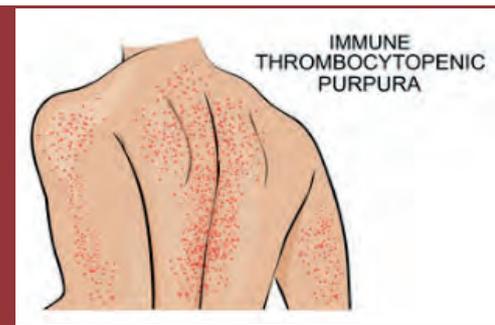
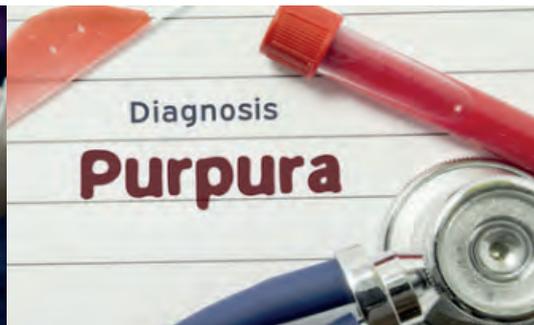




HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group



Trombocitopenia inmunitaria (ITP): Un recurso para profesionales sanitarios

Estimados compañeros y compañeras

Es un enorme placer presentarle el programa de formación

Trombocitopenia inmunitaria (ITP): Un recurso para profesionales sanitarios en nombre del Grupo de personal de enfermería y profesionales sanitarios de hematología.

Un profesorado formado por personal de enfermería especializado en el ámbito de la hematología/oncología, hematólogos/oncólogos y varias asociaciones de pacientes han colaborado para crear este programa dedicado a la formación sobre la trombocitopenia inmunitaria (ITP).

Este programa presenta temas de interés para proporcionar un enfoque de equipo multidisciplinar en la asistencia a los pacientes con ITP y sus parientes. El personal de enfermería, otros profesionales sanitarios relacionados y las organizaciones de pacientes desempeñan un importante papel en este proceso y el grupo está emocionado de compartir con usted la información más actualizada y las recomendaciones más modernas para abordar tanto el control a corto y largo plazo del paciente como las necesidades de la familia.

El programa de formación sobre la trombocitopenia inmunitaria (ITP) ha sido posible gracias a las subvenciones de Amgen, Octapharma y Novartis Pharma Switzerland AG.

En nombre del profesorado y del Grupo de personal de enfermería y profesionales sanitarios de hematología que han desarrollado este recurso, esperamos que el programa de formación sobre la ITP le sea de gran utilidad en su atención a los pacientes con trombocitopenia inmunitaria.

Atentamente,

Erik Aerts

Presidente

Grupo de personal de enfermería y profesionales sanitarios de hematología

El Grupo de personal de enfermería y profesionales sanitarios de hematología hace constar su agradecimiento a:

Erik Aerts (Enfermero titulado) Suiza

Mairéad Ni Chonghaile (Enfermera titulada) Irlanda

Fiona Dooley (Enfermera titulada) Reino Unido

Louise Taylor (Enfermera titulada) Reino Unido

Mieke Budel (Asociación de pacientes de ITP) Países Bajos

Theo de Wispelaere (Asociación de pacientes de ITP) Países Bajos

Martin Schipperus (Médico) Países Bajos

Carol Kromar (Redactora médica) Alemania

por sus contribuciones al desarrollo del programa.

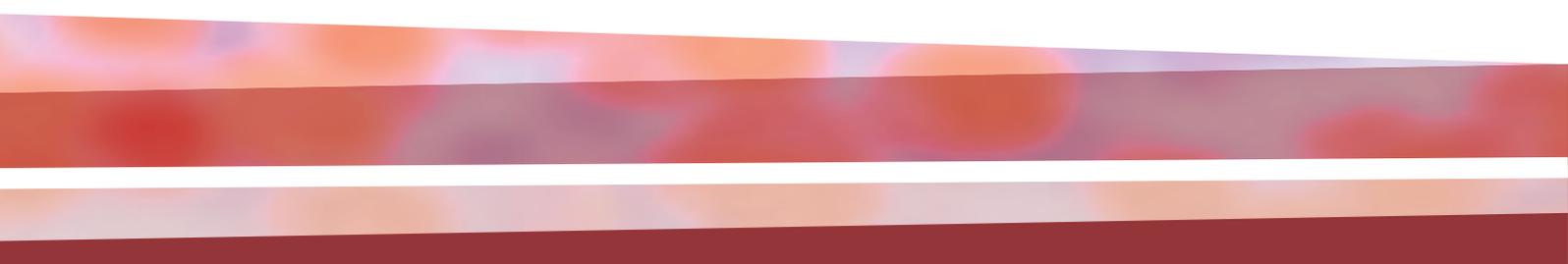
El Programa de formación sobre ITP ha sido posible gracias a las subvenciones de Amgen®, Novartis Pharma Schweiz AG y Octapharma AG

El programa de formación sobre ITP también está disponible en línea en www.hemcare.org

Fecha de preparación: 01.2019.

Copyright® 2019, El Grupo de personal de enfermería y profesionales sanitarios de hematología

Todos los derechos reservados



Índice

Prólogo	3
Módulo I: Entender la trombocitopenia inmunitaria	7
Módulo II: Emitir un diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria	13
Módulo III: Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria	21
Módulo IV: Atención integral al paciente con ITP	35
Módulo V: La trombocitopenia inmunitaria en la infancia	45
Programa de formación sobre la trombocitopenia inmunitaria - Glosario	53
Recursos	56
Fármacos y fitoterapia con potencial para afectar a la función trombocítica	57



Datos generales

- La trombocitopenia inmunitaria (ITP) es un trastorno autoinmunitario que se caracteriza por la reducción en la cifra de trombocitos que circulan por la sangre.
- Dos importantes mecanismos contribuyen a la aparición de la ITP primaria: el aumento de la destrucción periférica de trombocitos (el más frecuente) y una producción insuficiente de trombocitos en la médula ósea.
- La destrucción se produce cuando los macrófagos reconocen a los trombocitos recubiertos de anticuerpos (principalmente en el bazo) y los destruyen.
- El descenso de la producción ocurre como consecuencia de dos afecciones:
 - los anticuerpos se unen a los megacariocitos en la médula ósea y los dañan, volviéndolos inmaduros y menos productivos.
 - una menor cantidad de megacariocitos y una baja concentración de trombotopoyetina endógena conduce a un descenso en la producción de trombocitos.
- La ITP secundaria, menos frecuente que la ITP primaria, es un grupo heterogéneo de trastornos causados por trastornos autoinmunitarios, infecciones, fármacos y vacunas.

Módulo I: Entender la trombocitopenia inmunitaria

- A. Introducción a la trombocitopenia inmunitaria
- B. Producción normal de trombocitos
- C. Incidencia
- D. Fisiopatología
 - 1. ITP primaria
 - 2. ITP secundaria
- E. Terminología y definiciones en ITP

Introducción: Entender la trombocitopenia inmunitaria

La trombocitopenia inmunitaria (ITP), anteriormente denominada púrpura trombocitopénica idiopática, es un trastorno autoinmunitario que afecta a los trombocitos. El trastorno se caracteriza por una reducción en la cifra de trombocitos que circulan en la sangre.

Mientras que en los adultos sanos el número normal de trombocitos va de 150 a 450 x 10⁹/l, la cifra de trombocitos desciende a menos de 100 x 10⁹/l cuando se padece ITP.

En la ITP el sistema inmunitario del paciente produce anticuerpos dirigidos contra los antígenos de los trombocitos, lo que se traduce en la destrucción de los trombocitos y la inhibición de su producción en la médula ósea. Los pacientes con ITP presentan, por tanto, riesgo de padecer acontecimientos hemorrágicos graves; en concreto, hemorragias, hemorragias gastrointestinales y hemorragias intracraneales.

Aunque la mayor comprensión de la ITP ha contribuido al avance en su diagnóstico y tratamiento, aun faltan datos exhaustivos que procedan de estudios clínicos (Abadi 2015).

Historia de la ITP

La ITP fue descrita originariamente en 1735 por un médico alemán, Paul Gottlieb Werlhof, y, por tanto, se denominó Enfermedad de Werlhof (Nakhoul 2006). En 1916, Paul Kaznelson notificó el primer tratamiento eficaz para la ITP después de que un paciente respondiera a la esplenectomía (Kaznelson 1916). La esplenectomía se utilizó como terapia de primera línea para la ITP hasta 1950. En 1951, William J Harrington y James W Hollingsworth demostraron que la ITP era una enfermedad autoinmunitaria (Harrington 1951). Estos autores plantearon que la destrucción de trombocitos en la ITP estaba causada por un factor circulante en la sangre. Su experimento suponía que Harrington recibiera sangre de un paciente con ITP, lo que provocó que su cifra de trombocitos descendiera en tres horas a una cantidad peligrosamente baja, lo que le produjo convulsiones. Su cifra de trombocitos tardó cinco días en volver a la normalidad. Desde entonces se ha identificado a los anticuerpos, normalmente la inmunoglobulina G, específicos de las glucoproteínas de la membrana plaquetaria (el complejo GPIIb-IIIa es el más común) como el factor sanguíneo circulante implicado en la destrucción de los trombocitos en la ITP (Tomer 2005; Li 2001; Fujisawa 1992; Shulman 1965; Harrington 1965).

Epidemiología

La ITP afecta a personas de ambos sexos y de todas las edades; no existe un paciente de ITP típico. Se calcula que la ITP afecta aproximadamente a 3,3/100000 adultos/año (Lambert 2017) y a entre 1,9 y 6,4/100000 niños/año (Terrell 2010). Aunque presenta cierta predilección por las mujeres en el grupo de adultos jóvenes, en las personas de más de 65 años la prevalencia de la ITP se distribuye de manera uniforme entre hombres y mujeres (Fogarty 2009; Schoonen 2009; Moulis 2014).

Aunque la ITP a menudo es autolimitada en los niños [consultar Módulo 5], en adultos es con frecuencia un trastorno crónico (Lambert 2017). El proceso subyacente de la enfermedad en la ITP infantil y la ITP en adultos puede ser esencialmente diferente, como lo demuestra la tasa de ITP crónica en estas poblaciones (Schulze 2011). Más del 20 % de los pacientes con ITP tiene otros trastornos inmunitarios (p. ej., lupus eritematoso sistémico, enfermedad tiroidea inmunitaria) o infecciones crónicas (Liebman 2009; Cines 2009).

Fisiopatología

Los trombocitos se producen en la médula ósea, constituyen únicamente una pequeña proporción (<1 %) de la sangre y su diámetro equivale aproximadamente al 20 % del diámetro de los eritrocitos. Los trombocitos intervienen en procesos fisiológicos como la cicatrización de las heridas y las respuestas inflamatorias o inmunitarias y en la aparición de enfermedades como la aterosclerosis y las metástasis tumorales (Pluthero 2016).

En la actualidad se desconoce qué desencadena que el sistema inmunitario produzca anticuerpos dirigidos contra los trombocitos. El principal modulador de la producción de trombocitos es la trombopoyetina (Kaushansky 1998). La trombopoyetina endógena se une a los receptores de los megacariocitos en la médula ósea y los estimula a producir trombocitos (Figura 1). Normalmente los trombocitos se eliminan de la circulación a través del bazo (Figuras 2a, 2b, 2c). La tasa de producción de trombocitos está inversamente relacionada con la concentración de trombopoyetina endógena, pero en la ITP existe una insuficiencia funcional de trombopoyetina que contribuye a la trombocitopenia (Kuter 2009). Una vez liberados en la circulación, los trombocitos tienen una vida aproximada de 10 días. El equilibrio entre la producción de trombopoyetina y el número de trombocitos circulantes puede verse afectado por las infecciones y la inflamación.

Módulo I: Entender la trombocitopenia inmunitaria

Producción normal de trombocitos

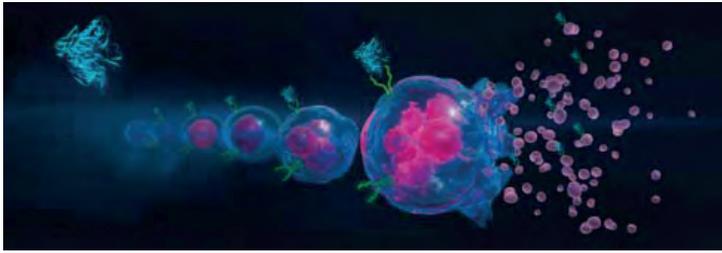


Figura 1: Producción natural de trombocitos. TPOe, trombopoyetina endógena; R-TPO, receptor de trombopoyetina. Imagen cedida por Amgen.



Figura 2a: Homeostasis normal de los trombocitos. La trombopoyetina, una hormona producida a una velocidad fija en el hígado, es el principal regulador de la producción de trombocitos.



Figura 2b: Homeostasis normal de los trombocitos. La trombopoyetina endógena estimula a los megacariocitos de la médula ósea a través del receptor de trombopoyetina para que produzcan trombocitos, que se liberan en la circulación y tienen una vida aproximada de 10 días.



Figura 2c: Homeostasis normal de los trombocitos. Los trombocitos que envejecen se eliminan de manera natural de la circulación. Los macrófagos los fagocitan principalmente en el bazo, pero también en el hígado y la médula ósea.

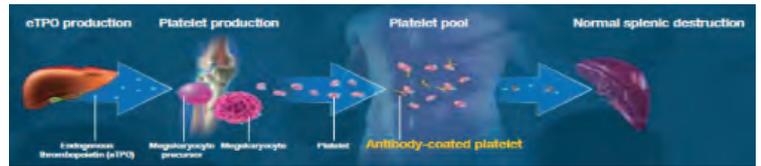


Figura 3a: Aumento de la destrucción periférica de trombocitos en la ITP. En la ITP, los anticuerpos se unen a las glucoproteínas en los trombocitos sanos circulantes.

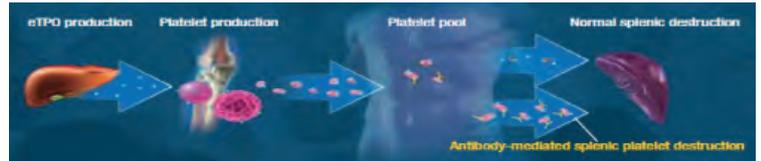


Figura 3b: Aumento de la destrucción periférica de trombocitos en la ITP. Los trombocitos recubiertos de anticuerpos son reconocidos por los macrófagos principalmente en el bazo, lo que lleva a su destrucción.

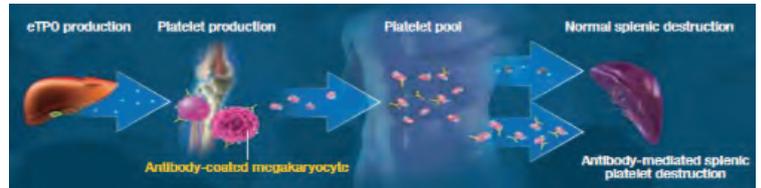


Figura 4a: Producción insuficiente de trombocitos en la ITP. Los anticuerpos se unen a los megacariocitos en la médula ósea y los dañan, volviéndolos inmaduros y menos productivos.

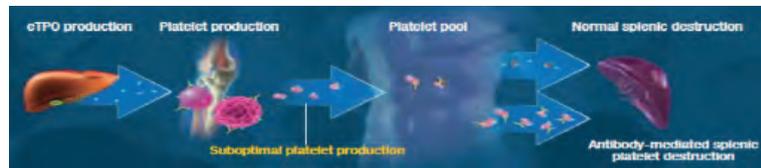


Figura 4b: Producción insuficiente de trombocitos en la ITP. El descenso del número de megacariocitos y la concentración excesivamente baja de trombopoyetina endógena resultan en una producción insuficiente de trombocitos.

Trombocitopenia inmunitaria primaria

Dos importantes mecanismos contribuyen a la aparición de ITP primaria:

- El aumento de la destrucción periférica de trombocitos (la causa más frecuente)
- La producción insuficiente de trombocitos en la médula ósea (Khan 2017)

El aumento de la destrucción de trombocitos

- conlleva la pérdida de la autotolerancia de los antígenos de los trombocitos y la formación de

Módulo I: Entender la trombocitopenia inmunitaria

anticuerpos que se dirigen a la glucoproteína IIa/IIIb, así como IIb, Ib /X y V de los trombocitos, lo que causa su destrucción por parte de los macrófagos o linfocitos T citotóxicos (figuras 3a y 3b).

- está causado por un trastorno de la regulación inmunitaria subyacente como el descenso de las poblaciones de linfocitos T reguladores, un perfil de citocinas anormal y la alteración del equilibrio Th1/Th2.

El descenso en la producción de trombocitos surge del deterioro del funcionamiento y el crecimiento de los megacariocitos y de una concentración insuficiente de trombopoyetina (figura 4a y 4b).

El 80 % de los adultos con ITP tiene ITP primaria (Lambert 2017).

Trombocitopenia inmunitaria secundaria

La ITP secundaria es un grupo heterogéneo de trastornos en el que se conoce el factor concreto que causa la ITP (Abadi 2015). Las causas conocidas de la ITP secundaria son trastornos autoinmunitarios, infecciones, fármacos y vacunas (tabla 1).

Términos utilizados con frecuencia en la trombocitopenia inmunitaria

El uso anterior de unos parámetros clínicos y analíticos limitados para definir y clasificar la ITP condujo a una falta de definiciones y terminología estandarizada en la clasificación del trastorno. La reciente estandarización de los términos permite una mejor comparación de los resultados de los estudios de investigación, así como la aplicación de las directrices que deben utilizarse para atender a los pacientes con ITP (tabla 2).

El término de «ITP aguda» utilizado con anterioridad se ha sustituido por «ITP de reciente diagnóstico», que hace referencia a los primeros 3 meses tras la emisión del diagnóstico. Además, se ha llegado a un acuerdo sobre el uso de los términos para describir las fases posteriores de la ITP y la respuesta al tratamiento (tabla 2).

