupo de trabajo de PTI de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP)⁽¹⁵⁾. Este término sustituye al nombre utilizado previamente para esta enfermedad, púrpura trombocitopénica idiopática, ya que muchos pacientes no presentan clínica de manifestaciones hemorrágicas cutáneas (púrpura). Además se conoce que la patogenia es de tipo inmune y no se puede considerar idiopática. Se mantiene el acrónimo PTI por su amplia difusión.

La *definición* de PTI se ha modificado y se considera esta entidad cuando la cifra de plaquetas es inferior a $100 \times 10^9/l$ en ausencia de otra causa obvia subyacente⁽⁵⁾. También se ha modificado la *clasificación* previa de aguda y crónica, en función de la duración de la trombocitopenia inferior o superior a 6 meses respectivamente^(4,11). Actualmente se propone definir la PTI como de diagnóstico reciente, persistente si dura entre 3 y 12 meses y crónica si la duración es igual o superior a 12 meses⁽⁵⁾.

En el conocimiento de la *patogenia* de esta enfermedad se han producido avances importantes. Se conoce la naturaleza autoinmune⁽¹¹⁾ y que la disminución del número de plaquetas está causado por un aumento de la destrucción, un acortamiento de su vida media y la producción de autoanticuerpos de tipo IgG que se unen a la membrana de las plaquetas, lo que provoca su rápido aclaramiento por los macrófagos tisulares, fundamentalmente a nivel del hígado y bazo. Los factores que inician la producción de anticuerpos son desconocidos, aunque en muchos niños, el cuadro aparece después de un proceso infeccioso. La mayoría de

los pacientes tienen anticuerpos contra diversas glicoproteínas de la membrana, se unen a ellas y son destruidas por las células presentadoras de antígenos (macrófagos y células dendríticas), amplificándose la respuesta inmune. En los últimos años se ha observado que muchos pacientes presentan además problemas en la producción de plaquetas o megacariopoyesis por la producción de autoanticuerpos que pueden actuar en la médula ósea. Aunque los niveles de trombopoyetina como estimulante de este proceso son normales o ligeramente aumentados, parece que su producción hepática no es suficiente para compensar la destrucción aumentada de las plaquetas⁽¹⁶⁾. Esta observación ha sido la base de la investigación y descubrimiento de los nuevos fármacos agonistas de la trombopoyetina.

La mayoría de los niños afectados son pequeños, con una edad media de 5 años, previamente sanos y presentan un *cuadro clínico* brusco de aparición de lesiones de púrpura en piel con petequias, hematomas y equimosis^(4,11,13,17). Puede asociarse sangrado de mucosas con epistaxis, gingivorragia o sangrado digestivo leve. Las manifestaciones clínicas dependen de la cifra de plaquetas. Por encima de $50 \times 10^9/l$ plaquetas, no se observa ninguna alteración y entre 20 y $50 \times 10^9/l$ pueden aparecer hematomas ante traumatismos leves. Las lesiones cutáneas purpúricas suelen aparecer con cifras inferiores a $20 \times 10^9/l$ y el riesgo de hemorragia aumenta con cifras inferiores a $10 \times 10^9/l$, siendo características las vesículas hemorrágicas en mucosa oral. Los pacientes con formas leves o moderadas se mantienen asintomáticos y, en muchos casos, es un hallazgo casual. Los pacientes que presentan sangrado con repercusión clínica significativa son escasos y generalmente se manifiestan como epistaxis moderadas (3% en algunas series). Las hemorragias a nivel visceral o articular son excepcionales. La posibilidad de hemorragias cerebrales ha sido la base de la indicación del tratamiento, pero son muy raras (0,2-0,5% de los casos).

La presentación clínica y la *historia natural* de la enfermedad en los niños y en los adultos son diferentes. Los niños tienen un debut más agudo y menos complicaciones hemorrágicas.

La mayoría de los casos evolucionan de forma favorable, con resolución espontánea o tras tratamiento, en pocos días o semanas. A los 6 meses alrededor del 75% han normalizado la cifra de plaquetas y cerca del 90% se mantienen asintomáticos con valores superiores a $20 \times 10^9/l$. Algunos niños pueden tardar más tiempo en normalizar las cifras de plaquetas y se han descrito casos de regresiones espontáneas tardías al cabo de varios meses o años. En las formas crónicas, las complicaciones dependerán de los valores de plaquetas, con muchos casos asintomáticos^(13,17).

