Artículo de revisión
Med Int Méx. 2020; 36 (5): 660-669.

Trombocitopenia inmunitaria primaria

Primary immune thrombocytopenia.

Víctor Huggo Córdova-Pluma,[1] Cesar Augusto Vega-López,[2] María José Ortega-Chavarría[3]

Resumen

La trombocitopenia inmunitaria primaria, antes conocida como púrpura trombocitopénica inmunitaria, es la condición clínica caracterizada por la disminución de la población total de plaquetas mediada por la existencia de anticuerpos contra antígenos de membrana plaquetarios, lo que ocasiona la destrucción acelerada e incluso inhibe la producción de nuevas plaquetas. Las hemorragias mucocutáneas son predominantes, las petequias son las más características. Se clasifica de acuerdo con el tiempo de evolución, la severidad de los síntomas y la causa desencadenante. Es un diagnóstico de exclusión porque no se cuenta con una prueba diagnóstica específica. Esta revisión tiene como objetivo insistir en los conocimientos de la causa, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria, diagnóstico que debe tenerse en mente durante la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE: Trombocitopenia inmunitaria primaria; plaquetas.

Abstract

The primary immune thrombocytopenia, formerly known as immune thrombocytopenia purpura, is the clinical condition characterized by the decrease of the platelets total population mediated by the presence of antibodies antigens against platelets membrane, which causes an accelerated destruction and even inhibits the production of new platelets. The mucotaneous hemorrhages are predominant, the petechia are the most common. This is classified according to the time of evolution, the severity of the symptoms and the originating cause. It is a diagnosis of exclusion, since it doesn't have a specific diagnostic test. The purpose of this paper is to emphasize the knowledge of the etiology, physiology, diagnosis and treatment of the primary immune thrombocytopenia; it is a diagnosis that one must have in mind during clinical practice.

KEYWORDS: Primary immune thrombocytopenia; Platelets.

[1] Secretario y Consejero titular del Consejo Mexicano de Medicina Interna.
[2] Internista.
[3] Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.
Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 25 de abril 2019
Aceptado: 17 de mayo 2019

Correspondencia
Cesar Augusto Vega López
cesarvega.int@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Ortega-Chavarría MJ. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 660-669.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3151

ANTECEDENTES

En 1951, Harrington demostró que la infusión de plasma de pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria causaba disminución en el número de plaquetas circulantes en el receptor. Posteriormente, Shulman encontró que la causa de esa trombocitopenia era la presencia de inmunoglobulinas de tipo IgG. En 1982, van Leeuwen identificó la glicoproteína IIb/IIIa en la membrana plaquetaria como el principal antígeno inductor de esos anticuerpos. También se ha demostrado la existencia de anticuerpos contra otras glucoproteínas plaquetarias, como la Ib/IX (receptor para el factor de von Willebrand) y Ia/IIa (receptor de colágeno). Se estima que la incidencia anual de casos de reciente diagnóstico es de 2 a 4 casos por cada 100,000 adultos; en tanto los casos crónicos son de 9.5 a 23 casos por cada 100,000 habitantes.[1,2] En México existen pocos datos epidemiológicos acerca de este padecimiento; en el periodo comprendido de 2002 a 2005 se estimó una prevalencia de 9.5 casos por 100,000 habitantes.[3]

Fisiología de la trombopoyesis

Se sabe que la cuenta normal de plaquetas en sangre periférica varía entre 150 y 450 x 10^3/mm^3, con un volumen que varía entre 7 y 10 fL, la producción normal se estima en 1 x 10^{11} por día, pudiendo incrementarse hasta 8 veces en casos de demanda extrema. Las cifras plaquetarias menores de 150 x 10^3/mm^3 se consideran trombocitopenia, pero incluso 2.5% de la población puede tener cifras por debajo de este rango sin mostrar asociación patológica. Las plaquetas se producen en la médula ósea a partir de los megacariocitos, mediante endomitosis, replicación cromosómica que no se acompaña de división celular o citoplasmática, convirtiendo estas células en poliploides con citoplasma amplio y existencia de hasta 46 N, en promedio 16 N. Posteriormente son fragmentadas y liberadas de las sinusoides de la médula ósea; los fragmentos de gran tamaño se convierten en plaquetas en el parénquima pulmonar.[4]