Tabla 1: Causas de trombocitopenia inmunitaria secundaria

Trastornos autoinmunitarios	Inmunodeficiencias congénitas	Infecciones	Fármacos	Vacunas
Lupus eritematoso sistémico Síndrome antifosfolípido	Inmunodeficiencia común variable Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario	VIH Virus de la hepatitis C Helicobacter pylori	Heparina Penicilina Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	Sarampión Parotiditis Rubeola Varicela

Adaptado a partir de: Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *Pharmacy and Therapeutics* 2017;42(12):756-763

Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. *J Thrombosis and Haemostasis* 2012; 10:1988-1998

Tabla 2: Terminología descriptiva sugerida para la ITP

Término	Descripción
Diagnóstico reciente	ITP de menos de 3 meses de duración.
Persistente	ITP de entre 3 y 12 meses de duración.
Crónica	ITP de más de 12 meses de duración.
Grave	Hemorragia clínicamente importante de magnitud suficiente como para requerir tratamiento o intervenciones adicionales o incrementar la dosis de fármaco.
Refractaria	Presencia de ITP grave tras esplenectomía o tratamiento farmacológico.
Respuesta	Cifra de trombocitos igual o superior $30 \times 10^9/l$ y un incremento de más de dos veces la cifra basal medida en 2 ocasiones con 7 días de diferencia.
Remisión completa	Cifra de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$ medida en dos ocasiones con más de 7 días de diferencia.

Fuente: Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386-2393

Módulo I: Entender la trombocitopenia inmunitaria

Bibliografía

Abadi U, Yarchovsky-Dolberg O, Ellis MH. Immune thrombocytopenia: recent progress in pathophysiology and treatment. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 21:397-404

Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113:6511-6521

Fogarty PF. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(6):1213-1221

Fujisawa K, Tani P, O'Toole TE, et al. Different specificities of platelet associated and plasma autoantibodies to platelet GPIIb-IIIa in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1992;79:1441-1446

Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, et al. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951;38:1-10

Harrington WJ, Sprague C, Minnich V, et al. Immunologic mechanism in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1953;38:433-438

Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *Pharmacy and Therapeutics* 2017;42(12):756-763

Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med* 1998; 339:746-754

Kaznelson P. [Verschwinden der hämorrhagische Diathese bei einem Falle von "essentieller thrombopenie" (Frank) nach Milzextirpation. Splenogene thrombolytische Purpura] *Wein Klin Wochenschr* 1916;29:1451-1454

Kuter DJ, Gernsheimer TB. Thrombopoietin and platelet production in chronic immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23:1193-1211

Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 2017;129(21):2829-2835

Li J, Yang C, Xia T, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 2001;98:3241-3248

Liebman HA. Preface. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:xi

Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, LapeyreMestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124(22):3308-3315

Nakhoul IN, Kozuch P, Varma M. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4:136-144

Pluthero FG, Kahr WHA. Platelet production: new players in the field. *Blood* 2016; 127:797-799

Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the general practice research database. *Br J Haematol* 2009;145(2):235-244

Schulze H, Gaedicke G. Immune thrombocytopenia in children and adults: what's the same, what's different? *Haematologica* 2011;96:1739-1741

Shulman NR, Marder V, Weinrach R. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann N Y Acad Sci* 1965;124:499-542

Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010;85:174-180

Tomer A, Koziol J, McMillan R. Autoimmune thrombocytopenia: flow cytometric determination of platelet-associated autoantibodies against platelet-specific receptors. *J Thromb Haemost* 2005;3:74-78

Datos generales

- La trombocitopenia inmunitaria (ITP) es una enfermedad heterogénea y su progresión es imposible de predecir.
- La presentación clínica de la ITP va desde la trombocitopenia asintomática, pasando por la formación de hematomas, hasta las hemorragias gastrointestinales e intracraneales potencialmente mortales.
- Un importante paso en el proceso diagnóstico es el descarte de cualquier otro trastorno o afección que pueda ser causa de trombocitopenia.
- La cifra de trombocitos en el momento del diagnóstico es, por sí sola, insuficiente para predecir el desenlace clínico.
- Incluso con unas cifras de trombocitos similares, las manifestaciones hemorrágicas de los pacientes pueden o ser inexistentes o llegar a ser graves.
- La hemorragia intracraneal es una consecuencia potencialmente mortal de la ITP; afortunadamente, el riesgo y la incidencia globales son bajos.
- Un diagnóstico de ITP coloca al paciente en riesgo de padecer acontecimientos trombóticos, venosos y arteriales.

Módulo II: Emitir un diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria

- A. Introducción
- B. Presentación y datos de la exploración clínica
- C. Procedimientos diagnósticos
 - 1. Valoración de las hemorragias
- D. Diagnóstico diferencial
- E. Pronóstico y supervivencia
- F. Consecuencias de las manifestaciones clínicas de la ITP
 - 1. Hemorragia
 - 2. Acontecimientos trombóticos
- G. Perspectivas de futuro

Módulo II: Emitir un diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria

Introducción

La ITP es un trastorno autoinmunitario caracterizado por una cifra de trombocitos inferior a $100 \times 10^9/l$ con o sin manifestaciones hemorrágicas, en ausencia de otras causas o trastornos que puedan asociarse a la trombocitopenia.

El diagnóstico de ITP primaria se basa en la exclusión de otras causas de trombocitopenia. Por lo demás, los pacientes suelen estar sanos, pero con una cifra de trombocitos baja. Los pacientes con trombocitopenia pueden recibir un diagnóstico incorrecto de ITP, lo que con frecuencia conduce a una aplicación inadecuada de las terapias (Neylon 2003).

Un diagnóstico de ITP secundaria incluye, en términos generales, todas las formas de trombocitopenia inmunitaria debidas a una enfermedad subyacente reconocible o la exposición a medicamentos. Resulta de importancia clínica distinguir entre las formas primaria y secundaria de ITP: el objetivo del tratamiento para la ITP secundaria se dirige a identificar y eliminar la causa subyacente o la enfermedad asociada que causa la trombocitopenia.

Es interesante saber que la práctica de obtener de forma rutinaria el hemograma completo ha llevado a la

identificación de la ITP primaria asintomática gracias al descubrimiento fortuito de una cifra de trombocitos baja.

Presentación y datos de la exploración clínica

Los signos y síntomas de la ITP son muy variables. La presentación clínica puede ir desde la trombocitopenia asintomática, pasando por la formación de molestos hematomas, hasta la hemorragia intracraneal potencialmente mortal. La mayoría de adultos con ITP presentan una cifra de entre 30 y $50 \times 10^9/l$; a menudo con un inicio repentino de la trombocitopenia sin un desencadenante evidente, que sigue un curso crónico (Lo 2014). Sin embargo, la cifra de trombocitos por sí sola en el momento del diagnóstico es un factor pronóstico poco fiable del desenlace clínico (Neunert 2015), ya que puede que algunos pacientes con una baja cifra de trombocitos solo padezcan hemorragias leves. Aunque las hemorragias leves en el momento del diagnóstico son motivo de inquietud, por lo general no se asocian con una morbilidad significativa.

En general, es más probable que se produzcan hemorragias si la cifra de trombocitos es inferior a $20-30 \times 10^9/l$. Lo más

Tabla 1: Valoración de las hemorragias: escala de hemorragias de la ITP (específica de cada localización)

Parámetro de interés	Índice de gravedad de la hemorragia		
Localización	0	1	2
Piel (EF)	Ninguna	De 1 a 5 hematomas o petequias difusas	Más de 5 hematomas de más de 2 cm o petequias difusas
Bucal (EF)	Ninguna	1 ampolla de sangre* o más de 5 petequias o sangrado de encías (hemorragia gingival) que desaparece con facilidad al enjuagarse	Varias ampollas de sangre o sangrado de encías
Piel (antecedentes)	Ninguna	De 1 a 5 hematomas (equimosis) o petequias difusas	Más de 5 hematomas de más de 2 cm o petequias difusas
Epistaxis	Ninguna	Sangre al sonarse la nariz o epistaxis de más de 5 min (por episodio)	Hemorragia superior a 5 min (por episodio)
Gastrointestinal	Ninguna	Sangre oculta	Sangre visible macroscópicamente
Urinaria	Ninguna	Microscópica (por tira reactiva)	Macroscópica
Ginecológica	Ninguna (menstruación normal)	Oligometrorragia fuera de la menstruación normal	Hemorragia superior a oligometrorragia fuera de la menstruación o menstruación muy abundante
Pulmonar	Ninguna	N/D	Sí
Hemorragia intracraneal	Ninguna	N/D	Sí
Hemorragia subconjuntival	Ninguna	Sí	N/D

EF, exploración física; *También denominada pápula, vesícula o ampolla

Adaptado a partir de: Page LK, Psaila B, The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. Br J Haematology 2007; 138:245-248

Módulo II: Emitir un diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria

frecuente es que las hemorragias sean mucocutáneas (encías, ampollas de sangre en la boca) y menorragias. Otras posibles localizaciones de las hemorragias en el momento del diagnóstico en pacientes sintomáticos son:

- petequias o púrpura (igura 1).
- hematomas inusuales o de fácil aparición (equimosis) (igura 1).
- hemorragias nasales frecuentes o abundantes (epistaxis).

La hemorragia intracraneal, una complicación hemorrágica grave, es relativamente infrecuente y se produce aproximadamente en entre el 1 % y el 1,5 % de los adultos (Matzdorff 2018).

Otros síntomas del paciente en el momento del diagnóstico pueden ser:

- síntomas de agotamiento y cansancio
- síntomas de trastornos depresivos (Efficace 2016)
- insomnio
- pirosis, pérdida de apetito
- caída del cabello
- ansiedad relacionada con las hemorragias

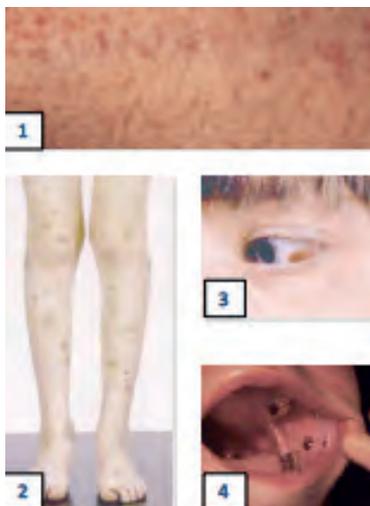


Figura 1: Imágenes de hemorragias en pacientes con ITP. 1. Petequias; 2. Púrpura y hematomas; 3. Hemorragia conjuntival; 4. Hemorragia submucosa. Imágenes 1 y 4 cedidas por Drew Provan; Imágenes 2 y 3 cedidas por Douglas Cines y James Bussel.

Procedimientos diagnósticos

La información obtenida durante una anamnesis podría identificar la enfermedad o los medicamentos anteriores que reducen la cifra de trombocitos o que causan la hemorragia para emitir un diagnóstico de ITP secundaria como primer paso para hallar la causa de la trombocitopenia o hemorragia. [Consultar Recursos para ver el listado de fármacos y medicamentos de fitoterapia que afectan al funcionamiento de los trombocitos]. La anamnesis y la exploración física sirven para:

- emitir un diagnóstico de ITP.
- distinguir entre ITP primaria y secundaria.
- determinar el tratamiento adecuado.
- caracterizar el tipo, la gravedad y la duración de la hemorragia.

El diagnóstico de ITP solo debe hacerse si la cifra de trombocitos es inferior a $100 \times 10^9/l$ de forma recurrente (Matzdorff 2018). Con frecuencia, un hemograma completo muestra un hemograma normal, salvo por una cifra de trombocitos baja (Tabla 2). Un frotis de sangre periférica puede excluir la pseudotrombocitopenia, un artefacto in vitro causado por la aglomeración de trombocitos en el tubo de ensayo que puede indicar una cifra falsamente baja al utilizar hemocitómetros automáticos. Un frotis de sangre periférica también puede confirmar el tamaño de los trombocitos y la presencia de hematías y leucocitos para excluir el diagnóstico de leucemia o anemia aplásica. Las pruebas funcionales plaquetarias, independientes de la cifra de trombocitos, son útiles para identificar la gravedad de la hemorragia.

Debe realizarse un aspirado medular si se identifican células atípicas en ausencia de otras causas plausibles de trombocitopenia o en pacientes de más de 60 años sin hallazgos atípicos.

Conocer el riesgo de hemorragia y los factores determinantes subyacentes de la misma es importante para identificar a los pacientes que puedan requerir tratamiento farmacológico aunque su cifra de trombocitos esté en los intervalos más altos (Lambert 2017).

Pronóstico y supervivencia

En general, el desenlace de la ITP es variable, muy individualizado y resulta extremadamente difícil predecir el curso de la enfermedad (Tabla 3). La morbilidad y la mortalidad en adultos es baja (Provan 2015b).

Módulo II: Emitir un diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria

Tabla 2: Enfoques diagnósticos recomendados para la ITP

Pruebas con un beneficio definitivo	Pruebas con un posible beneficio	Pruebas sin beneficio demostrado
Antecedentes personales/familiares	Anticuerpo específico contra la glucoproteína	Trombopoyetina
Exploración física	Anticuerpos antifosfolípidicos	Trombocitos reticulados
Hemograma completo y cifra de reticulocitos Perfil de coagulación	Anticuerpos antitiroideos y función tiroidea	IgG asociada a trombocitos
Frotis de sangre periférica	Prueba de embarazo en mujeres en edad fértil	Duración de la hemorragia
Medición de la concentración de inmunoglobulina cuantitativa	Anticuerpos antinucleares	Estudios de supervivencia plaquetaria
Grupo sanguíneo (Rh)	PCR vírica para parvovirus y CMV	Prueba del complemento sérico
Prueba de antiglobulina directa	Aspirado medular (Puede ser útil en la enfermedad refractaria, aunque ya no se recomienda en pacientes con recuento de plaquetas >60)	
Pruebas para determinar el estado de los anticuerpos contra H. Pylori, VIH, VHC y hepatitis B		

CMV, citomegalovirus; H. pylori, Helicobacter pylori; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; Rh, rhesus
Adaptado a partir de: Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Adv Ther 2015a; 32:875–887; Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017;129(21):2829-2835; Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41 (suppl 5):1-30

La mortalidad en adultos es aproximadamente de entre el 0 % y el 7 % (Matzdorff 2018), lo que representa una mejora, probablemente debida al descenso del uso de corticoesteroides y al aumento del uso de agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO) (Busse 2009; Kuter 2008).

Sin embargo, la ITP crónica primaria se ha asociado con un aumento sustancial del riesgo a largo plazo de infecciones, episodios hemorrágicos que requieren hospitalización,

neoplasias malignas hematológicas y mortalidad (Norgaard 2011).

La mayoría de adultos con ITP presenta una enfermedad leve y estable que no requiere tratamiento. En un estudio prospectivo, más del 80 % de los pacientes requirió tratamiento inicial para la ITP y el 37 % logró curarse al año del seguimiento sin necesidad de tratamiento modificador de la enfermedad (Grimaldi-Bensouda 2016).

Tabla 3: Pronóstico e indicadores de riesgo

Indicadores de una evolución autolimitada de la enfermedad	Indicadores de una evolución crónica de la enfermedad	Indicadores de riesgo de hemorragia grave
Niños, jóvenes	Adultos, en especial si son mayores de 60 años	Cifra de trombocitos inferior a 20-30 x 10 ⁹ /l Múltiples hematomas
Infección anterior	Ausencia de infección u otro trastorno anterior	Hemorragia de las mucosas
Inicio repentino de la enfermedad	Inicio gradual	Antecedentes de hemorragias graves Hematuria
Hemorragia aguda en el cuadro clínico inicial	Hemorragia leve en el cuadro clínico inicial o trombocitopenia menor sin hemorragia	Ausencia de respuesta al tratamiento con esteroides, Infección, fiebre Edad >60 años

Adaptado a partir de: Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41 (suppl 5):1-30

Módulo II: Emitir un diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria

Consecuencias de las manifestaciones clínicas de la ITP: Riesgo de hemorragia

Los trombocitos son esenciales para la hemostasis primaria; en la mayoría de casos, la hemorragia en la ITP es consecuencia de la incapacidad para evitar la extravasación de sangre procedente de pequeños vasos sanguíneos. Afortunadamente, las hemorragias graves o potencialmente mortales son un acontecimiento poco frecuente que afecta a cerca del 9,6 % de los adultos con ITP crónica o de diagnóstico reciente (Neunert 2015).

- Incluso con unas cifras de trombocitos similares, las manifestaciones hemorrágicas de los pacientes pueden o ser inexistentes o llegar a ser graves (Piel-Julian 2017).

La gravedad de la hemorragia está relacionada con la gravedad de la trombocitopenia:

- La mayoría de casos de hemorragias potencialmente mortales se producen o bien espontáneamente o bien tras un traumatismo leve si la cifra de trombocitos es inferior a $10 \times 10^9/l$.
- En un estudio de pacientes con ITP de diagnóstico reciente, las cifras de trombocitos inferiores a $20 \times 10^9/l$ e inferiores a $10 \times 10^9/l$ marcaron los umbrales para un aumento importante del riesgo de cualquier hemorragia y de hemorragias de las mucosas (Piel-Julian 2017).

Los factores que aumentan la predisposición a padecer hemorragias graves son:

- Aumento de la edad del paciente
- Presencia de trombocitopenia grave (cifra de trombocitos inferior a entre 10 y $20 \times 10^9/l$) (Neunert 2015)
- Diagnóstico reciente (Neunert 2015)
- Hemorragias leves anteriores (Neunert 2015; Arnold 2015)

Hay registros que indican que el riesgo global de hemorragia intracraneal se sitúa entre el 1,4 % y el 1,9 % (Piel-Julian 2017) y suele ocurrir con mayor frecuencia en los pacientes con ITP crónica (Neunert 2015). Los estudios sugieren que la hemorragia intracraneal tiene mayor probabilidad de producirse en pacientes que:

- Presentan más síntomas hemorrágicos, como más hematuria y más hemorragias internas que otros pacientes con ITP.
- Han recibido tratamiento previo para la ITP.