El cuadro clínico y la exploración física orientan fácilmente al *diagnóstico* en la mayoría de los casos con formas típicas^(4,11,14,18). La confirmación se realizará mediante el estudio hematológico, con una hematimetría completa y valoración cuidadosa de la sangre periférica. Esto permitirá conocer la cifra de plaquetas, su morfología con el hallazgo frecuente de plaquetas grandes e inmaduras, que son metabólicamente más activas⁽¹⁹⁾. Además ayudará a descartar otras alteraciones asociadas como anemia, leucopenia o leucocitosis y evitará falsos diagnósticos como la pseudotrombocitopenia. Se deberán realizar otros estudios para descartar posibles enfermedades responsables de la trombocitopenia y estudios microbiológicos para conocer un posible desencadenante infeccioso del proceso. El valor de los anticuerpos antiplaquetarios unidos a las plaquetas es escaso, ya que tiene una baja sensibilidad y un test negativo no permite descartar el diagnóstico, por lo que no se recomiendan de forma rutinaria⁽¹⁴⁾. En el protocolo de estudio y tratamiento publicado en 2011 se detallan las peticiones recomendadas en el estudio de estos pacientes⁽¹⁵⁾.

La necesidad o no del estudio de médula ósea mediante punción aspirativa es todavía motivo de controversia. La mayoría de los expertos opina que no es necesario en niños con cuadros clínicos típicos, que no van a recibir ningún tratamiento o sólo inmunoglobulinas. Se recomienda su realización en cuadros atípicos con alteraciones asociadas, para descartar otros procesos hematológicos de tipo infiltrativo, displásicos o aplásicos^(5,14,18). La SEHOP aconsejaba su realización en los

pacientes que iban a recibir corticoides prolongados en el protocolo previo, pero actualmente ha restringido la indicación del mielograma a los casos atípicos.

La decisión sobre tratar o no a los pacientes depende de muchos factores y no debe basarse exclusivamente en la cifra de plaquetas^(4,11,14,15,18). Muchos niños evolucionan de forma favorable, con normalización espontánea de la cifra de plaquetas sin recibir ningún tratamiento. En general, la evolución y la respuesta de los niños al tratamiento son mejores que los adultos y por ello, las recomendaciones y el manejo son diferentes⁽¹⁴⁾. Dada la rareza de las complicaciones hemorrágicas graves y las dificultades para la utilización de métodos objetivos (scores) de sangrado, no se han podido realizar estudios aleatorizados que necesitarían un número muy elevado de pacientes para poder sacar conclusiones y que serían muy costosos. Se utilizan recomendaciones y consensos de expertos con escasa evidencia científica.

La mayoría de los pacientes con PTI de presentación reciente y típica se recuperan completamente, sin necesidad de ningún tratamiento^(14,18). Esto ha sido demostrado en muchas series en las que no se administra ninguna terapia, incluso con cifras muy bajas de plaquetas, y no se han observado complicaciones. Esta actitud conservadora es mayoritaria en el Reino Unido, donde un estudio reciente⁽²⁰⁾ demuestra la reducción progresiva de la proporción de pacientes que reciben tratamiento (61% en 1995, 38% en 2000 y 16% en 2009) y los beneficios de la utilización de scores de sangrado (sólo 7% de las formas leves reciben tratamiento frente al 24% de las formas moderadas o 62% de las graves). También en Dinamarca se ha podido comprobar que esta reducción en el porcentaje de niños tratados no repercute negativamente de forma significativa en la historia natural de la enfermedad (formas persistentes a los 3 meses o crónicas a los 12 meses) ni en la tasa de reingresos o sangrados graves⁽²¹⁾. En Escandinavia se realizó un estudio comparativo entre los hospitales que trataban a la mayoría o a una minoría de los niños con PTI y se demostró que el tratamiento no reducía la morbilidad⁽²²⁾.