La trombopoyetina es la encargada de la producción de nuevas plaquetas, es una citocina de la familia de la eritropoyetina y de la G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos), su producción es renal, hepática y muscular, presente en concentraciones más o menos constantes. El receptor CD110 (proteína codificada por el gen c-Mpl) es el encargado de su captura. Este receptor está presente en la superficie de algunos precursores hematopoyéticos, plaquetas y megacariocitos, tiene dos dominios extracelulares y dos intracelulares. De haber disminución marcada de las cifras plaquetarias, la trombopoyetina libre es capaz de estimular a los megacariocitos, permitiendo la recuperación de las cifras totales de plaquetas.[5] La vida promedio de las plaquetas varía entre 7 y 9 días, posterior a este tiempo son retiradas de la circulación por el sistema monocito macrófago. Hasta un tercio del total de la masa plaquetaria es reservada en el bazo, manteniendo un equilibrio con el resto de las plaquetas circulantes.[6]

Las plaquetas jóvenes contienen ARN similar al presente en los reticulocitos, lo que es una característica importante, porque permite que sean reconocidas y cuantificadas por contadores automatizados. Al tener en cuenta que la cuenta disminuida de plaquetas puede deberse a pseudotrombocitopenia, 0.1% de la población tiene aglutininas contra las plaquetas que pueden ser activadas ante la presencia de EDTA (anticoagulante), sin encontrarse alterada la vida media de las plaquetas; por lo que es buena práctica que se revise el frotis de sangre periférica a la par de la cuenta plaquetaria en casos de sospecha de este padecimiento.[7]

Fisiopatología de la trombocitopenia

La patogénesis no es del todo bien comprendida; se sabe que la destrucción anormal de plaquetas es inducida por la existencia de anticuerpos de tipo IgG hasta en 40% de los casos. Estas plaquetas marcadas con anticuerpos son captadas por el sistema monocito macrófago en el hígado, el bazo y la médula ósea mediante receptores Fc-Re, con posterior activación de nuevas células T específicas que, a su vez, estimularán a nuevas células B para la producción de anticuerpos contra los péptidos plaquetarios (GP IIb/IIIa y GPIb/IX), la tasa de destrucción es proporcional a la cantidad de anticuerpos fijos a la membrana plaquetaria.[8,9] Las células T pueden producir lisis directa de las plaquetas, en tanto los anticuerpos son inhibitorios tóxicos a nivel de megacariocitos, con bloqueo de la trombopoyesis, lo que causa desequilibrio entre la destrucción y la falta de producción. En general, los pacientes al momento del diagnóstico ya tienen anticuerpos antiplaquetarios específicos contra un solo antígeno; la forma y el momento de aparición continúan siendo inciertos.[7,10,11]

Clásicamente la trombocitopenia se clasifica en primaria (sin causa aparente) y secundaria en los casos en lo que se encuentre un padecimiento asociado. Incluso 80% de los casos suelen ser primarios.[12,13] En el **Cuadro 1** se enlistan las principales causas probables de trombocitopenia.[14]

Otras condiciones asociadas son la trombocitopenia debida a falla de la serie megacariocítica, que es una afección rara conocida como púrpura amegacariocítica adquirida.[15] La trombocitopenia por dilución ocurre en casos de trasfusión masiva (15 a 20 paquetes de glóbulos rojos en 24 horas), pudiendo evitarse con la trasfusión de un concentrado de plaquetas por cada 10-15 paquetes de glóbulos rojos transfundidos. Otra forma de trombocitopenia es la que ocurre en casos de secuestro esplénico, como en los casos de esplenomegalia secundaria a hipertensión portal.[2]

Cuadro 1. Principales causas de trombocitopenia

Incremento en la destrucción
- *Destrucción mediada por anticuerpos (90%)*
  - Destrucción aloinmunitaria: posterior a transfusión o trasplantes
  - Fármacos: heparina, quinidina o acido valproico
  - Infecciones:
    - Virales: VIH, virus de hepatitis C, mononucleosis, citomegalovirus
    - Bacterianas: tuberculosis, *Brucella*, *Helicobacter pylori*
    - Parásitos: malaria
  - Síndrome antifosfolipídico, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide
  - Trombocitopenia gestacional
  - Leucemia, linfomas, cáncer de pulmón u ovario
  - Púrpura trombocitopénica idiopática crónica (enfermedad de Werlhof)
- *Destrucción mecánica intravascular (10%)*
  - Coagulación intravascular diseminada
  - Púrpura trombocitopénica trombótica
  - Síndrome hemolítico urémico
  - Síndrome HELLP en gestantes
  - Uso de *bypass* cardiopulmonar
  - Hemangiomas cavernosos gigantes
  - Aneurismas aórticos gigantes
  - Efecto directo de drogas a las plaquetas: alcohol, ristocetina