[El control de las hemorragias se presenta en el Módulo 4]

Tabla 4: Grados de hemorragia según la OMS y los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del NCI (CTCAE v4.0)

Grado de hemorragia	Definición
0	Sin signos de hemorragia
1	Petequias; pequeños hematomas, equimosis (<10 cm); hemorragia de las membranas mucosas; epistaxis (<1 h duración); hemorragias subconjuntivales; hemorragia vaginal (que requiere <2 compresas/día)
2 (no requiere transfusión)	Hematomas, equimosis (>10 cm); epistaxis (>1 h duración); hemorragia retiniana sin deterioro visual; hemorragia vaginal (que requiere >2 compresas/día); melena, hematemesis, hemoptisis, hematuria, rectorragia; hemorragia en los puntos de punción; hemorragias en músculos y articulaciones
3 (requiere transfusión)	Epistaxis; hemorragia de las membranas mucosas; hemorragia vaginal; melena, hematemesis, hemoptisis, hematuria, rectorragia; hemorragia en los puntos de punción; hemorragias en músculos y articulaciones
4 (potencialmente mortal, posible deterioro funcional permanente)	Hemorragia retiniana con deterioro visual; hemorragia del sistema nervioso central; hemorragias en órganos con deterioro funcional; hemorragia mortal

Fuente: National Cancer Institute: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE v4.03: 2010. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Consecuencias de las manifestaciones clínicas de la ITP: Acontecimientos trombóticos

Un diagnóstico de ITP coloca al paciente en riesgo de padecer episodios trombóticos venosos y arteriales. Las posibles causas y factores de riesgo para estos acontecimientos son:

- Agregados de trombocitos-leucocitos-monocitos circulantes
- Anticuerpos activadores del endotelio
- Una mayor proporción de trombocitos jóvenes activados
- Aumento de la liberación de micropartículas trombocíticas
- Enfermedades concomitantes
- Intervenciones terapéuticas [anticuerpos antifosfolipídicos, esplenectomía (Ruggeri 2014), inmunoglobulina intravenosa [IgIV] (Guo 2018), esteroides (Ruggeri 2014)]
- Edad avanzada (Ruggeri 2014)
- Antecedentes de factores de riesgo vascular (Ruggeri 2014)

Perspectivas de futuro

Existe la necesidad de que las investigaciones básicas identifiquen los marcadores que predicen qué pacientes se beneficiarían más de un tratamiento concreto. Además, se necesitan estudios clínicos ITPados y de mayor envergadura para ayudar a definir la posible relación entre el funcionamiento de los trombocitos y el riesgo de hemorragia.

Módulo II: Emitir un diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria

Bibliografía

Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015:237-242

Bussel JB, Provan D, Shamsi T et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:641-648

Efficace F, Mandelli F, Fazi P. Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. *Am J Hematol* 2016; 91:995-1001

Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, et al. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica* 2016; 101(9):1039-1045

Guo Y, Tian X, Wang X et al. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol* 2018;9:1299

Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:395-403

Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 2017;129(21):2829-2835

Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. *Autoimmun Rev*. 2014;13:577-83

Mathias SD, Gao SK, Miller KL, et al. Impact of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:13

Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41 (suppl 5):1-30

National Cancer Institute: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE v4.03: 2010. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015;13(3):457-464

Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: A prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122:966–974

Norgaard M, Jensen AO, Engebjerg MC, et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood*. 2011;117:3514-20

Page LK, Psaila B, The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematology* 2007; 138:245-248

Piel-Julian M, Mahevas M, Germain J, et al. Risk factors for bleeding, inducing platelet count threshold, in newly diagnosed ITP patients. *Blood* 2017;130:1041

Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Adv Ther* 2015a; 32:875–887

Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. *Adv Ther* 2015b;32:875-887

Ruggeri M, Tosetto A, Palandri F, et al. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. *J Thromb Haemost* 2014; 12:1266-1273

Datos generales

- La esplenectomía es el enfoque curativo tradicional para la PTI ITP y dos tercios de los pacientes logran la remisión durante más de 10 años con este procedimiento.
- Debido a los riesgos que conlleva (uno de ellos es el mayor riesgo de trombosis), el procedimiento no tiene mucha aceptación entre los pacientes.
- En general, se reconoce que la cifra de trombocitos es menos importante que los síntomas hemorrágicos globales a la hora de plantearse el momento óptimo para iniciar el tratamiento.
- Los corticoesteroides, con o sin inmunoglobulina intravenosa (IgIV), son el tratamiento de primera línea para los adultos; las recaídas son frecuentes tras la disminución gradual de los corticoesteroides.
- Los pacientes con PTI ITP refractaria presentan un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.
- Los pacientes ancianos con PTI ITP suelen tener más enfermedades simultáneas y una tasa de mortalidad global mayor en comparación con los pacientes más jóvenes.
- La trombocitopenia aparece en entre el 5 y el 10 % de mujeres durante el embarazo o en el puerperio inmediato.
- Las hemorragias maternas o neonatales graves son poco frecuentes si un equipo multidisciplinar y experimentado trata a las mujeres embarazadas.

Módulo III: Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria

A. Introducción

1. Objetivos y propósitos del tratamiento

B. Estrategias terapéuticas

1. Tratamiento de primera línea
2. Tratamiento de segunda línea
3. Tratamiento de pacientes con ITP crónica
4. Tratamiento de pacientes con ITP refractaria
5. Control de las hemorragias agudas

C. ITP en poblaciones especiales

1. Control en pacientes ancianos
2. Control en el embarazo

D. Repercusiones en la asistencia derivadas de los fármacos utilizados habitualmente para el tratamiento de la ITP

E. Perspectivas de futuro

Módulo III: Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria

Introducción: estrategias terapéuticas

La mayoría de adultos con ITP suelen presentar una evolución sin acontecimientos, pero los que sufren una trombocitopenia más grave suelen necesitar tratamiento (Lo 2014). Las opciones terapéuticas para la ITP están muy individualizadas y se ven afectadas por factores como:

- La tolerancia al tratamiento
- El modo de vida
- Las enfermedades concomitantes, en especial aquellas que predisponen a las hemorragias
- La edad del paciente
- Los síntomas hemorrágicos
- La necesidad de procedimientos con carácter inminente
- Los efectos secundarios conocidos del tratamiento (Neunert 20113)

Aunque existen diversas opciones terapéuticas para el control de la ITP, las recomendaciones de tratamiento se basan principalmente en la experiencia y las observaciones clínicas más que en los datos extraídos de los ensayos clínicos (Rodeghiero 2009).

Las dos consideraciones más importantes que se deben tener en cuenta al planificar un tratamiento son:

- La gravedad de la enfermedad
- El riesgo de hemorragias

El tratamiento debe iniciarse en pacientes con una cifra de trombocitos entre 10 y 30 x 10⁹/l en presencia de:

- Ampollas de sangre en la boca
- Hemorragias en los órganos
- Hematuria, menorragia
- Anemia y microcitosis causadas por las hemorragias
- Consecuencias negativas de la ITP en el modo de vida (Cooper 2017)

Las remisiones espontáneas en adultos que nunca han recibido tratamiento para la ITP son poco frecuentes. Con mayor frecuencia, la ITP se vuelve persistente (3-12 meses de duración) o crónica (más de 12 meses de duración) y puede que sea necesario un tratamiento de segunda línea (Neunert 2011).

Por lo general, los pacientes con una cifra de trombocitos constante superior a 30 x 10⁹/l no presentan riesgo de hemorragia grave y pueden tratarse solo mediante la observación (Rodeghiero 2009), aunque faltan pruebas que respalden este umbral.

Tabla 1: Principios del tratamiento de la ITP

Principio	Aspectos prácticos
Decidir cuándo se necesita el tratamiento y cuándo puede suspenderse de forma segura.	La observación sola es segura con una cifra de trombocitos superior a 30 x 10 ⁹ /l y sin hemorragias.
Al tratar a los pacientes con ITP crónica se debe utilizar el tratamiento menos tóxico en la dosis más baja.	Evitar el tratamiento prolongado con corticoesteroides.
La politerapia es necesaria para el tratamiento urgente de la ITP.	Las terapias de acción rápida con un efecto de duración breve (transfusiones de trombocitos) deben combinarse con tratamientos de inicio más lento y efectos más prolongados (IgIV, corticoesteroides en dosis altas, AR-TPO).
Con un tratamiento inicial intensivo puede lograrse una respuesta duradera de la cifra de trombocitos.	Rituximab o los AR-TPO* administrados en una fase temprana de la enfermedad pueden mejorar los resultados a largo plazo; se necesitan ensayos clínicos que ofrezcan pruebas de su eficacia.

IgIV, inmunoglobulina intravenosa; AR-TPO, agonistas del receptor de trombopoyetina; *no aprobado actualmente en Europa para el tratamiento de primera línea de la ITP
Adaptado a partir de: Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:237-242

Tabla 2: Objetivos del tratamiento de la ITP según la fase de la enfermedad

Fase de la enfermedad	Objetivo del tratamiento
Tratamiento inicial	Obtener una cifra de trombocitos segura para reducir con rapidez las manifestaciones hemorrágicas o el riesgo de hemorragia hasta lograr la remisión de la enfermedad o una respuesta duradera: mejorar la calidad de vida.
Enfermedad persistente	Posponer/evitar la inmunodepresión tóxica o la esplenectomía.
Enfermedad crónica	Finalidad curativa.
Enfermedad refractaria grave (tras esplenectomía o tras varias líneas de tratamiento)	Reducir al mínimo el riesgo de hemorragias y la toxicidad relacionada con el tratamiento; aumentar la cifra de trombocitos no es el objetivo principal.

Adaptado a partir de: Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. Semin Hematol 2014; 52:16-24

Módulo III: Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria

Tratamiento de primera línea para la ITP

El tratamiento de primera línea de referencia para la ITP es, por lo general, la mono o la politerapia con corticoesteroides (prednisona, dexametasona) o inmunoglobulina intravenosa (IgIV) (Provan 2015). Los corticoesteroides evitan la destrucción de los trombocitos por los macrófagos en el bazo y el hígado, lo que incrementa la concentración de trombocitos.

Prednisona de 1 a 2 mg /kg/día durante 2-4 semanas ha sido el tratamiento de primera línea de referencia para la ITP en los pacientes con un diagnóstico reciente. Normalmente, la respuesta al tratamiento se observa al cabo de varios días o semanas.

- Aunque la mayoría de pacientes responde, la recaída es frecuente tras la disminución gradual de los corticoesteroides.
- Entre el 40 % y el 60 % de los pacientes mantiene una respuesta 6 meses después del tratamiento inicial con prednisolona en la dosis habitual (Cuker 2015).
- Entre el 20 % y el 30 % mantiene la respuesta al cabo de 1 o 2 años (Cuker 2018).

Tratamiento de segunda línea para la ITP

El tratamiento de segunda línea se utiliza si un paciente no responde al tratamiento de primera línea o recaer tras responder al tratamiento. Este tratamiento debe reservarse a los pacientes con enfermedad sintomática y persistente. El objetivo del tratamiento de segunda línea es conseguir una respuesta duradera de los trombocitos y reducir al mínimo las hemorragias con un tratamiento a largo plazo seguro, tolerable y cómodo (Cuker 2018). No obstante, existen controversias acerca de los fármacos óptimos que deben utilizarse en el tratamiento de segunda línea (Lakshmanan 2012).

Antes de iniciar el tratamiento de segunda línea, debe realizarse una reevaluación del diagnóstico para descartar posibles causas no inmunitarias y causas secundarias de ITP.

La esplenectomía ha sido el tratamiento de segunda línea utilizado con más frecuencia. A pesar de unas tasas de respuesta iniciales de entre el 80 % y el 85 % (Cuker 2018; Provan 2015) y unas tasas de respuesta a los 5 años del 60 %-70 % (Provan 2015), las complicaciones posteriores a la esplenectomía han hecho que se realicen menos intervenciones. Los pacientes esplenectomizados necesitan llevar un control de por vida para evitar las sepsis (p. ej., vacunas y antibióticos profilácticos), así como vigilancia para evitar las recaídas [ver tablas 4 y 5].

Las politerapias pueden ser beneficiosas como tratamiento de segunda línea.

Otros tratamientos utilizados en los pacientes que no respondieron al tratamiento de primera línea son:

- Rituximab: anticuerpo monoclonal anti-CD20, induce una tasa de respuesta completa de entre el 40 % y el 60 % tras un único ciclo; y una tasa de respuesta global de entre el 55 % y el 75 % (Cuker 2015). Desafortunadamente el seguimiento a 5 años muestra tasas de respuesta del 20%.
- AR-TPO: estimulan la proliferación de megacariocitos y la producción de trombocitos; puede resultar útil alternar entre dos AR-TPO para hacer frente a las malas respuestas, a las grandes fluctuaciones en la respuesta de los trombocitos o a los problemas con la vía de administración. La administración de un AR-TPO puede reiniciarse sin perder eficacia después de que se haya suspendido otro AR-TPO. Aunque la eficacia es alta (con tasas de respuesta de >80%) y los efectos secundarios son escasos, solo entre el 25 % y el

Tabla 3: Dosis y calendarios de administración sugeridos del tratamiento de primera línea para la ITP

Fármaco	Dosis y calendario sugeridos	Tiempo hasta la respuesta
Dexametasona	40 mg diarios por vía oral durante 4 días, 4-6 ciclos cada 14-28 días	De varios días a varias semanas
Metilprednisolona	125 mg -1000 mg i.v. durante 1-5 días seguida de prednisona 1 mg/kg/día y ajuste de la dosis	De 2 a 7 días
Predniso(lo)na	1-2 mg/kg/día por vía oral o i.v. durante 1-2 sem. Tras la respuesta, ajuste de la dosis semanal en intervalos de 10 mg	De varios días a varias semanas
Inmunoglobulinas (IgIV)	0,4-1 g/kg/día i.v. durante 1-2 días; observar respuesta, repetir una vez después del día 3 si no hay respuesta	De 1 a 4 días
Inmunoglobulina anti-D*	50-75 µg/kg durante 1-3 días	De 1 a 5 días

i.v., intravenosa

*No aprobado de forma generalizada para el uso en la ITP; uso y dosis basadas en las prácticas de tratamiento de cada centro.

Adaptado a partir de: Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? *Semin Thromb Hemost* 2015; 41:395-404; Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41 (suppl 5):1-30; Kahn AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *P&T* 2017;42:756-763; Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. *J Thrombosis and Haemostasis* 2012; 10:1988-1998

Módulo III: Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria

30 % de los pacientes consigue mantener la remisión con una cifra de trombocitos normal o segura al suspender el tratamiento (Provan 2015).

- En un metaanálisis el trombopag ha demostrado que mejora de forma significativa (por lo tanto, la TPO-RA debe considerarse un tratamiento crónico) la cifra de trombocitos y reduce la incidencia de hemorragias (Elgebaly 2016).
- Según un metaanálisis, romiplostim ha demostrado que proporciona una respuesta plaquetaria tanto en pacientes esplenectomizados como no esplenectomizados

y mantiene la cifra dentro de un intervalo objetivo en ambas poblaciones (Cines 2017).

Existe una falta de consenso acerca de si fármacos como rituximab y los AR-TPO deben reservarse para los pacientes que no responden al tratamiento de primera línea o para aquellos en los que esté contraindicada la esplenectomía (Rodeghiero 2014).

Como tratamiento de segunda línea también se ha utilizado micofenolato de mofetilo (MMF), un inmunodepresor antiproliferativo. En los estudios retrospectivos se han notificado unas tasas de respuesta del 50 % (Taylor 2015).

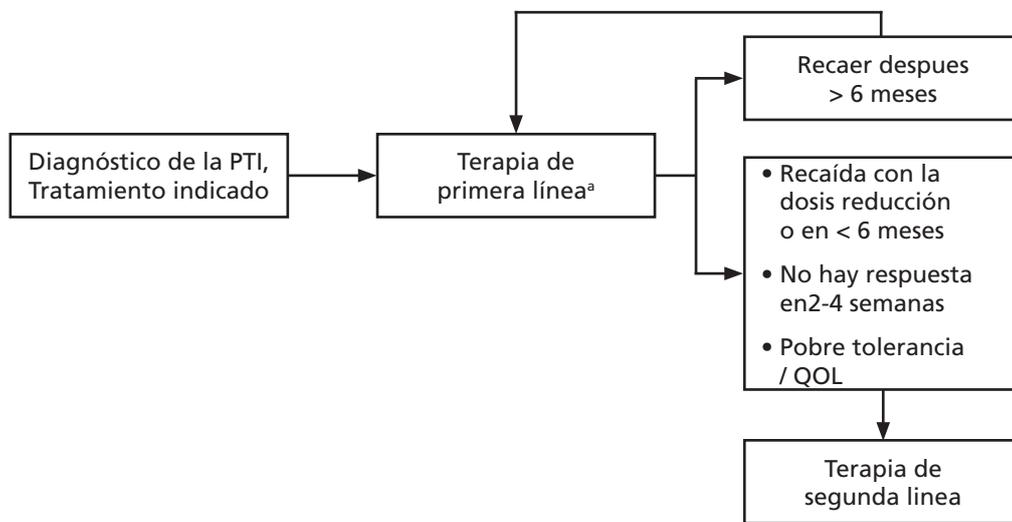


Figura 1: Selección de pacientes para tratamiento de segunda línea. CdV, calidad de vida. Los corticoesteroides son el tratamiento de primera línea de referencia y pueden combinarse con la IgIV si se necesita una respuesta más rápida de los trombocitos. La IgIV o la anti-D pueden utilizarse como tratamiento de primera línea en caso de que los corticoesteroides estén contraindicados. Piense en la posibilidad de administrar anti-D en pacientes Rh+, no esplenectomizados y que den negativo en la prueba de antiglobulina directa.