Ha existido mucha controversia sobre el riesgo o el beneficio de esta actitud conservadora en esta enfermedad de posible resolución espontánea y riesgo remoto de complicaciones. La decisión de iniciar el tratamiento se basa en el supuesto de que acortando la duración de cifras muy bajas de plaquetas se ofrece protección y disminuye el riesgo de hemorragia intracraneal^(17,18). La mayor tasa de complicaciones hemorrágicas se observa con cifras inferiores a $10 \times 10^9/l$, aunque son leves en la mayoría de los casos. Por ello, algunos expertos reservan la indicación de tratamiento para los casos con sangrado activo significativo⁽²⁰⁻²²⁾ y otros para los casos con sangrado mucocutáneo y cifras menores de 10 o $20 \times 10^9/l$ ⁽¹⁵⁾. Tampoco existe acuerdo sobre el tipo de tratamiento, ni sobre la dosis o duración, ni estudios comparativos que demuestren una mayor eficacia de un tratamiento u otro. Como primera línea de tratamiento se suelen utilizar las inmunoglobulinas y los corticoides.

Según el Registro Intercontinental de PTI infantil⁽¹⁷⁾ con datos de 209 médicos de 38 países, en el que se recogieron 2.031 nuevos casos y un análisis con seguimiento de 6 meses de 1.496 niños, la media de recuento de plaquetas fue de $15,41 \times 10^9/l$ y se hospitalizaron el 73%. No recibieron ningún tratamiento el 31%, fueron tratados con corticosteroides (33%), inmunoglobulinas (29%) o ambos en el 7% de los pacientes.

Los corticoides tienen una acción multifactorial y producen una elevación de las plaquetas^(14,18). Las pautas de tratamiento varían mucho de unas series a otras y van desde dosis de 4 mg/kg/día durante 4 días consecutivos, a dosis moderadas (1-4 mg/kg/día) durante 4-6 semanas o megadosis (30 mg/kg/día). Las recomendaciones actuales de la SEHOP incluyen prednisona para los niños con sangrado en piel o mucosas que asocian factores de riesgo y/o un recuento inferior a $10 \times 10^9/l$. La dosis inicial es de 4 mg/kg/día durante 4 días y reducción a la mitad otros 2 días. Dada la toxicidad de los corticoides en pautas prolongadas, en el protocolo actual se ha reducido mucho la duración del tratamiento.

Las inmunoglobulinas producen una rápida respuesta de elevación de la cifra de plaque-

tas en muchos pacientes, acortando la duración de la trombocitopenia^(14,17,18). Se administran por vía intravenosa a una dosis recomendada de 0,8 g/kg en perfusión lenta y pueden causar efectos secundarios de cefalea, vómitos y malestar. Según el Protocolo actual de PTI de la SEHOP, se aconseja su utilización inicial en pacientes con sangrado activo y recuento inferior a $30 \times 10^9/l$ o sangrado cutáneo mucoso con recuento inferior a $10 \times 10^9/l$ y mala respuesta a la prednisona. Asocian una acción de bloqueo de los receptores de los macrófagos para el factor Fc de las IgG a un efecto inmunosupresor por interacciones idiotípicas.

La inmunoglobulina anti-D en los niños Rh+ produce una rápida respuesta de aumento de las plaquetas y se utiliza mucho en Estados Unidos⁽²³⁾. La dosis intravenosa recomendada por la SEHOP oscila entre 50-75 µg/kg/día en dosis única. La SEHP recomienda su utilización en formas crónicas como tratamiento de segunda línea, aunque algunos autores la utilizan también en diagnósticos recientes.

En los niños asintomáticos con formas crónicas que mantienen cifras de plaquetas superiores a $30 \times 10^9/l$, no se recomienda ningún tratamiento activo ya que pueden remitir más tardíamente de forma espontánea^(14,15). En las formas crónicas sin respuesta a esteroides ni a inmunoglobulinas⁽²⁴⁾ se han utilizado otros muchos fármacos como azatioprina, ciclosporina, vincristina, vinblastina, danazol, en general con escasa respuesta. La indicación de esplenectomía se reserva para las formas crónicas graves, después de una evolución prolongada mayor de 1 año, y se debe valorar de forma muy cuidadosa. En formas graves refractarias se pueden utilizar otros tratamientos de tercera línea⁽²⁵⁾ como anticuerpos monoclonales anti CD20 (rituximab) o agonistas del receptor de la trombopoyetina (romiplostin por vía subcutánea o eltrombopag oral), aunque la experiencia todavía es limitada en niños⁽²⁰⁾.