Adaptado a partir de: Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. Am J Hematol 2018; 93:816-823

Tabla 4: Dosis y calendarios de administración sugeridos de los fármacos de segunda línea		
Fármaco	Dosis/Calendario	Tiempo hasta la respuesta
AR-TPO • Eltrombopag • Romiplostim	Eltrombopag 25-75 mg/día Romiplostim 1 µg/kg/semana Debe utilizarse la dosis mínima para mantener una cifra de trombocitos objetivo/evitar hemorragias	De 1 a 4 semanas
Anticuerpo anti-CD20 • Rituximab	De 100 a 375 mg/m ² /semana durante 4 infusiones semanales consecutivas La eficacia puede verse afectada por la edad, el sexo y la duración de la ITP	De 1 a 8 semanas
Micofenolato de mofetilo (MMF)*	500 mg dos veces al día, aumentándolo a 1 g dos veces al día si se tolera	Aprox. de 4 a 6 semanas

*No aprobado de forma generalizada para el uso en la ITP; uso y dosis basadas en las prácticas de tratamiento de cada centro.
Adaptado a partir de: Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. Am J Hematol 2018; 93:816-823; Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. J Thrombosis and Haemostasis 2012; 10:1988-1998

Módulo III: Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria

Tabla 5: Ventajas y desventajas de las opciones de tratamiento de segunda línea

Tratamiento	Ventajas	Desventajas
Esplenectomía	Mejor opción para la remisión a largo plazo Rentable; Disponibles datos de seguridad a largo plazo	Riesgos de intervención quirúrgica/anestesia; Dificultad para predecir la respuesta; Aumento del riesgo de infección y tromboembolia venosa; Requiere vigilancia a largo plazo; Posible aumento del riesgo de neoplasia maligna
Micofenolato de mofetilo (MMF)*	Buena tolerabilidad a corto plazo; Rentable; El sistema inmunitario vuelve a funcionar tras finalización del tratamiento	Toxicidad a largo plazo incierta; Aumento del riesgo de infección; No puede utilizarse en caso de embarazo, se debe asesorar a las pacientes en edad fértil acerca de su uso; Tasa de respuesta retardada (de 4 a 8 semanas)
Anticuerpo anti-CD20 Rituximab	Tiempo de tratamiento 4 semanas; Por lo general, bien tolerado	Respuesta a largo plazo limitada; Mediana del tiempo hasta la respuesta más larga; Cierta riesgo de infección grave; Pequeño riesgo de reacción a la infusión
AR-TPO Eltrombopag, Romiplostim	Altas tasas de respuesta; Por lo general, bien tolerados; No inmunodepresores	Requiere un tratamiento y una vigilancia a más largo plazo; Riesgo de fibrosis de la médula ósea, trombosis; Coste superior; romiplostim requiere inyecciones s.c. semanales; eltrombopag no debe tomarse con alimentos que contengan calcio, interacciona con algunos medicamentos, vitaminas o hierbas; efectos adversos hepáticos

*No aprobado de forma generalizada para el uso en la ITP; uso y dosis basadas en las prácticas de tratamiento de cada centro s.c., por vía subcutánea; AR-TPO, agonistas del receptor de trombopoyetina

Adaptado a partir de: Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? *Semin Thromb Hemost* 2015; 41:395-404; Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematology* 2017; 177:39-54

Tabla 6: Posibles complicaciones de la esplenectomía y control relacionado

Riesgo	Control
El riesgo de infección aumenta aproximadamente entre 5 y 30 veces en los primeros 90 días tras la esplenectomía con un aumento de por vida de entre 1 y 3 veces del riesgo de infección bacteriana invasiva y sepsis	Uso continuado de profilaxis con penicilina; vacunación regular contra microorganismos encapsulados
Riesgo de trombosis (aumenta 30 veces en comparación con la población general)	Control de los factores de riesgo vasculares
Aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares	Control de los factores de riesgo cardiovasculares; posibilidad de uso de estatinas
Mayor riesgo de hipertensión pulmonar y complicaciones postoperatorias inmediatas	Estrecho control postoperatorio

Fuente: Thai L, Mahevas M, Roudot-Thoraval F et al. Long-term complications after splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia with a minimum follow up of 10 years. First results from a single-center case-control study in 140 patients with primary ITP. *Blood* 2014; 124:232

Tratamiento de la ITP crónica

La ITP crónica hace referencia a los pacientes con una duración de la ITP superior a 12 meses (Cooper 2017). Al analizar el tratamiento, las toxicidades a largo plazo pueden ser una opción en los pacientes que no consiguen la remisión transcurridos 12 meses desde el comienzo del tratamiento inicial (Rodeghiero 2014). Aunque la esplenectomía no cuenta con la aceptación general de los pacientes, es una opción final si se valora que el riesgo de infección es bajo.

- El uso a largo plazo de eltrombopag resultó eficaz y seguro para mantener una cifra de trombocitos superior o igual a $50 \times 10^9/l$ en el 86 % de los pacientes y reducir las hemorragias en la mayoría de pacientes con ITP crónica (Wong 2017).
- El uso a largo plazo de romiplostim era un medio eficaz y seguro de aumentar la cifra de trombocitos en el 87 % de los pacientes con ITP crónica (Bussel 2009).

Módulo III: Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria

Opciones de tratamiento en la ITP crónica
El tratamiento a demanda es una opción para los pacientes con un alto riesgo de hemorragia.
Azotioiprina
Corticoesteroides (con la dosis eficaz más baja)
Dapsona, danazol
Hidroxicloroquina
MMF*
Rituximab, dosis repetidas (con o sin esteroides)
AR-TPO (eltrombopag, romiplostim)
Esplenectomía
*No aprobado de forma generalizada para el uso en la ITP; uso y dosis basadas en las prácticas de tratamiento de cada centro. Fuentes: Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Rodeghiero F, Ruggeri M. ITP and international guidelines: What do we know, what do we need? Le Presse Medicale 2014; 43:e61-e67; Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. Semin Hematol 2014; 52:16-24

Tratamiento de la ITP refractaria

La ITP resistente al tratamiento puede producirse en los pacientes que no han respondido o que han recaído con el tratamiento farmacológico y en aquellos cuya enfermedad reapareció tras la esplenectomía: el tratamiento tiene como objetivo la reducción del riesgo de hemorragias clínicamente significativas (Rodeghiero 2014) y la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS) (Cuker 2016). La morbilidad y la mortalidad son importantes en los pacientes con ITP refractaria (Mahevas 2016).

Es importante volver a evaluar o confirmar el diagnóstico de ITP y excluir las causas no autoinmunitarias de la trombocitopenia y la ITP secundaria antes de iniciar el tratamiento en pacientes con enfermedad refractaria (Cuker 2016). La observación sin tratamiento en la mayoría de pacientes que no muestren síntomas tras la

esplenectomía y que tengan una cifra de trombocitos superior o igual a 20 o 30 x 10⁹/l puede ser adecuada dependiendo de las circunstancias de cada paciente, incluido su modo de vida.

La politerapia también puede resultar beneficiosa:

- El tratamiento inmunodepresor + AR-TPO han demostrado ser muy prometedores (Mahevas 2016).
- El uso de otros inmunodepresores, como ciclofosfamida, rapamicina y fármacos anti-TNF, es otra opción terapéutica.
- El uso intermitente de IgIV y esteroides para episodios agudos.
- Algunos fármacos novedosos (p. ej., fostamatinib, turalizumab, ruplizumab) y AR-TPO más nuevos están en fase de ensayo clínico (Cooper 2017).

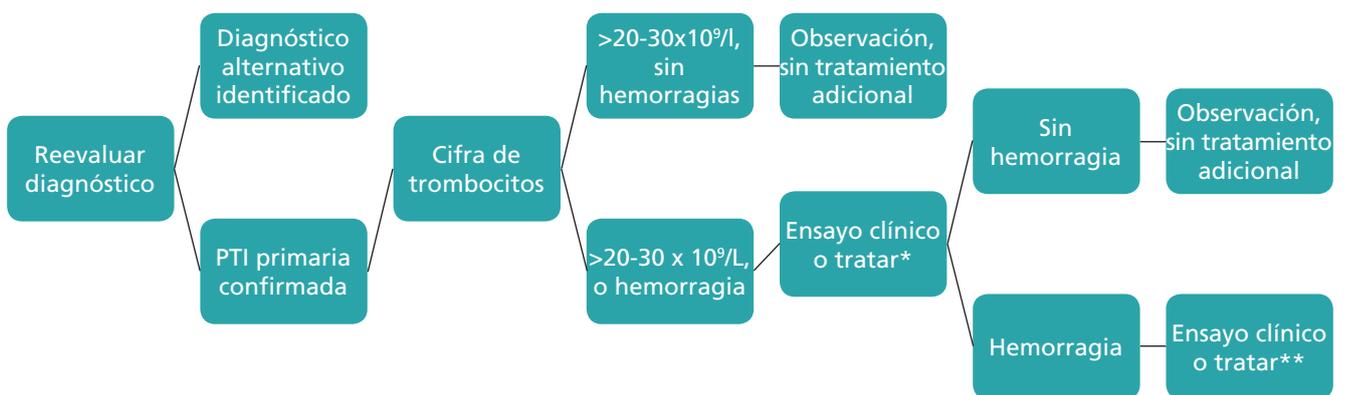


Figura 2: Tratamiento propuesto para la ITP refractaria. *Prednisona, rituximab, romiplostim, eltrombopag en dosis bajas; **6-mercaptopurina, azatioprina, ciclosporina A, ciclofosfamida, danazol, dapsona, MMF, alcaloides de la vinca.

Adaptado a partir de: Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. Blood 2016; 128:1547-1554

Módulo III: Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria

Tabla 7: Opciones para el tratamiento inicial de la ITP refractaria

Fármaco	Dosis	Tiempo hasta la respuesta (semanas)
Prednisona en dosis bajas	≤5 mg por vía oral una vez al día	N/A ^a
Rituximab	375 mg/m ² i.v. una vez a la semana x 4 (una dosis inferior puede ser eficaz)	De 1 a 8
Romiplostim	1-10 µg/kg s.c. una vez a la semana	De 1 a 4
Eltrombopag	25-75 mg por vía oral una vez al día	De 1 a 2

i.v., vía intravenosa; s.c., vía subcutánea
^aPacientes que ya toman dosis altas o intermedias de prednisona
 Adaptado a partir de: Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. Blood 2016; 128:1547-1554

Control de la ITP en poblaciones especiales - Aspectos que deben tenerse en cuenta en pacientes ancianos

Puntos que deben tenerse en cuenta en pacientes ancianos con trombocitopenia:

- La ITP de origen medicamentoso puede ser la causa de la trombocitopenia debido a la polimedición.
- Excluir el síndrome mielodisplásico (SMD) como causa de la trombocitopenia.
- La exploración de la médula ósea puede ser una prueba diagnóstica adecuada, en especial para diferenciar entre el SMD y la ITP (Mahevas 2016).

Se descubrió que las manifestaciones hemorrágicas eran más frecuentes y graves en los pacientes de más de 70 años, a pesar de que su cifra de trombocitos fuera comparable a la de pacientes más jóvenes (Provan 2015). Entre estas manifestaciones, se incluyen las hemorragias intracraneales, que, con mucha más frecuencia se observan en pacientes ancianos con otras enfermedades concomitantes (Provan 2015).

Según un estudio, los pacientes de más edad (edad media 79 años):

- son más difíciles de tratar como pacientes ambulatorios.
- suelen tener períodos de hospitalización más largos.
- tienen más enfermedades concomitantes y una mayor tasa de mortalidad global en comparación con testigos más jóvenes (media de edad, 40 años) (Michel 2011).

La edad es un factor de riesgo significativo para las infecciones, que repercuten negativamente en la tasa de mortalidad a un año en los pacientes de más de 65 años (Hu 2014).

Al planificar la estrategia para tratar a los pacientes más ancianos, en especial a aquellos de más de 75 años, se deben tener en cuenta los siguientes factores:

- el mayor riesgo de hemorragias y trombosis
- la presencia de enfermedades concomitantes
- la posible menor tolerancia y la mayor incidencia de episodios más graves con los medicamentos convencionales para la ITP
- el posible deterioro de la función cognitiva o la baja esperanza de vida
- el uso de medicamentos concomitantes (Mahevas 2016)

En cuanto a las decisiones terapéuticas, puede ser adecuado mantener una cifra de trombocitos superior a $30 \times 10^9/l$ en pacientes de más de 60 años sin enfermedades concomitantes. En cambio, debe considerarse la posibilidad de mantener una cifra de trombocitos más alta en presencia de otros factores de riesgo de hemorragia, como los antecedentes personales de hemorragias o la presencia de determinadas enfermedades concomitantes (hipertensión grave, insuficiencia renal, gastritis o úlcera péptica graves) (figura 3) (Mahevas 2016).

- La tasa de respuesta de los trombocitos y el número de semanas con respuesta trombocítica fueron ligeramente superiores en los pacientes de 65 años o más en comparación con los pacientes de menos de 65 años tratados con romiplostim (Michel 2011).
- En un estudio retrospectivo realizado en Corea, no hubo diferencia en la tasa de respuesta de los pacientes ancianos (60 años o más) en comparación con la de los más jóvenes (menos de 60 años) tras la esplenectomía; no obstante, las tasas de recaída (el 45,2 % frente al 22,6 %, respectivamente) y complicaciones fueron significativamente superiores en los pacientes ancianos (Park 2016).

Módulo III: Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria

Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes ancianos

Las decisiones terapéuticas deben tomarse en consulta con otros profesionales sanitarios, como cardiólogos y geriatras. Una edad más avanzada supone para los pacientes un mayor riesgo de infecciones asociadas al uso de esteroides, y algunos efectos secundarios de los tratamientos (p. ej., MMF) pueden ser más pronunciados en los pacientes más ancianos (Cooper 2017).

Las recomendaciones para el tratamiento de primera línea son:

- Un ciclo corto (4 semanas) de corticoesteroides para limitar el riesgo de acontecimientos adversos graves asociados con el tratamiento prolongado

con corticoesteroides (Mahevas 2016; Cooper 2017; Provan 2010)

- Corticoesteroides combinados con IgIV 0,4-0,5 g/kg de peso corporal durante 4-5 días

Las opciones de tratamiento de segunda línea deben tener en cuenta las preferencias del paciente, las enfermedades concomitantes, su función cognitiva, su esperanza de vida y los antecedentes médicos y de salud si la ITP es de diagnóstico reciente o persistente. Las opciones son:

- rituximab
- AR-TPO
- dapsona, danazol
- esplenectomía (Mahevas 2016)

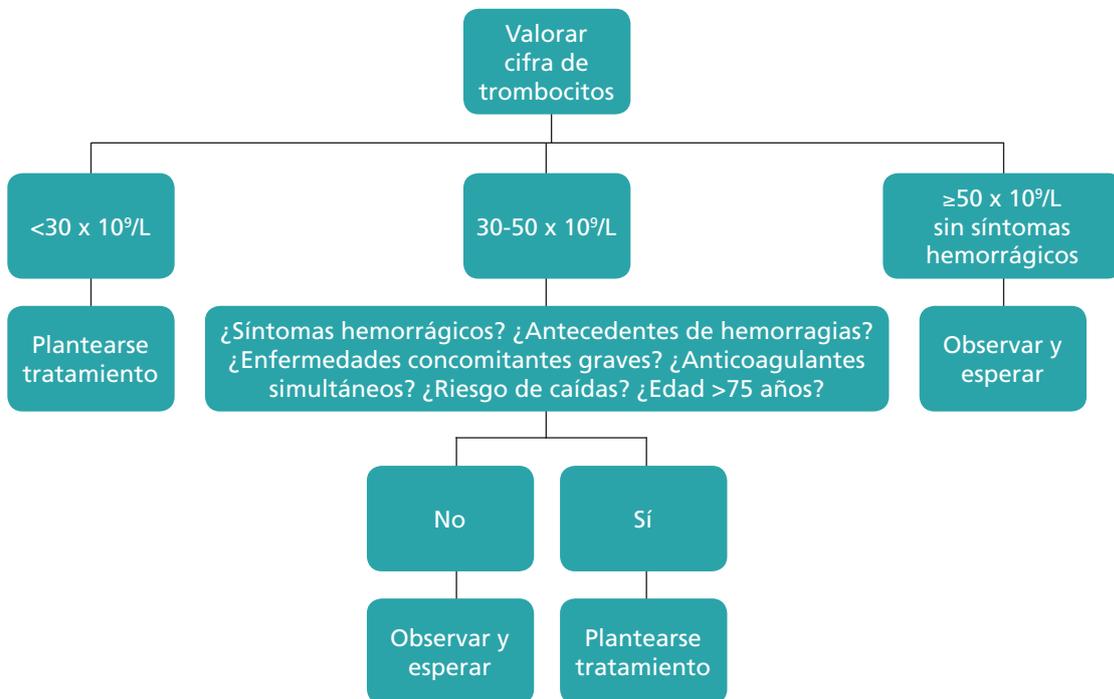


Figura 3: Aspectos que deben tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes ancianos.

Adaptado a partir de: Mahevas M, Michel M, Godeau B. How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. Br J Haematology 2016; 173:844-856

Tratamiento de las hemorragias en pacientes ancianos

Las hemorragias potencialmente mortales (como las hemorragias intracraneales o viscerales) deben tratarse con IgIV y esteroides en combinación con transfusiones de trombocitos (Mahevas 2016).

- En caso de hemorragia grave puede añadirse vinblastina (no más de 8 mg).
- Uso para una indicación no autorizada de AR-TPO en dosis altas como tratamiento de rescate (Mahevas 2016).

Módulo III: Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria

Control de la ITP en poblaciones especiales - Aspectos que deben tenerse en cuenta en el embarazo

La trombocitopenia aparece en entre el 5 % y el 10 % de las mujeres durante el embarazo o en el puerperio inmediato; la ITP se produce en 1/1000-10000 embarazos o en el 3 % de todos los casos de trombocitopenia durante el embarazo (Cines 2017a). La ITP puede surgir en el primer trimestre o al comienzo del segundo y es una de las causas más frecuentes de trombocitopenia en las primeras etapas del embarazo. La mayoría de mujeres con ITP durante el embarazo no presentan signos hemorrágicos: en el 10 % de los casos se producen hemorragias leves (aparición de hematomas con facilidad y púrpura) y en el 20 % pueden producirse hemorragias moderadas (epistaxis, hemorragia después de traumatismo y hemorragia de las membranas mucosas) (Yan 2016).

Deberá hacerse un seguimiento estricto de las mujeres con ITP sintomática, y su tratamiento dependerá de la cifra de trombocitos y del riesgo de hemorragia de la madre.

- El 10 % de las mujeres presenta exacerbación de la ITP en el puerperio (Yan 2016).

No existen contraindicaciones médicas para que las mujeres con ITP en curso se queden embarazadas.

- El riesgo de trombocitopenia materna y neonatal grave durante el embarazo en mujeres con ITP es relativamente bajo; sin embargo, las mujeres que se han sometido a una esplenectomía deben recibir una atención especial y un seguimiento minucioso durante el embarazo (Loustau 2014).
- Las hemorragias maternas o neonatales graves son infrecuentes si los casos los trata un equipo experimentado y multidisciplinar (Lambert 2017).

El diagnóstico de ITP en el embarazo se basa en:

- Los antecedentes personales de hemorragia o una cifra de trombocitos baja antes del embarazo.
- Los antecedentes familiares que excluyen la trombocitopenia hereditaria.
- La exclusión de otros trastornos.
- El diagnóstico retroactivo mediante la respuesta al tratamiento de la ITP.

Recomendaciones para el tratamiento de la ITP en el embarazo

Las directrices actuales para el tratamiento de las mujeres embarazadas con ITP recomiendan mantener la cifra por encima de $20 \times 10^9/l$ durante los dos primeros trimestres con una concentración mayor de $50 \times 10^9/l$ cerca del término o si se requiere una cesárea (Lambert 2017).

La cifra de trombocitos debe empezar a medirse 3-4 semanas antes de la fecha de parto prevista o cada semana a partir de la semana 34 en pacientes inestables para dejar tiempo suficiente con el fin de cambiar el tratamiento e incrementar la cifra de trombocitos si fuera necesario (Cines 2017). Por lo general, las mujeres embarazadas sin hemorragias y una cifra de trombocitos superior a 30×10^9 no necesitan tratamiento hasta que el parto sea inminente (Gernsheimer 2013).

El riesgo de que un recién nacido padezca ITP es relativamente bajo: Entre el 1 % y el 5 % de neonatos nacen con una cifra de trombocitos inferior a $20 \times 10^9/l$ y hasta entre el 5 % y el 15 % requieren tratamiento. El riesgo de hemorragia intracraneal es muy bajo, inferior al 1 % (Cines 2017a).

El tratamiento para las hemorragias se inicia cuando la cifra de trombocitos es inferior a $20-30 \times 10^9/l$ en caso de parto vaginal o inferior a $50 \times 10^9/l$ en caso de cesárea.

- Se recomienda la prednisona por vía oral a diario porque no atraviesa la placenta de forma activa.
- Puede utilizarse la IgIV periódica si falla el tratamiento con corticoesteroides o su uso está limitado.
- Un estudio retrospectivo de 235 embarazos en 195 mujeres no halló diferencias en la cifra de trombocitos materna en el parto entre la administración de los corticoesteroides y la de la IgIV; la respuesta al tratamiento era aproximadamente del 40 % (Sun 2016).

Debe evitarse MMF en el embarazo y en las mujeres en edad fértil debido a su conocido poder teratógeno (Gernsheimer 2013; Cooper 2017).

- Otras opciones con posible beneficio para tratar la ITP en el embarazo son:
- ácido e-aminocaproico: un complemento seguro y eficaz antes y después del parto en mujeres con ITP grave (Gernsheimer 2013)

Módulo III: Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria

Tabla 8: Tratamientos recomendados para la ITP durante el embarazo

Tratamiento de primera línea	Tratamiento de segunda línea	Tratamientos que deben evitarse
Corticoesteroides orales, IgIV	Politerapia con corticoesteroides e IgIV; esplenectomía (segundo trimestre); resultados favorables con inmunoglobulina antiRhD, ciclosporina y rituximab, pero estos fármacos no pueden recomendarse de forma rutinaria	MMF; azatioprina, ciclosporina A, dapsona; AR-TPO, campath-1H; alcaloides de la vinca; danazol

Fuentes: Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2017; DOI 10.1182/blood-2017-05-781971; Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2013; 121:38-47; Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017; 129:2829-2835

Repercusiones en la asistencia derivadas de los fármacos utilizados habitualmente para el tratamiento de la ITP

El reconocimiento temprano de los efectos secundarios del tratamiento puede contribuir a reducir su gravedad. Existe un buen número de fármacos disponible para tratar la ITP con diferentes mecanismos de acción; la intolerancia

farmacológica puede exigir un cambio de medicamentos. El ajuste de las dosis de fármaco también puede ayudar a reducir los efectos secundarios.

[Consultar el Módulo 4 para obtener más información sobre la atención integral a los pacientes que reciben tratamiento]

Tabla 9: Efectos secundarios asociados con la administración de corticoesteroides*

Efecto secundario	Signos y síntomas
Aparato cardiovascular	Edema, hipertensión, fibrilación auricular
Dermatológicos	Erupción acneiforme; adelgazamiento de la piel
Sistema endocrino	Hiper glucemia causada por los esteroides; insuficiencia suprarrenal; hipogonadismo
Aparato gastrointestinal	Úlcera gástrica o duodenal; dispepsia; flatulencia; alteración del gusto; hipo
Sistema inmunitario	Leucocitosis; infección
Aparato musculoesquelético	Debilidad/atrofia de los músculos proximales; osteonecrosis; osteopenia u osteoporosis
Oftálmicos	Visión borrosa; cataratas
Psiquiátricos	Cambios de personalidad, trastornos del estado de ánimo; hiperactividad; deterioro de la memoria
Cambios en el bienestar general	Rubor o sudoración; insomnio; efecto de «desinflado» (cansancio, debilidad) tras la suspensión
Cambios en la imagen personal	Aumento de peso; aumento del apetito; apariencia cushingoide; hirsutismo o alopecia
Insuficiencia suprarrenal	Debilidad, cansancio, malestar general; náuseas, vómitos, diarrea, anorexia/pérdida de peso; dolor abdominal; cefalea (normalmente por la mañana); fiebre; mialgia, artralgia; síntomas psiquiátricos
Hiper glucemia, diabetes	Glucemia elevada, postprandial más que en ayunas

*Incluidos dexametasona, prednisona y prednisolona
 Adaptado a partir de: Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus Statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clin J Oncol Nursing 2008; 12(3):53-63

Módulo III: Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria

Tabla 10: Repercusiones en la asistencia derivadas de los fármacos utilizados habitualmente para el tratamiento de la ITP

Fármaco	Repercusiones
Rituximab (Anti-CD20)	No se ha determinado una relación directa entre los efectos adversos a largo plazo y el uso de rituximab solo; no se ha establecido la dosis óptima para la ITP; debido al riesgo de reactivación del virus, se debe realizar una prueba de detección de la hepatitis B antes de la administración; atenúa la respuesta a las vacunas hasta un período de 6 meses. Los indicadores de respuesta positiva son: sexo femenino, edad inferior a 40 años, período breve entre el diagnóstico y la administración de rituximab.
Agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO)	Las dosis pueden reducirse o aumentarse en respuesta a la cifra de trombocitos y al estado general del paciente; es posible un descenso excesivo de los trombocitos tras la suspensión del fármaco; administración asociada con costes considerables; la adición de un segundo fármaco (MMF o esteroides) puede ser beneficiosa; alternar entre AR-TPO o combinar dos AR-TPO puede ser beneficioso; no aprobado como tratamiento de primera línea en Europa.
Eltrombopag	Reducir la dosis en asiáticos; posibles interacciones con las estatinas hipocolesterolemiantes.
Inmunoglobulinas (IgIV)	Pueden causar reacción alérgica, cefalea, fiebre, exantema; las vacunas pueden ser menos eficaces tras la exposición a las IgIV.
Azatioprina	Inicialmente se combina con frecuencia con corticoesteroides, que después se reducen gradualmente.
Anti-D* (Rh Immunoglobulin [RhID])	Eficaz únicamente en pacientes RH+ que den negativo en la prueba de antiglobulina directa (PAD) y no estén esplenectomizados; no permitida en algunos países europeos.
Micofenolato de mofetilo (MMF)	No deben tomarlo mujeres embarazadas ni mujeres en edad fértil; no debe tomarse con algunos antiácidos; riesgo de linfoma secundario; las vacunas pueden perder eficacia.

*Uso no aprobado de forma general para el tratamiento de la ITP
 Fuentes: Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. *Pathol Lab Med Open J* 2016; 1:21-31; Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina Clinica* 2015; 145:511-519; Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *P&T* 2017;42:756-763; Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol* 2017;98:371-377; Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41(suppl 5):1-30; Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. *Semin Hematol* 2014; 52:16-24

Perspectivas de futuro

Se están estudiando diversas terapias innovadoras para el control de la ITP, como:

- Anticuerpos dirigidos a la interacción CD40-CD154 entre linfocitos B y T
- Tratamientos dirigidos al receptor Fc y el receptor Fc neonatal
- Tratamientos dirigidos a la señalización posterior al entrecruzamiento de los receptores causado por la unión de los anticuerpos (cinasa Sik)
- Fármacos novedosos para incrementar la producción de trombocitos (nuevos fármacos AR-TPO y amifostina)

Se necesitan estudios clínicos para identificar a los pacientes con una trombocitopenia más grave que puedan tratarse de forma segura sin tratamiento farmacológico (Arnold 2015).

Los futuros ensayos sobre el tratamiento de la ITP posiblemente se centren más en las manifestaciones hemorrágicas y la morbilidad relacionada que en corregir la cifra de trombocitos: esta cifra es un criterio indirecto de valoración con limitaciones que no predice ni define necesariamente el desenlace clínico (Rodeghiero 2014).

Debido al envejecimiento de la población y al aumento del riesgo de ITP con el aumento de la edad, se necesitan ensayos clínicos que proporcionen datos sobre las estrategias terapéuticas en los pacientes ancianos.

Se requiere un seguimiento a largo plazo suficiente para determinar si la recaída se ha evitado de verdad o simplemente se ha retrasado (Neunert 2017).

En el futuro deberán crearse terapias personalizadas que puedan aplicarse a los pacientes con un mayor riesgo de recaída (Neunert 2017).

La eficacia de rituximab parece estar relacionada con los anticuerpos que se hallan en los trombocitos; la realización de pruebas de anticuerpos antes del tratamiento puede contribuir a individualizar el tratamiento mediante la identificación de los pacientes con anticuerpos unidos a los trombocitos y, por tanto, del potencial de una mejor respuesta a rituximab (Porcelijn 2017).

Existe controversia acerca del tratamiento de segunda línea óptimo para la ITP. Se necesitan estudios en el futuro que comparen la eficacia, la seguridad, la repercusión en la CdV y la rentabilidad de las opciones de tratamiento de segunda línea (Lakshmanan 2012).

Bibliografía

Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015:237-242

Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. *Pathol Lab Med Open J* 2016; 1:21-31

Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113:2161-217

Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina Clinica* 2015; 145:511-519

Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2017a; DOI 10.1182/blood-2017-05-781971

Cines DB, Wasser J, Rodeghiero F et al. Safety and efficacy of romiplostim in Splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2017; 102:1342-1351

Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematology* 2017b; 177:39-54

Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. *Am J Hematol* 2018; 93:816-823

Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? *Semin Thromb Hemost* 2015; 41:395-404

Elgebaly As, Ashal GE, Elfil M, Menshawy A. Tolerability and efficacy of eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; 23(8):928-937

Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus Statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; 12(3):53-63

Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013; 121:38-47

Hu MH, Yu YB, Huang YC, et al. Absolute lymphocyte count and risk of short-term infection in patients with immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2014; 93(6):1023-1029

Kahn AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *P&T* 2017; 42:756-763

Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. *J Thrombosis and Haemostasis* 2012; 10:1988-1998

Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 2017; 129:2829-2835

Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitrine F, et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *British Journal of Haematology* 2014; 166(6):929-935

Mahevas M, Michel M, Godeau B. How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. *Br J Haematology* 2016; 173:844-856

Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41 (suppl 5):1-30

Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR et al. Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. *Am J Hematol* 2011; 86:980-984

Neunert CE. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? *Blood Advances* 2017; 1(24):2295-2301

Neunert C, Lim W, Crowther M et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:1547-1554

Park YH, Yi HG, Kim CS, et al. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: A multicenter retrospective study. *Acta Haematol* 2016; 135:162-171

Porcelijn L, Huiskes E, Schipperus M et al. Lack of detectable platelet autoantibodies is correlated with nonresponsiveness to rituximab treatment in ITP patients. *Blood* 2017; 129:3389-3391

Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. *Adv Ther* 2015; 32:875-887

Provan D, Stasi R, Newland AC et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168-186

Rodeghiero F, Ruggeri M. ITP and international guidelines: What do we know, what do we need? *Le Presse Medicale* 2014a; 43:e61-e67

Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. *Semin Hematol* 2014b; 52:16-24

Módulo III: Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria

Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386-2393

Sun D, Shehata N, Ye XY et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2016; 128:1329-1335

Taylor A, Neave L, Solanki S et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2015; 171:625-630

Thai L, Mahevas M, Roudot-Thoraval F et al. Long-term complications after splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia with a minimum follow up of 10 years. First results from a single-center case-control study in 140 patients with primary ITP. *Blood* 2014; 124:232

Wong RSM, Saleh MN, Khelif A et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic-persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 2017; DOI 10.1182/blood-2017-04-748707

Yan M, Malinowski AK, Shehata N. Thrombocytopenic syndromes in pregnancy. *Obstetric Medicine* 2016; 9(1):15-20

Datos generales

- La politerapia con metilprednisolona e inmunoglobulina intravenosa (IgIV) puede ser eficaz para el tratamiento de las hemorragias.
- La toxicidad asociada a los corticosteroides parece estar relacionada tanto con la dosis promedio como con la duración de uso acumulada.
- Las reacciones a la infusión de rituximab puede reducirse al mínimo con medicamentos previos.
- En los pacientes que reciben el agonista del receptor de trombopoyetina (AR-TPO) eltrombopag se deben evaluar los riesgos asociados con los cambios en el funcionamiento hepático, y se debe evaluar con regularidad a los pacientes que reciben eltrombopag o romiplostim para detectar acontecimientos tromboembólicos. Los efectos secundarios pasajeros que se producen con la administración de IgIV se pueden reducir al mínimo disminuyendo la velocidad de infusión, en especial durante las dos primeras administraciones.
- Para ayudar a los pacientes a sobrellevar mejor el diagnóstico de ITP, confirme los conocimientos que el paciente tiene de la enfermedad, desmienta cualquier mito y corrija cualquier idea equivocada, ofrézcales su apoyo y facilíteles los recursos de ayuda.
- Una cifra de trombocitos baja se ha asociado con una menor calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS).

Módulo IV: Atención integral al paciente con ITP

- A. Tratamiento de las hemorragias agudas o potencialmente mortales
- B. Control de los efectos secundarios del tratamiento
 - 1. Corticoesteroides
 - 2. Rituximab
 - 3. Agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO)
 - 4. Otros fármacos
- C. Proporcionar formación a los pacientes y sus familias
- D. Recomendaciones para ayudar a los pacientes a vivir con ITP: aspectos que se deben tener en cuenta sobre la calidad de vida

Introducción: Atención integral del paciente con ITP

La ITP se asocia con el estrés físico y psicosocial en las personas afectadas. El personal de enfermería y el resto de profesionales sanitarios tienen dos funciones clave con respecto a la atención de los pacientes con ITP, que son:

- ofrecer formación sobre la ITP, las modalidades terapéuticas y el control de los efectos secundarios y
- proporcionar apoyo para ayudar tanto a los pacientes como a las familias a sobrellevar los efectos fisiológicos y psicológicos de la ITP.

Tratamiento de las hemorragias agudas o potencialmente mortales

Puede ser recomendable hospitalizar al paciente si:

- presenta hemorragias internas o hemorragias mucocutáneas profundas.
- la cifra de trombocitos ha descendido por debajo de $10 \times 10^9/l$ y cuenta con antecedentes de hemorragias significativas o incumplimiento terapéutico.

- la cifra de trombocitos es de entre 10 y $20 \times 10^9/l$ y no ha respondido al tratamiento (Cuker 2010).

Con frecuencia, el tratamiento de las hemorragias depende del estado del paciente, debiéndose tomar mayores precauciones en las personas con un diagnóstico reciente: en aquellos pacientes que han tenido ITP durante un período más prolongado puede adoptarse una estrategia de observación y espera.

Existen algunos datos que indican que la función plaquetaria en los pacientes con síntomas hemorrágicos significativos puede ser diferente a la de los pacientes con unas cifras de trombocitos igualmente bajas, pero sin hemorragias (Middelburg 2016).

Las localizaciones de las hemorragias potencialmente mortales con una cifra de trombocitos inferior a $30 \times 10^9/l$ son:

- intracraneal
- gastrointestinal
- genitourinaria
- ginecológica
- epistaxis (Boral 2016)

Recomendaciones para tratar y abordar las hemorragias:

Politerapia, como metilprednisolona i.v. en dosis altas (de 500 mg a 1 g/día x 3) + IgIV 1 g/kg en los días 1 ± 2 (Arnold 2015)

Transfusiones de trombocitos en presencia de hemorragia potencialmente mortal, con o sin IgIV (Boral 2016)

Ácido tranexámico como tratamiento complementario; útil para las hemorragias de la mucosa bucal, menorragia, antes de procedimientos dentales (Cooper 2017; Matzdorff 2018)

Terapia hormonal en presencia de hemorragia vaginal significativa (Cooper 2017)

Control de los efectos secundarios de los corticoesteroides

Los corticoesteroides, solos o en combinación con inmunoglobulina intravenosa (IgIV), son el tratamiento de primera línea utilizado con mayor frecuencia (Lakshmanan 2012). Puesto que el uso a largo plazo de corticoesteroides ocasiona unos efectos secundarios significativos que

pueden pesar más que cualquier beneficio, estos fármacos se suelen recetar como tratamiento a corto plazo (de 3 a 4 semanas). La toxicidad de los corticoesteroides parece estar relacionada tanto con la dosis promedio como con la duración de uso acumulada (Liu 2013). La dosis de corticoesteroides debe disminuirse gradualmente en lugar de suspenderse. [Consultar el Módulo 3, Tabla 9 para obtener información sobre los efectos secundarios de los corticoesteroides]

Módulo IV: Atención integral al paciente con ITP

Tabla 1: Control de los efectos secundarios iniciales y tardíos de los corticoesteroides