En todos los pacientes con PTI se deberán evitar fármacos que puedan interferir con las plaquetas como la aspirina y evitar actividades que predispongan al paciente a traumatismos^(14,18). El soporte y la información al paciente y a la familia son fundamentales, ya que es una enfermedad que puede generar mucha

angustia a los pacientes y a las familias y afecta de forma negativa la calidad de vida de los niños, especialmente de los adolescentes⁽²⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- George JN. Platelets. *Lancet*. 2000; 355 (9214): 1531-9.
- Israels SJ, Kahr WHA, Blanchette VS, Luban NLC, Rivard GE, Rand ML. Platelet disorders in children: A diagnostic approach. *Pediatric Blood Cancer*. 2011; 56: 975-83.
- Dasi MA. Alteraciones de la hemostasia primaria. Trombocitopenias y Trombocitopatías. En: Sánchez de Toledo J, Ortega JJ, eds. *Manual práctico de Hematología y Oncología Pediátricas*. Madrid: Ergon; 2010. p. 161-75.
- Buchanan GR. Thrombocytopenia during childhood: What the pediatrician needs to know. *Pediatr Rev*. 2005; 26: 401-9.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM et al. Standardization of terminology, definitions and outcome in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. *Blood*. 2009; 113: 2386-93.
- Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med*. 2006; 3: e24.
- Froom P, Barak M. Prevalence and course of pseudothrombocytopenia in outpatients. *Clin Chem Lab Med*. 2011; 49 (1): 111-4.
- Poncz M. Inherited platelet defects. En: Nattan DJ, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. *Hematology of infancy and childhood*. 6ª ed. Philadelphia: Ed Saunders; 2003. p. 1527-46.
- Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood*. 2004; 103: 26: 401-9.
- Wilson DB. Acquired platelet defects. En: Nattan DJ, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. *Hematology of infancy and childhood*. 6ª ed. Philadelphia: Ed Saunders; 2003. p. 1597-630.
- Cines DB, Blanchette VS, Chir B. Immune thrombocytopenic purpura. *NEJM*. 2002; 346 (13): 995-1008.
- Provan D, Singer CRJ, Baglin T, Dokal I. *Manual Oxford de Hematología Clínica*. 3ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2009.
- Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR; Intercontinental ITP Study Group. Newly diagnosed thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet*. 2001; 358 (9299): 2122-5.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussell JB et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115: 168-86.
- Monteagudo E, Fernández-Delgado R, Sastre A, Toll T, Llort A, Molina J et al; Grupo de trabajo de PTI de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI 2010). *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74 (6): 414. e1-414.e8.
- Stasi R. The stingy bone marrow and the wasteful peripheral blood: a tale of two ITPs. *Blood*. 2011; 117: 5553-4.
- Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, Imbach P; Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003; 143 (5): 605-8.
- Blanchette V, Bolton-Maggs. Childhood immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and management. *Pediatric Clinic of North America* 2008; 55 (2): 393-420.
- Straub G, Vollert C, von Stackelberg A, Weismann A, Gaedicke G, Schulze H. Immature platelet count: A simple parameter for distinguishing thrombocytopenia in Pediatric Acute Lymphocytic Leukemia from Immune Thrombocytopenia. *Pediatric Blood Cancer*. 2011; 57: 641-7.
- Grainger JD, Rees JL, Reeves M, Bolton-Maggs PH. Changing trends in the UK management of childhood ITP. *Arch Dis Child*. 2012; 97 (1): 8-11.
- Bekker E, Rosthøj S. Successful implementation of a watchful waiting strategy for children with immune thrombocytopenia. *Dan Med Bull*. 2011; 58 (4): A4252.
- Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Henter JI, Elinder G, Rosthøj S; for the NOPHO ITP Study Group. Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity? *Arch Dis Child*. 2007; 92: 704-7.
- Despotovic JM, Lambert MP, Herman JH, Gernsheimer TB, McCrae KR, Tarantino MD, Bussell JB. RhIG for the treatment of immune thrombocytopenia: consensus and controversy. *Transfusion*. 2012; 52 (5): 1126-36.
- Calleja ML, Sevilla J, Madero L. ¿Cuál es el pronóstico de la trombopenia inmunitaria crónica? *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74: 317-23.
- Bredlau AL, Semple JW, Segel GB. Management of immune thrombocytopenic purpura in children: potential role of novel agents. *Paediatr Drugs*. 2011; 13 (4): 213-23.
- Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J. Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: Results from a web-based survey. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24 (10): 2767-76.