Efecto secundario	Notas	Control
Riesgo de infección	Aumento de la susceptibilidad a infecciones fúngicas y víricas invasivas	Proporcionar información sobre los signos y los síntomas de infección o con quién contactar en caso de que se produzca una infección
Rubefacción/sudoración		Usar paños fríos o compresas de hielo, capas de ropa, mantener la hidratación
Cansancio		Recomendar al paciente que ajuste sus actividades para poder sobrellevar el cansancio
Cambios en la personalidad Inestabilidad emocional Alteraciones del sueño	Inicio temprano	Ofrecer al paciente y a la familia orientación y formación sobre los posibles cambios de humor que pueden ser graves; administrar los corticoesteroides por la mañana mejor que por la tarde, reducir la dosis
Osteoporosis, fracturas		Gammagrafía ósea basal si hay riesgo o si se ha prescrito tratamiento a largo plazo (más de 6 meses); complementos de calcio; ejercicio físico, exposición diaria a la luz del sol (aumento de la absorción de vitamina D)
Aumento de peso		Evaluar el consumo calórico; fomentar la actividad física
Miopatía	Las dosis más frecuentes son iguales o superiores a 10 mg/día	Suspender o reducir la dosis
Edema		Leve: Restringir el consumo de sal, elevar las piernas, medias de compresión elásticas, aumentar la actividad física Moderada/grave: Diuréticos
Cabello debilitado, alopecia; hirsutismo		Dar información sobre los posibles cambios en el cabello, evitar el exceso de tratamientos y peinados o cortes de cabello
Úlceras gástricas, dispepsia	El riesgo aumenta con el uso simultáneo de AINE	Aconsejar al paciente que tome los esteroides con comida por la mañana, evitar los alimentos grasos, fritos y muy ácidos; elevar la cabecera de la cama si aparece dispepsia por la noche; profilaxis con antiácidos, inhibidores del receptor de H2, inhibidores de la bomba de protones
Erupciones acneiformes		Leves: Lavar el rostro dos veces al día con un exfoliante, mantener limpias las áreas afectadas Moderadas/graves (pápulas quísticas o infectadas): Tratamiento tópico farmacológico
Cataratas, glaucoma	Las cataratas son una complicación tardía; lesión en los nervios debido al incremento de la presión intraocular con frecuencia permanente	Detectar a los pacientes en riesgo (antecedentes personales/familiares de glaucoma, diabetes, miopía, conectivopatía)
Aumento de la glucemia		Aconsejar al paciente que lleve un ITP regular de la glucemia; proporcionar información sobre los síntomas de hiperglucemia
Hiperglucemia	Se produce a las horas de la exposición al fármaco; por lo general, mejora con la reducción de la dosis y revierte con la suspensión del fármaco	Leve: Proporcionar asesoramiento nutricional para evitar los hidratos de carbono y los azúcares simples; pérdida de peso; aumento del ejercicio físico Moderada: Llevar un control estricto de la glucosa, iniciar tratamiento con hipoglucemiantes si procede Grave: Evaluar el uso de corticoesteroides, iniciar tratamiento con insulina si procede
Adelgazamiento de la piel Deterioro de la cicatrización		Proteger la piel frente a hematomas y lesiones con el uso de manga larga, tener precaución con las actividades; limpiar los desgarros en la piel con agua estéril
Insuficiencia suprarrenal	Los síntomas pueden detectarse por primera vez tras padecer estrés fisiológico	Se debe estar alerta ante el inicio de los síntomas tras enfermedad, intervención o lesión
Enfermedad cardiovascular Dislipidemia	Mayor riesgo con dosis iguales o superiores a 7,5 mg/día	Evaluar los factores de riesgo cardiovascular; llevar un control regular de la concentración de lípidos

AINE, antiinflamatorios no esteroideos

Adaptado a partir de: Faïman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus Statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clin J Oncol Nursing 2008; 12(3):53-63; Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy, Asthma & Clin Immunol 2013; 9:30; Winkeljohn D. Diagnosis, treatment and management of immune thrombocytopenia. Clin J Oncol Nursing 2013; 17: 654-666

Módulo IV: Atención integral al paciente con ITP

Tabla 2: Control de los efectos secundarios frecuentes de rituximab	
Efecto secundario	Control
Hipogammaglobunemia	Se produce con varios ciclos; Controlar la concentración de inmunoglobulinas séricas antes y periódicamente después de la administración de rituximab
Reacciones a la infusión (exantema, urticaria, fiebre, mialgia, cefalea, vómitos, hipertensión pasajera)	Premedicación con antihistamínicos y antipiréticos 30 minutos antes de la administración; hidratación satisfactoria; ITP hidroelectrolítico y de la función renal
Infección	Contraindicado en pacientes con hepatitis B conocida; sugerir vacunación contra la gripe estacional, Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae antes de iniciar el tratamiento
Neoplasias malignas secundarias	Ofrecer formación sobre la posible aparición de neoplasias malignas secundarias; fomentar las evaluaciones de seguimiento regular
Embolia pulmonar	Alertar al paciente sobre los signos y los síntomas (disnea sin causa aparente, dificultad para respirar, dolor torácico, tos, expectoración hemoptoica); facilitar información de contacto en caso de urgencia
Neumonitis	Avisar al paciente sobre los signos y los síntomas (disnea, tos)
Hemorragia en el sistema nervioso central	Los síntomas variarán según la localización y la cantidad de sangrado; pueden ser cefalea, debilidad, confusión; avisar al paciente de que debe notificar cualquier síntoma

Adaptado a partir de: Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. Am J Hematol 2018; 93:816-823

Tabla 3: Control de los efectos secundarios frecuentes de los agonistas de trombopoyetina	
Efecto secundario	Control
Eltrombopag (administración por vía oral)	
Aumento de la ALT	Realizar prueba basal de enzimas hepáticas, controlar durante todo el tratamiento, vigilancia más estrecha de los pacientes con factores de riesgo conocidos; exploración oftalmológica con seguimiento regular; evaluar y revisar con regularidad la dosis y la administración
Cefalea, nasofaringitis, infección respiratoria de vías altas	Evaluar y tratar los síntomas de manera individual; ofrecer formación para alertar al paciente de los posibles síntomas y proporcionar estrategias terapéuticas personalizadas
Formación de cataratas (posible)	Aconsejar al paciente que se someta a una exploración oftalmológica con regularidad
Ambos fármacos	
Formación de reticulina en la médula ósea, riesgo de fibrosis en la médula ósea	Control del hemograma completo con fórmula leucocitaria; frotis de sangre periódicos; Suspender el tratamiento si se evidencian cambios importantes en la morfología celular o si la concentración de trombocitos aumenta en exceso
Aumento del riesgo de tromboembolia	Evaluar los riesgos del paciente asociados con episodios tromboembólicos; orientar sobre los riesgos y los síntomas de embolia y buscar atención médica inmediata si se producen síntomas; precaución al administrarlo a pacientes con antecedentes cardíacos o con stents cardíacos, vigilancia estrecha de los pacientes con un factor de riesgo igual o superior a 1
Romiplostim (inyección subcutánea)	
Cefalea, cansancio, epistaxis, artralgia, mareo	Administrar paracetamol en caso necesario, evitar aspirina y AINE, ya que pueden interferir con la función plaquetaria
Reacciones de hipersensibilidad	Alertar al paciente de la posibilidad de que ocurran; administrar medicamentos previos en caso necesario
Infecciones respiratorias de vías altas	Avisar al paciente de la posibilidad de este efecto secundario; aconsejar que eviten a personas con alguna infección conocida, tener cuidado de no contagiar la infección a terceros

ALT, alanina aminotransferasa; AINE, antiinflamatorios no esteroideos
 Fuentes: Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood 2009; 113:2161-217; Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017; 42:756-763; Wong RSM, Saleh MN, Khelif A et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic-persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood 2017; DOI 10.1182/blood-2017-04-748707; Eltrombopag Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/508/smpc>; Romiplostim Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9325/smpc>

Módulo IV: Atención integral al paciente con ITP

Tabla 4: Control de los efectos secundarios frecuentes u otros fármacos utilizados para tratar la ITP

Fármaco	Efectos secundarios	Control
Anti-D (Inmunoglobulina Rh [IgRH])*	Cefalea, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos; coagulación intravascular diseminada (infrecuente); hemólisis intravascular (infrecuente); insuficiencia renal (infrecuente)	Administrar paracetamol si fuera necesario
Azatioprina	Debilidad, sudoración, aumento de las transaminasas (por lo general, incidencia baja o leve); neutrocitopenia, pancreatitis	Controlar los signos o síntomas de infección; indicar al paciente que preste atención para evitar y reconocer la infección; controlar la cifra de leucocitos; controlar los niveles de enzimas hepáticas
Ciclosporina A	Aumento de la creatinina sérica, hipertensión, cansancio, parestesias, hiperplasia gingival, mialgia, dispepsia, hipertricosis, temblor (moderado pero transitorio); insuficiencia renal; hipertensión	No debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal conocida, precaución al administrarla a pacientes ancianos
Ciclofosfamida*	Depresión de la médula ósea; cáncer de vejiga y leucemia secundaria (infrecuente)	Control de signos o síntomas de infección; indicar al paciente que preste atención para evitar y reconocer la infección; llevar control del hemograma
Danazol*	Anomalías del funcionamiento hepático; aumento de peso, mialgia, caída del cabello; acné; aumento del colesterol; elevación de las transaminasas	Controlar el funcionamiento hepático con la administración a largo plazo
Dapsona	Distensión abdominal, anorexia, náuseas, metahemoglobinemia, anemia hemolítica en pacientes deficientes de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (infrecuente y tratable o reversible); exantema (grave)	Precaución al administrarla a pacientes de países mediterráneos (africanos)
Hidroxicloroquina*	Varios efectos sobre el sistema inmunitario	Controlar signos o síntomas de infección; indicar al paciente que preste atención para evitar y reconocer la infección
Inmunoglobulinas (IgIV)	Cefaleas (leve); rubefacción, fiebre, escalofríos, cansancio, náuseas, diarrea, cambios en la presión arterial, taquicardia (todos pasajeros), neutrocitopenia; insuficiencia renal; meningitis aséptica; trombosis; reacciones anafilácticas en pacientes con deficiencia de IgA (infrecuente)	Efectos secundarios pasajeros: velocidad baja de infusión, en particular en las dos primeras administraciones de IgIV; informar al paciente de posibles reacciones anafilácticas y de que debe avisar al personal sanitario si se producen
Micofenolato de mofetilo* (MMF)	Gastrointestinales (náuseas, pérdida de apetito, diarrea, vómitos); riesgo de infección (bacteriana, fúngica, protozoica e infecciones víricas nuevas o reactivadas, incluidas infecciones oportunistas); cefalea (puede ser limitante de la dosis); neoplasias malignas secundarias	Controlar signos o síntomas de infección; indicar al paciente que preste atención para evitar y reconocer la infección

*No aprobado de forma generalizada para el uso en la ITP; uso y dosis basadas en las prácticas de tratamiento de cada centro

Fuentes: Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. *Pathol Lab Med Open J* 2016; 1:21-31; Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *P&T* 2017; 42:756-763; Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol* 2017;98:371-377; Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina Clinica* 2015; 145:511-519; Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41(suppl 5):1-30

Proporcionar formación a los pacientes y sus familias

El personal de enfermería y el resto de profesionales sanitarios cumplen un papel clave para formar a los pacientes y sus familiares acerca de la ITP sobre cómo

puede afectar a su modo de vida y sus relaciones, sobre las opciones terapéuticas, incluidos los beneficios, los efectos secundarios, las pautas posológicas, las vías de administración y la duración, y sobre cómo los pacientes pueden gestionar el tratamiento y los efectos secundarios de la enfermedad.

Tabla 5: Medidas educativas para ayudar a los pacientes a vivir mejor con ITP

Tema	Puntos clave de la formación
Diagnóstico	Ofrecer una descripción general de la ITP (fisiopatología, evolución de la enfermedad) Confirmar los conocimientos del paciente sobre la ITP, desmentir mitos y corregir ideas falsas Proporcionar información sobre la justificación y la interpretación de las pruebas diagnósticas Comentar posibles cambios en el modo de vida, la necesidad de proporcionar un entorno seguro, realizar actividades de manera segura para evitar o prevenir lesiones Presentar y comentar los recursos disponibles para atender a pacientes y familias con ayuda psicosocial y mecanismos de asimilación [consultar Recursos]
Tratamiento	Comentar los medicamentos: dosis, calendario, mecanismo de acción, efectos secundarios, precauciones, interacciones farmacológicas Confirmar que el paciente o cuidador entienden la información suministrada sobre los medicamentos Proporcionar información sobre la persona de contacto si el paciente padece un acontecimiento adverso
Cansancio	Explicar las posibles causas, como la administración de corticoesteroides Fomentar la actividad física regular, como el yoga Aconsejar al paciente que planifique y establezca prioridades en las actividades diarias Aconsejar al paciente que duerma y descanse lo suficiente Posible derivación a fisioterapia
Hemorragia	Reducir el riesgo de hemorragias al realizar actividades [consultar tabla 6] Mostrar maneras de aplicar presión en las zonas de hemorragia para ralentizar o detener la hemorragia mediante la aplicación de hielo en la zona Aconsejar al paciente que lleve consigo ácido aminocaproico o tranexámico para ayudar a evitar y reducir las hemorragias Tener a mano tratamientos de venta sin receta contra las hemorragias nasales Concienciar al paciente de la necesidad de someterse a extracciones de sangre frecuentes y análisis para controlar la cifra de trombocitos Ofrecer información sobre dispositivos de ayuda para reducir los traumatismos al mínimo y el riesgo de hematomas si el paciente presenta riesgo de caídas

Adaptado a partir de: Winkeljohn D. Diagnosis, treatment and management of immune thrombocytopenia. Clin J Onc Nurs 2013; 17: 654-666

Recomendaciones para ayudar a los pacientes a vivir mejor con ITP: aspectos que se deben tener en cuenta sobre la calidad de vida

La ITP repercute no solo en el estado físico del paciente, sino también en su bienestar general. Además de las manifestaciones clínicas de hemorragia, algunos pacientes padecen cansancio incapacitante, miedo a las hemorragias, limitación de las actividades de la vida cotidiana, retirada de las actividades profesionales y de ocio y reducción de la CdV (McMillan 2008). De hecho, la CdV de los pacientes con ITP es peor que la de la población general y, para algunos, puede ser peor que la CdV notificada por pacientes con enfermedades crónicas como hipertensión, artritis o determinados cánceres (McMillan 2008).

Una cifra de trombocitos baja se ha asociado con una menor calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS) (Mathias 2007). Uno de los tratamientos más novedosos para la ITP, romiplostim, se asoció con una mejora de la CdV en comparación con el tratamiento de referencia (Kuter 2010).

El personal de enfermería y el resto de profesionales sanitarios pueden ayudar a los pacientes y a sus familias a sobrellevar los efectos fisiológicos y psicológicos de la ITP proporcionándoles apoyo en términos de escucha activa y formulación de preguntas, mediante el suministro de información y la derivación a los recursos apropiados [consultar la sección Recursos].

Módulo IV: Atención integral al paciente con ITP

Tabla 6: Recomendaciones para ayudar a los pacientes a vivir mejor con ITP

Tema	Recomendación
Toma de medicamentos no dirigidos a la ITP	Evitar los medicamentos que podrían afectar a la cifra de trombocitos (anticoagulantes, antiinflamatorios, antiagregantes plaquetarios); vigilar estrechamente a los pacientes que sí necesitan anticoagulantes para tratar otras afecciones Uso de medicamentos con acetaminofeno para el dolor y la fiebre
Relaciones sexuales	No están limitadas, debe tenerse cuidado si la cifra de trombocitos es baja o si el paciente presenta hemorragia activa
Actividades físicas	Evitar cualquier actividad con riesgo alto de lesión (combates y deportes de contacto); llevar guantes al utilizar cuchillos u otras herramientas y para trabajos de jardinería; llevar ropa de protección (casco, rodilleras, coderas o muñequeras)
Higiene personal	Utilizar un cepillo de dientes de cerdas blandas; evitar el hilo dental en caso de hemorragia dental; mantener las revisiones de salud dental regulares; utilizar afeitadora eléctrica; evitar el estreñimiento, no utilizar supositorios ni enemas
Viajes	Viajes aéreos: realizar los ejercicios recomendados durante el vuelo para evitar la trombosis venosa profunda, llevar medias de compresión, evitar el alcohol y beber mucha agua
Otros	Llevar una pulsera de alerta médica o identificación; llevar una identificación o tarjeta de asistencia sanitaria con información sobre la ITP

Adaptado a partir de: Winkeljohn D. Diagnosis, treatment and management of immune thrombocytopenia. Clin J Onc Nurs 2013; 17: 654-666

Tabla 7: Cifras de trombocitos sugeridas para procedimientos médicos*

Procedimiento	Cifra de trombocitos
Procedimientos mínimamente invasivos*	Por lo general, la cifra de trombocitos no es un buen factor pronóstico de hemorragia; no se recomienda la transfusión profiláctica de trombocitos con una cifra de trombocitos superior a $30 \times 10^9/L$
Limpieza dental	$>20-30 \times 10^9/L$
Extracción dental (simple)	$>30 \times 10^9/L$
Intervención de cirugía menor	$>50 \times 10^9/L$
Intervención de cirugía mayor	$>80 \times 10^9/L$

*Incluye: biopsias hepática y renal, punción lumbar, colocación de vía central, broncoscopia, endoscopias gastrointestinales, toracocentesis y paracentesis
Fuentes: Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. Pathol Lab Med Open J 2016; 1:21-31; Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41(suppl 5):1-30

Tabla 8: Factores relacionados con la enfermedad con posible efecto sobre la calidad de vida

Síntomas no hemorrágicos asociados a la ITP: deterioro cognitivo, cansancio, debilidad, depresión
Aumento del riesgo de infección
Tratamiento de naturaleza larga, crónica
Efectos secundarios del tratamiento, en especial los relacionados con los corticoesteroides
Estigmatización social a causa de los hematomas visibles
Aumento de los riesgos a la hora de tratar las enfermedades concomitantes (es decir, aumento del riesgo de hemorragias con el tratamiento anticoagulante)
Tiempo requerido para las visitas al médico, la terapia, las hospitalizaciones
Posible reducción de la productividad
Costes del tratamiento
Cambios/limitaciones en el modo de vida, actividades de ocio, viajes
Fuente: Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41(suppl 5):1-30

Bibliografía

- Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. *Pathol Lab Med Open J* 2016; 1:21-31
- Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113:2161-217
- Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina Clinica* 2015; 145:511-519
- Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematology* 2017; 177:39-54
- Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. *Am J Hematol* 2018; 93:816-823
- Cuker A, Cines DB. Immune Thrombocytopenia. *ASH Education Book* 2010; 2010:377-384
- Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus Statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; 12(3):53-63
- Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clin Immunol* 2013; 9:30
- Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *P&T* 2017; 42:756-763
- Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol* 2017; 98:371–377
- Mathias SD, Bussel JB, George JN et al. A disease-specific measure of health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura: psychometric testing in an open-label clinical trial. *Clin Ther* 2007; 29:950-962
- Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41(suppl 5):1-30
- McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2008; 83: 150–154.
- Middelburg RA, Carbaat-Ham JC, Hesam H et al. Platelet function in adult ITP patients can be either increased or decreased, compared to healthy controls, and is associated with bleeding risk. *Hematology* 2016; 21:549-551
- Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J. Healthrelated quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2767– 76
- Winkeljohn D. Diagnosis, treatment and management of immune thrombocytopenia. *Clin J Onc Nrsng* 2013; 17: 654-666
- Wong RSM, Saleh MN, Khelif A et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic-persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 2017; DOI 10.1182/blood-2017-04-748707

Módulo V: La trombocitopenia inmunitaria en la infancia

Datos generales

- En general, los niños no requieren tratamiento para la trombocitopenia inmunitaria. (ITP), salvo que presenten hemorragias activas; en la mayoría de casos, la ITP se resuelve de forma espontánea.
- La incidencia de ITP en la infancia es baja, con un riesgo de hemorragia intracraneal bajo y aproximadamente un riesgo del 20 % de hemorragias graves.
- Diversas directrices profesionales de atención recomiendan el tratamiento farmacológico basado en las hemorragias y la observación (sin administrar fármacos) en los niños con diagnóstico reciente sin hemorragias graves.
- El dilema que surge al tratar a niños es la variación en la tendencia a padecer hemorragias entre pacientes, a pesar de presentar unas cifras de trombocitos igualmente bajas.
- Con frecuencia se recomiendan los corticoesteroides como tratamiento de primera línea en los niños.
- El tratamiento prolongado con corticoesteroides puede tener efectos secundarios a más largo plazo, como la inhibición del crecimiento y la osteoporosis.
- A menudo se utiliza la IgIV para tratar las hemorragias en niños.
- El diagnóstico de ITP puede tener una importante repercusión en la calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS) de los niños y sus familias.

Módulo V: La trombocitopenia inmunitaria en la infancia

- A. Introducción: La ITP en la infancia
- B. Fisiopatología e incidencia
- C. Presentación clínica
- D. Diagnóstico y diagnóstico diferencial
- E. Consecuencias de las manifestaciones clínicas de la ITP— Riesgo de hemorragia
- F. Tratamiento
 - 1. Tratamiento de primera línea
 - 2. Tratamiento de segunda línea
 - 3. Tratamiento de la enfermedad crónica
 - 4. Tratamiento de las hemorragias
- G. Control de los efectos secundarios del tratamiento
 - 1. Control de los efectos secundarios frecuentes de los corticoesteroides
 - 2. Control de los efectos secundarios frecuentes de los agonistas del receptor de trombopoyetina
- H. Factores pronósticos de remisión de la enfermedad
- I. Calidad de vida relacionada con la salud
- J. Perspectivas de futuro

Módulo V: La trombocitopenia inmunitaria en la infancia

Introducción: La trombocitopenia inmunitaria en la infancia

Por lo general, en la infancia, la trombocitopenia inmunitaria (ITP) es una enfermedad aguda, que se resuelve sola y únicamente entre el 20 % y el 25 % de los niños padecerá la enfermedad crónica (una cifra de trombocitos inferior a $100 \times 10^9/l$ durante más de 12 meses) (Rodeghiero 2009). A pesar de la naturaleza más bien leve y pasajera de la ITP en la mayoría de niños, el diagnóstico, los importantes hematomas (equimosis), las hemorragias y las limitaciones en la escuela y en las actividades deportivas pueden tener una importante repercusión en la calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS) para el paciente y su familia (Cooper, 2017; Yacobovich 2013).

Fisiopatología e incidencia

La ITP en niños suele estar precedida por una enfermedad febril y se cree que se desencadena tras una infección vírica aguda o una inmunización. La incidencia de ITP en niños y adolescentes es de 0,2-0,7 nuevos casos cada 10000 pacientes al año (Provan 2015).

- Estudios realizados en Alemania, Reino Unido y Escandinavia estiman que la incidencia de la ITP en la infancia se sitúa entre 2,2 y 5,3 por cada 10000 niños en esos países (Mathias 2006).
- En EE. UU. se diagnostican aproximadamente 5000 nuevos casos de ITP pediátrica cada año (Segal 2006).

Mientras que la ITP es con frecuencia un trastorno crónico en los adultos, entre el 70 % y el 80 % de los casos pediátricos se resuelven de manera espontánea en el plazo de 6 meses.

- En aproximadamente el 20 % restante, la ITP continúa en su forma crónica, que se define con una cifra de trombocitos inferior a $100000 \times 10^9/l$ durante más de 12 meses (Rodeghiero 2009).

[Consultar el Módulo 1 para obtener más información sobre la fisiopatología de la ITP]

Presentación clínica

Normalmente, en niños pequeños, la ITP se presenta con síntomas hemorrágicos agudos que, con frecuencia, se producen tras una infección (Matzdorff 2018).

- La epistaxis es el síntoma que aparece con mayor frecuencia, seguido de las hemorragias cutáneas y hemorragias leves de las mucosas.
- La incidencia de hemorragias intracraneales en niños es muy baja, inferior al 1 % (Cooper 2017).

[Consultar el Módulo 2 para obtener más información sobre la presentación clínica]

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Otras formas de trombocitopenia podrían imitar a la ITP y la ITP secundaria, en especial si la reducción de trombocitos es el único dato analítico. Es importante descartar la leucemia linfocítica y la insuficiencia medular primaria como causa de las hemorragias, los hematomas y la púrpura.

La exploración física del paciente incluye la evaluación para detectar posibles localizaciones de la hemorragia (cutánea y mucosa) y la identificación de signos indicativos de ITP secundaria u otras patologías.

Las pruebas analíticas son:

- Hemograma completo, volumen eritrocitario medio, frotis de sangre periférica, cifra de trombocitos reticulados (determina la causa de la ITP como depresión de la médula ósea o destrucción de trombocitos)

[Consultar el Módulo 2 para obtener más información sobre el diagnóstico y los procedimientos diagnósticos]

Consecuencias de las manifestaciones clínicas de la ITP: Riesgo de hemorragia

El riesgo de hemorragia intracraneal o hemorragia en niños con ITP de diagnóstico reciente o crónica notificado en una revisión sistemática era del 0,4 % y el riesgo de hemorragia grave era del 20 % (Neunert 2015).

Los factores que predisponen a padecer hemorragias graves son:

- Trombocitopenia grave (cifra de trombocitos inferior a $10-20 \times 10^9/l$)
- ITP de diagnóstico reciente
- Hemorragias leves anteriores (Neunert 2015)

Tratamiento de la ITP en la infancia: Perspectiva general

Existe una gran disparidad de criterios en lo referente al momento en que se debe tratar la ITP en los niños y qué fármacos deben emplearse. Sin embargo, a la vista de la excepcionalidad de las hemorragias graves, la ausencia de datos que confirmen que el tratamiento evita las hemorragias graves y las toxicidades y los costes conocidos del tratamiento, con frecuencia se recomienda la observación sola en los niños asintomáticos o mínimamente sintomáticos con ITP de diagnóstico reciente, con independencia de la cifra de trombocitos (Cuker 2016).

Módulo V: La trombocitopenia inmunitaria en la infancia

Las situaciones personales, como la edad, la susceptibilidad a las lesiones, la ansiedad de los progenitores, la cercanía al centro médico o la situación psicosocial deben tenerse en cuenta al tomar decisiones acerca de cuándo iniciar el tratamiento.

El objetivo del tratamiento es incrementar con rapidez, cuando sea necesario, la cifra de trombocitos y reducir al mismo tiempo la posibilidad de acontecimientos adversos.

Las directrices del Reino Unido (Granger 2012), la Sociedad Estadounidense de Hematología (American Society of Hematology, ASH) (Neunert 2011) y un Grupo de trabajo internacional (Rodeghiero 2013) recomiendan el tratamiento farmacológico basado en las hemorragias y la observación, sin farmacoterapia en los pacientes con un diagnóstico reciente que no presenten hemorragias graves.

- A pesar de estas recomendaciones, muchos centros tratan de manera sistemática a los niños si su cifra de trombocitos desciende por debajo de $20 \times 10^9/l$.
- En cambio, en un estudio, se utilizó solo la observación en el 71 % de los casos pediátricos recién diagnosticados de ITP; la presencia de trombocitopenia y hematomas fue la principal razón para iniciar el tratamiento (Schultz 2014).
- En ese estudio, la observación sola no condujo a un aumento posterior de los tratamientos ni a un incremento de los síntomas hemorrágicos retardados (Schultz 2014).

El dilema que surge al tratar a niños es la gran variación en la tendencia a padecer hemorragias entre pacientes a pesar de presentar unas cifras de trombocitos igualmente bajas (2015).

[Consultar el Módulo 3 para obtener información detallada sobre los tipos de tratamiento y el Módulo 4 para obtener información detallada sobre el control de los pacientes con ITP]

Tratamiento de primera línea

Las recomendaciones de tratamiento de primera línea en pacientes pediátricos son:

- Corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa (IgIV) o anti-D, inmunodepresores (rituximab) o agonistas

del receptor de trombopoyetina (AR-TPO).

- MMF en dosis bajas puede ser beneficioso (Cooper 2017).
- Rituximab puede beneficiar a los niños que no responden a los esteroides o a aquellos que necesitan altas dosis de esteroides (Grace 2018).

Tratamiento de segunda línea

Las indicaciones, los plazos y la elección del tratamiento de segunda línea, en caso necesario, son complejos y muy variables (Neunert 2008).

Los factores indicados por los médicos como importantes a la hora de seleccionar el tratamiento de segunda línea son:

- Edad de preferencia del paciente o los padres
- Efectos secundarios relacionados con el tratamiento
- Toxicidad a largo plazo
- Facilidad de administración
- Posibilidad de remisión
- Eficacia percibida (Grace 2008)

Las opciones para el tratamiento de segunda línea en niños son:

- Rituximab
- Inmunodepresores orales
- Agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO)
- Inmunomoduladores
- Tratamientos de primera línea intermitentes (p. ej., IgIV o corticoesteroides)
- Esplenectomía (Grace 2018; Kim 2017)

Sin embargo, faltan datos de ensayos clínicos que respalden la selección del «mejor» tratamiento de segunda línea en pacientes pediátricos con ITP.

Un estudio prospectivo, observacional y longitudinal de cohortes en médicos prácticos identificó las preferencias de estos para el tratamiento de segunda línea y los motivos por los que preferían dichos tratamientos.

Módulo V: La trombocitopenia inmunitaria en la infancia

Tratamiento	Motivo preferencia*
Rituximab	Posibilidad de remisión a largo plazo; preferencia del paciente o los progenitores; comodidad para el médico; mínima toxicidad a largo plazo; perfil de efectos secundarios
Inmunodepresión oral	Facilidad de administración; mínima toxicidad a largo plazo; comodidad para el médico; perfil de efectos secundarios; cumplimiento terapéutico previsto; preferencia del paciente o los progenitores
Romiplostim	Perfil de efectos secundarios; eficacia percibida; preferencia del paciente o los progenitores; comodidad para el médico; mínima toxicidad a largo plazo; cumplimiento terapéutico previsto
Eltrombopag	Facilidad de administración; perfil de efectos secundarios, mínima toxicidad a largo plazo; preferencia del paciente o los progenitores; cumplimiento previsto

*Preferencias con más del 40 % de respuesta

Grace RF, Despotovic JM, Bennett CM et al. Physician decision making in selection of second-line treatments in immune thrombocytopenia in children. Am J Hematology 2018; 93:882-888

Tratamiento de la enfermedad crónica

La ITP crónica se ha definido como aquella enfermedad que continúa más de 12 meses desde el diagnóstico (Rodeghiero 2009). Debido al escaso riesgo de hemorragia en los niños, incluso en el contexto de trombocitopenia crónica o persistente grave, puede ser apropiada la observación en lugar del tratamiento en los casos asintomáticos o mínimamente sintomáticos (Cuker 2016).

Un porcentaje de los niños que padecen ITP crónica, no obstante, presentan síntomas hemorrágicos significativos o un riesgo de hemorragia que exige tratamiento continuado.

No existe consenso sobre el tratamiento de la ITP crónica en niños. Las opciones terapéuticas son:

- rituximab, inmunodepresores orales, agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO) y esplenectomía

En un estudio clínico, eltrombopag mejoró la cifra de trombocitos (superior o igual a $50 \times 10^9/l$), redujo la gravedad de las hemorragias y redujo o permitió la suspensión de los tratamientos concomitantes para la ITP (Kim 2007)

Dosis inicial sugerida de eltrombopag:

- 25 mg/día en niños de 1 a menos de 6 años
- 50 mg/día en niños de más de 6 años
- Reducción del 50 % de la dosis inicial para los pacientes de ascendencia oriental (Kim 2017)

En un estudio de fase 3 con doble enmascaramiento, romiplostim indujo una alta tasa de respuesta de los

trombocitos sin nuevas señales relativas a la seguridad en niños con ITP crónica (Tarantino 2016).

- En este estudio, la dosis semanal de romiplostim se ajustó de $1 \mu\text{g/kg}$ a $10 \mu\text{g/kg}$ hasta obtener una cifra de trombocitos objetivo de entre 50 y $200 \times 10^9/l$ (Tarantino 2016).
- Durante 6 años, más del 90 % de los niños del estudio logró una respuesta de los trombocitos y la mayoría respondió el 75 % del tiempo o más mientras recibía una dosis semanal promedio de $4,8 \mu\text{g/kg}$ (Tarantino 2016).

Tratamiento de las hemorragias

La mayoría de niños solo padecen hemorragias leves en forma de hematomas y petequias; el riesgo de hemorragia grave está relacionado con la duración de una trombocitopenia importante y es muy variable (Neunert 2015).

Un estudio descriptivo, y algo antiguo, sobre episodios hemorrágicos en niños demostró que las transfusiones de trombocitos eran relativamente infrecuentes. El tratamiento más frecuente de las hemorragias conllevaba la administración de esteroides y de IgIV (Neunert 2013). Se pueden transfundir concentrados de trombocitos en caso de hemorragias muy abundantes (Matzdorff 2018).

Puede utilizarse eltrombopag para tratar las hemorragias graves resistentes al tratamiento en el momento en el que estas se produzcan (Kim 2017).

Módulo V: La trombocitopenia inmunitaria en la infancia

Control de los efectos secundarios del tratamiento

Tabla 1: Control de los efectos secundarios frecuentes de los corticosteroides

Efectos secundarios	Notas	Control
Inhibición del crecimiento	Dexametasona y betametasona asociadas con un retraso en el crecimiento y la pubertad, prednisolona presenta menor riesgo	ITP del crecimiento cada 6 meses y trazado de la curva de crecimiento
Insuficiencia suprarrenal	La causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal en niños; síntomas inespecíficos, la exposición a estrés fisiológico puede traducirse en crisis suprarrenal	Los síntomas de crisis suprarrenal son hipotensión, choque cardiocirculatorio, disminución del estado de consciencia, letargo, hipoglucemia de causa desconocida, convulsiones, muerte; suspender corticosteroides
Hiperglucemia, diabetes		Vigilar estrechamente la glucemia en ayunas; educar al paciente/progenitores sobre los signos y síntomas de hiperglucemia
Síndrome de Cushing	Los signos patognomónicos son retraso o desaceleración del crecimiento asociados con aumento de peso, plétora facial, aumento del vello facial fino, cara redondeada, diabetes	Reducir gradualmente la dosis de corticosteroides
Osteoporosis	Puede causar un incremento del riesgo de fracturas óseas	Realizar pruebas de densidad mineral de los huesos en serie para evaluar el riesgo; evaluar la ingestión de calcio y vitamina D, dolor de espalda, actividad física a largo plazo; fomentar una correcta nutrición, el mantenimiento de un peso saludable y la actividad física habitual

Fuentes: Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy, Asthma & Clin Immunol 2013; 9:30

Tabla 2: Control de los efectos secundarios frecuentes de los agonistas de trombopoyetina

Efectos secundarios	Notas	Control
Eltrombopag (administración por vía oral)		
Cefalea, infección respiratoria de vías altas, nasofaringitis, diarrea, elevación de las transaminasas	Muy frecuentes	Evaluar y tratar los síntomas de manera individual; ofrecer formación para alertar a los progenitores o al paciente de los posibles síntomas y proporcionar estrategias terapéuticas personalizadas
Riesgo de toxicidad hepática grave y potencialmente mortal	Toxicidad hepática leve notificada en ensayos pediátricos; corrección tras suspensión del fármaco Advertencia en recuadro negro por riesgo de toxicidad hepática grave o potencialmente mortal	Realizar pruebas funcionales hepáticas y de concentración de bilirrubina antes de iniciar tratamiento, repetir las pruebas mensualmente
Formación de cataratas (posible)	Los datos clínicos no son lo bastante concluyentes como para respaldar un aumento del riesgo de aparición o progresión de cataratas en niños	Realizar exploraciones oftalmológicas de detección y seguimiento en niños con una exposición importante a corticosteroides
Trombosis (posible)	Los adolescentes con otros factores de riesgo pueden tener más probabilidad de padecerla	Evaluar riesgo de padecer trombosis antes de iniciar el tratamiento farmacológico
Ferropenia (posible)		Administrar suplementación con hierro si aparece ferropenia y no se identifica otra causa, espaciar la administración de ambos fármacos
Romiplostim (inyección subcutánea)		
Cefalea, cansancio, epistaxis, artralgia, mareo		Administrar paracetamol en caso necesario, evitar aspirina y AINE, ya que pueden interferir con la función plaquetaria

Módulo V: La trombocitopenia inmunitaria en la infancia

Reacción de hipersensibilidad (exantema, urticaria, angioedema)		Proporcionar información a los cuidadores sobre los signos y síntomas; suministrar premedicación
Infección respiratoria de vías altas, rinitis	Muy frecuentes Más frecuentes en niños	Evitar a personas con infección conocida; control de los síntomas; evitar propagación de la infección
Dolor en la parte superior del abdomen, dolor bucofaringeo	Más frecuentes en niños	Proporcionar información a los cuidadores sobre los signos y síntomas y aconsejar medidas para aliviar el dolor

Fuentes: Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017; 42:756-763; Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. Blood Advances 2017; 2:454-461; <https://www.medicines.org.uk/emc/product/508/smpc>; <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9325/smpc>

[Consultar Módulo 3 para obtener más información sobre tratamientos y efectos secundarios de los tratamientos]

Factores pronósticos de remisión de la enfermedad

El análisis de los datos de registro del Grupo de estudio cooperativo internacional de la TPI identificó los siguientes factores como factores pronósticos de resolución de la enfermedad a los 12 y los 24 meses en niños con ITP (Bennett 2016):

- El sexo y la cifra de trombocitos en el momento del diagnóstico no tenían una relación significativa con la remisión.
- Importante asociación entre la remisión a los 12 meses y una edad menor, mayor grado de hemorragia en el momento del diagnóstico y tratamiento con una combinación de IgIV y corticoesteroides en el diagnóstico.
- La remisión a los 24 meses se asoció con una menor edad y el tratamiento con IgIV y corticoesteroides en el momento del diagnóstico.
- Los pacientes menores de 1 año tienen la mayor probabilidad de lograr la remisión tanto a los 12 como a los 24 meses.

Un estudio nacional y prospectivo de cohortes realizado en Francia también identificó la menor edad, una cifra menor de trombocitos y, en menor medida, el sexo masculino, como factores pronósticos de unos resultados más favorables (Grimaldi-Bensouda 2017).

Calidad de vida relacionada con la salud en niños con ITP

La ITP de diagnóstico reciente puede tener una importante repercusión en la CdVRS de los niños y sus familias:

- Los niños pueden sentir que se les limitan sus actividades.

- Una observación estrecha, la limitación de las actividades y el inicio de hemorragias graves pueden contribuir a la ansiedad parental y a la posterior reducción de la CdVRS del niño.
- Las grandes hemorragias cutáneas pueden causar vergüenza (Heitink-Polle 2014).

La CdVRS en los niños parece estar relacionada con la evolución clínica de la ITP (recuperación en el plazo de 3 a 6 meses en comparación con una evolución crónica) en lugar de con la gravedad de las hemorragias o la modalidad terapéutica (Heitink-Polle 2014).

- No se hallaron diferencias en la CdVRS entre los niños que recibían tratamiento con IgIV y los tratados solo con observación (Heitink-Polle 2014).

Los resultados de un estudio exploratorio sugieren una mejora en la CdVRS en los niños y una reducción de la carga para los padres tras el tratamiento con romiplostim (Mathias 2016).

[Consultar el Módulo 4 para obtener información detallada sobre el control del paciente con ITP]

Perspectivas de futuro

Puesto que los médicos con frecuencia dependen de las preferencias personales y las características del tratamiento individual, es necesario proporcionar opciones basadas en pruebas para el tratamiento de la enfermedad inicial mediante la realización de ensayos clínicos aleatorizados.

También se necesitan ensayos clínicos para identificar las poblaciones pediátricas que más se beneficiarían del uso de los AR-TPO, de las nuevas estrategias de administración de estos fármacos y de los ensayos comparativos de los resultados obtenidos en relación con el paciente frente a otras opciones terapéuticas.

Los AR-TPO tienen posibles efectos modificadores de la enfermedad y pueden demostrar ser beneficiosos como tratamiento de primera línea; se necesitan ensayos clínicos que proporcionen pruebas de esta hipótesis.

Módulo V: La trombocitopenia inmunitaria en la infancia

Bibliografía

- Bennett CM, Neunert C, Grace RF. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65:e26736
- Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematology* 2017; 177:39-54
- Cuker A, Cines DB, Neunert CE. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2016; 23:479-485
- Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood* 2016; 128:1547-1554
- Eltrombopag Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/508/smpc>
- Frelinger AL, Grace RF, Gerrits AJ et al. Platelet function tests, independent of platelet count, are associated with bleeding severity in ITP. *Blood* 2015; DOI 10.1182/blood-2015-02-628461
- Grace RF, Despotovic JM, Bennett CM et al. Physician decision making in selection of second-line treatments in immune thrombocytopenia in children. *Am J Hematology* 2018; 93:882-888
- Granger JD, Rees JL, Reeves M, Bolton-Maggs PH. Changing trends in the UK management of childhood ITP. *Archives of Disease in Childhood* 2012; 97:8-112
- Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Leblanc T et al. Childhood immune thrombocytopenia: a nationwide cohort study on condition management and outcomes. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64:7:doi: 10.1002/psc.26389
- Heitink-Polle KMJ, Haverman L, Annink KV et al. Health-related quality of life in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2014;99:1525-1531
- Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *P&T* 2017; 42:756-763
- Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Advances* 2017; 2:454-461
- Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clin Immunol* 2013; 9:30
- Mathias SD, Li X, Eisen M et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the effect of romiplostim on health-related quality of life in children with primary immune thrombocytopenia and associated burden in their parents. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:1232-1237
- Matzdorff A, Meyeeer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41(suppl 5):1-30
- Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015; 13(3):457-464
- Neunert C, Lim W, Crowther M et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:4190-4207
- Neunert CE, Bright BC, Buchanan Gr. Severe chronic refractory immune thrombocytopenic purpura during childhood: a survey of physician management. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51:513-516
- Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. *Adv Ther* 2015;32:875-887
- Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood* 2013; 12:2596-2606
- Romiplostim Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9325/smpc>
- Schultz CL, Mitra N, Schapira MM et al. Influence of the American Society of Hematology Guidelines on the management of newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia. *JAMA Pediatr* 2014; 168:1-7
- Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2377-2383
- Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016;388:45-54
- Yacobovich J, Revel-Vilk S, Tamary H. Childhood immune thrombocytopenia – who will spontaneously recover? *Semin Hematol* 2013; 50(Suppl 1):S71-74

Trombocitopenia inmunitaria

Glosario de términos*

Término	Definición
(Trastorno) autoinmunitario	El sistema inmunitario del cuerpo reacciona contra sus propios tejidos y produce anticuerpos que lo atacan.
Agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO)	Medicamentos que reproducen la acción de la trombopoyetina endógena para estimular la producción de trombocitos.
Alopecia	Caída del cabello, en especial del cuero cabelludo o la cara.
Anemia aplásica	Deficiencia de todos los tipos de elementos formes de la sangre causada por una insuficiencia en el desarrollo de la médula ósea.
Anti D (Inmunoglobulina Rh) (IDRh)	Una inmunoglobulina anti-D es un anticuerpo frente a un antígeno humano frecuente presente en los eritrocitos; solo algunas personas tienen este antígeno, denominado antígeno D o antígeno Rhesus.
Anti-TNF	Anticuerpos que bloquean la hormona inflamatoria denominada factor de necrosis tumoral (TNF). El TNF lo producen los leucocitos y causa inflamación.
Anticuerpo anti-CD20	Anticuerpo antimonoclonal contra la proteína CD20, que se encuentra principalmente en la superficie de los linfocitos B del sistema inmunitario. Rituximab es un tipo de fármaco denominado anticuerpo anti-CD20.
Anticuerpos	Proteínas producidas por el sistema inmunitario para atacar a los antígenos extraños (p. ej., bacterias, virus).
Anticuerpos monoclonales	Tipo de proteína fabricada en el laboratorio que puede unirse a sustancias del cuerpo, incluidas las células cancerosas.
Antígenos	Cualquier sustancia capaz de causar una respuesta inmunitaria concreta y de reaccionar con los productos de esa respuesta; es decir, con el anticuerpo concreto o los linfocitos T con una sensibilización específica, o con ambos. Los antígenos pueden ser sustancias solubles, como toxinas y proteínas extrañas, o formadas por partículas, como bacterias y células tisulares.
Calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS)	Concepto multidimensional que incluye ámbitos relacionados con la actividad física, mental, emocional y social.
Cifra de reticulocitos	Mide la cantidad de eritrocitos nuevos o elementos formes inmaduros.
Citocina	Potentes sustancias químicas secretadas por las células que permiten la comunicación entre ellas. Las citocinas incluyen las lincinas producidas por los linfocitos y las monocinas producidas por monocitos y macrófagos.
Corticoesteroides	Hormonas esteroideas que, o bien produce el cuerpo, o bien las crea el ser humano.
Epistaxis	Hemorragia de la nariz; puede ser anterior o posterior y uni o bilateral.
Equimosis (mácula purpúrea, hematomas o contusiones)	Mancha plana, redondeada o irregular de color rojo, azul, púrpura o verde amarillenta, mayor que una petequia.
Erupción acneiforme	Dermatosis similar al acné vulgar; las lesiones pueden ser papulopustulares, nodulares o quísticas; aparece como consecuencia de infecciones, anomalías hormonales o metabólicas, trastornos genéticos y reacciones a fármacos.
Fagocitosis	Ingestión de bacterias u otro material por los fagocitos y protozoos ameboides.
Fibrosis de reticulina	Enfermedad en la que algunos eritrocitos inmaduros no maduran de forma correcta.
Frotis de sangre periférica	Gota de sangre en un portaobjetos de vidrio que se utiliza para examinar los elementos formes de la sangre al microscopio.
Hematoma	Piel: Acumulación de sangre localizada, con frecuencia con cambio de color de la piel que lo recubre. Partes blandas y músculos: Acumulación localizada de sangre que es visible, palpable o revelada por las imágenes, puede atravesar los planos aponeuróticos.
Hematuria	Sangre en la orina; una hematuria importante significa que puede verse la sangre a simple vista.

Trombocitopenia inmunitaria

Término	Definición
Hemograma completo	Medición del número de elementos formes de la sangre (eritrocitos y leucocitos, trombocitos) en el suero.
Hemorragia gingival	Cualquier sangrado de las encías.
Hemorragia intracerebral/intracraneal	Hemorragia que se produce en el cerebro como resultado de la rotura o de la extravasación de la sangre de un vaso.
Hemorragia subconjuntival	Coloración de color rojo brillante bajo la conjuntiva; puede suponer la aparición de una equimosis con el tiempo.
Hipogammaglobunemia	Concentración anormalmente baja de gammaglobulina en la sangre y aumento del riesgo de infecciones por inmunodeficiencia; trastorno inmunológico en el que cierta parte del sistema inmunitario del cuerpo es defectuosa y la resistencia a las enfermedades infecciosas se reduce.
Hirsutismo	Crecimiento anormal del vello en la cara y el cuerpo de una persona, en especial las mujeres.
Idiopática	Enfermedad de causa desconocida.
Inmunodepresores	Clase de fármacos que deprime o reduce la fuerza del sistema inmunitario del cuerpo.
Inmunoglobulina	Familia de grandes moléculas de proteínas, o anticuerpos, producida por los linfocitos B maduros (células plasmáticas).
Inmunoglobulina intravenosa (IgIV)	Solución estéril de anticuerpos concentrados extraídos de personas sanas y que se administra directamente en una vena.
Inmunomoduladores	Sustancia química (como metotrexato o azatioprina) que modifica la respuesta inmunitaria o el funcionamiento del sistema inmunitario (mediante la estimulación de la formación de anticuerpos o la inhibición de la actividad de los leucocitos).
Insuficiencia suprarrenal	Deterioro del funcionamiento de las glándulas suprarrenales que provoca un descenso de la concentración de hormonas suprarrenales como aldosterona y cortisol en el cuerpo. La carencia de estas hormonas puede causar diversos síntomas y puede constituir una urgencia médica si la concentración desciende de forma repentina.
Leucemia linfocítica	Leucemia marcada por un incremento anómalo del número de linfocitos, que se acumulan sobre todo en la médula ósea, el tejido linfoide y la sangre circulante.
Leucocitosis	Aumento del número de leucocitos en la sangre, en especial durante una infección.
Linfocitos T	Citotóxico: linfocito T que mata a las células cancerosas, a las células infectadas o a las células que están dañadas. Regulatorio: (denominados linfocitos T supresores) subpoblación de linfocitos T que modulan el sistema inmunitario, mantienen la tolerancia a los autoantígenos y anulan la enfermedad autoinmunitaria.
Médula ósea	Sustancia grasa y blanda situada en la cavidad de los huesos en la que se producen las células sanguíneas.
Megacariocito	Célula de la médula ósea que produce los trombocitos.
Megacariopoyesis	Producción de megacariocitos.
Menorragia	Períodos menstruales con un sangrado anormalmente prolongado o abundante.
Mialgia	Dolor en un músculo o grupo de músculos.
Microcitosis	Trastorno sanguíneo caracterizado por la presencia de microcitos (eritrocitos anormalmente pequeños) en la sangre; a menudo se asocia con la anemia.
Miopatía	Enfermedad del tejido muscular.
Mucocutáneo	Pertenece a o que afecta a las membranas mucosas y la piel.

Trombocitopenia inmunitaria

Término	Definición
Osteonecrosis	Muerte del tejido óseo.
Osteopenia	Reducción de la masa ósea de menor gravedad que la osteoporosis.
Osteoporosis	Enfermedad en la que los huesos se vuelven quebradizos y frágiles por la pérdida de tejido, normalmente como consecuencia de cambios hormonales o una carencia de calcio o vitamina D.
Pápula, vesícula y ampolla	Lesión circunscrita de pared fina, elevada y visible que contiene sangre. Cada ampolla (>5 mm) es mayor que una vesícula.
Petequias	Coloración roja (reciente) o púrpura (desde hace unos días) de la piel con un diámetro de 0,5 a 3 mm que no desaparece con la presión y que no es palpable.
Prueba de antiglobulina directa	Se utiliza para detectar los anticuerpos unidos a los eritrocitos; se emplea para ayudar a diagnosticar la causa de la anemia hemolítica. También denominada prueba de Coombs.
Púrpura	Tipo de hematoma. Son hematomas púrpuras de 1 cm de diámetro aproximadamente, por lo general de forma redondeada, causados por una hemorragia bajo la piel.
Recaída	Reaparición de una enfermedad o signos y síntomas de una enfermedad tras un período de mejoría.
Rectorragia	El paso de sangre en las heces.
Refractaria	Enfermedad o dolencia que no responde al tratamiento.
Remisión	Período en el que los síntomas mejoran o desaparecen; puede ser temporal o permanente.
Síndrome de Cushing	Trastorno metabólico causado por una hiperproducción de hormonas corticoesteroides por la corteza suprarrenal y que a menudo conlleva obesidad, presión arterial elevada y descalcificación ósea.
Síndromes mielodisplásicos (SMD)	Enfermedades que se producen cuando las células que forman la sangre en la médula ósea se vuelven anormales, lo que genera una baja cifra de uno o más tipos de elementos formes de la sangre; se considera un tipo de cáncer.
Teratógeno	Sustancia o factor que causa la malformación de un embrión.
Trombocito reticulado	Trombocito desarrollado de forma incompleta que se halla en la sangre periférica y contiene hebras de ARNm o ARNr. En la sangre se suelen encontrar pequeñas cantidades de trombocitos reticulados circulantes, normalmente menos del 5 %, como resultado de la maduración normal a partir de los megacariocitos en la médula ósea.
Trombocitopenia	Cifra de trombocitos baja (inferior a $100 \times 10^9/l$).
Trombopoyesis	Proceso de generación de trombocitos.
Trombopoyetina	Proteína producida a una velocidad fija en el hígado que es el principal regulador de la producción de trombocitos.

*Los términos recogidos en este glosario no son necesariamente específicos de la trombocitopenia inmunitaria. Algunos términos hacen referencia a conceptos generales del diagnóstico, tratamiento y control del cáncer y otras enfermedades o afecciones.

Trombocitopenia inmunitaria

Recursos

Sociedades profesionales

American Society of Hematology (ASH)	www.hematology.org/
European Hematology Association (EHA)	www.ehaweb.org
European Society for Immunodeficiencies (ESID)	www.esid.org
Haematology Nurses & Healthcare Professionals (HNHCP)	http://www.hemcare.org/home.html (programas de formación en línea disponibles en este sitio web)

Organizaciones de pacientes/Fuentes de información

International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies (IPOPI)	www.ipopi.org
ITP Support Association	www.itpsupport.org.uk [Organización sin ánimo de lucro del Reino Unido que ayuda a los afectados por la ITP]
ITP Foundation	www.itpfoundation.org [Recurso para padres de niños con ITP]
Platelet Disorder Support Association	www.pdsa.org [Recurso formativo, de representación y ayuda a pacientes, cuidadores y profesionales sanitarios]
ITPANDME.COM	www.itpandme.com [Para pacientes y familias con ITP]
Foundation for Women and Girls with Blood Disorders	http://www.fwgbd.org/ [Conciencia y ofrece formación sobre los trastornos hematológicos en las mujeres]
ITP International Alliance	http://www.globalitp.org/ [Asociación intercontinental de organizaciones de ayuda al paciente de ITP comprometida con la educación, la concienciación y la creación de una voz mundial para la ITP]
Platelets on the Web	www.ouhsc.edu/platelets [Proporciona información actualizada sobre trastornos trombocíticos]
ITP-Selbsthilfegruppe Giessen	www.itp-information.de [Sitio web en alemán]
ITP Patiëntenvereniging Nederland	www.itp-pv.nl [Sitio web en neerlandés]

Fármacos y fitoterapia con potencial de afectar al funcionamiento de los trombocitos

Fármacos

Antiinflamatorio no esteroideo	Aspirina, ibuprofeno, ácido mefanámico, inhibidores de Cox-2
Antimicrobianos	Penicilinas, cefalosporinas, nitrofurantoína, hidroxiclороquina
Anticoagulantes	Heparina, cumarina, lepirudina, argatrobán, bivalirudina
Cardiovascular	Bloqueadores β -adrenérgicos (p. ej., propranolol), vasodilatadores (p. ej., furosemida), bloqueadores del canal de calcio
Trombolíticos	Estreptocinasa, urocinasa, activador tisular del plasminógeno
Psicotrópicos y anestésicos	Antidepresivos tricíclicos (p. ej., imipramina), fenotiazinas (p. ej., clorpromazina), anestésicos locales y generales (p. ej., halotano)
Quimioterapia	Mitramicina, daunorrubicina, carmustina
Antiagregantes plaquetarios	Inhibidores de la fosfodiesterasa, dipyridamol, cilostazol
Antagonistas de receptores de adenosina-difosfato	Ticlopidina, clopidogrel
Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa	Abcixamab, eITPfibatida, tirofibán
Sustancias variadas	Dextrano, contraste radiológico, quinidina, etanol
Fitoterapia	Gingko, jengibre, dong quai, ginseng, ulmaria, camomila, castaño de Indias, trébol rojo, ajo, arándano, tanacetum parthenium, cúrcuma, sauce, leonurus cardiaca, fenogreco, tamarindo
Alimentos	Cafeína, ajo, comino, cúrcuma

Bibliografía: George JN, Shattil SJ. N Engl J Med 1991; 324:27-39
 Abebe W. J Clin Pharm Therapeutics 2002; 27:391-401
 Ang-Lee MK, Moss J, Yuan C-S. J Am Med Assoc 2001; 286:208-216



El programa de formación sobre ITP ha contado con el apoyo de Amgen®,
Novartis Pharma Schweiz AG y Octapharma AG

AMGEN®

octapharma®

 **NOVARTIS**

Fecha de preparación: 01.2019.

Copyright© 2019, Grupo de personal de enfermería y profesionales sanitarios de hematología

Todos los derechos reservados