Disminución o falla en la producción
- Déficit de vitamina B_{12} o ácido fólico
- Insuficiencia medular primaria congénita o adquirida
  - Anemia de Fanconi, anemia aplásica, aplasia megacariocítica adquirida
- Enfermedades autoinmunitarias
  - Mediadas por anticuerpos o linfocitos como lupus eritematoso sistémico, algunos casos de trombocitopenia inmunitaria primaria de curso crónico
- Secundaria a infecciones virales o aplicación de vacunas
  - Rubéola, varicela, parvovirus, hepatitis C, virus Epstein-Barr
- Daño directo al megacariocito
  - Virus de inmunodeficiencia humana
- Daño tóxico
  - Tiazidas, alcohol o estrógenos
- Posterior a quimioterapia, radioterapia o ambas
- Infiltración medular difusa con o sin neoplasia
  - Leucemias, linfomas, mieloma múltiple, granulomatosis o carcinomatosis

https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3151

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico es variable, incluye desde cursos asintomáticos hasta cuadros de hemorragias en diferentes grados de intensidad, la hemorragia en adultos se estima en 1.5% de los casos, la intensidad del sangrado va de la mano con las cifras plaquetarias; cifras menores a 30 x 10^9/L son un factor de riesgo de hemorragias espontáneas.[16] La gravedad de la trombocitopenia se asocia con factores adicionales, como la edad, comorbilidades, estilo de vida y procedimientos quirúrgicos. El riesgo de hemorragia fatal es alto en pacientes de edad avanzada con cifras plaquetarias < 20 x 10^9/L, de curso persistente o ambas situaciones.[17]

Es característico el sangrado mucocutáneo, la petequia (púrpura seca) es la lesión cutánea característica, rara vez son mayores a 5 mm de diámetro, frecuentemente presente en zonas de mayor presión, no pruriginosa, sin relieve, no desaparece a la digitopresión y evoluciona hasta desaparecer. Otras manifestaciones son la púrpura húmeda (predictor de hemorragia más severa), eventos de epistaxis, menorragia o hemorragia gastrointestinal. El antecedente de sangrado ayuda a orientar el diagnóstico, porque de ser un problema plaquetario de tipo cuantitativo la hemorragia suele ocurrir de forma temprana posterior a un traumatismo, en tanto si el problema es mediado por factores de coagulación el sangrado suele ocurrir de forma tardía y cuando es espontáneo predominan las hemartrosis o hematomas viscerales. La hemorragia del sistema nervioso central es la complicación más temida, tiene incidencia baja pero es potencialmente mortal. La clasificación por grado de severidad del sangrado se enlista a continuación:[16,18]

Grado 1: hemorragia menor: petequias escasas (< 100 total) o < 5 equimosis > 3 cm, sin hemorragia en las mucosas.

Grado 2: hemorragia leve: petequias abundantes (> 100), > 5 equimosis o ambos, > 3 cm sin hemorragia en las mucosas.

Grado 3: hemorragia moderada de las mucosas: afecta la calidad de vida.

Grado 4: hemorragia de las mucosas que pone en riesgo la vida o sospecha de hemorragia interna.

Diagnóstico

El inicio suele ser episódico, insidioso y tener un curso crónico, con mayor predisposición en el género femenino. Se clasifica de acuerdo con el tiempo de diagnóstico (**Cuadro 2**).[3,10]

Se debe contar con una historia clínica minuciosa en la que se descarten antecedentes heredo-familiares de trombocitopenia, antecedente de traumatismos y la administración de medicamentos que causen afectación plaquetaria, así como una exploración física exhaustiva con búsqueda intencionada de datos de síndrome infiltrativo.[19]

Al no existir una prueba diagnóstica específica, el diagnóstico es de exclusión, por lo que ante la sospecha, debe revisarse el frotis de sangre periférica para descartar pseudotrombocitopenia, megaplaquetas o datos de destrucción mecánica, como en el caso de coagulación

Cuadro 2. Clasificación de acuerdo con el tiempo de diagnóstico

Definición	Tiempo	Criterios diagnósticos
Reciente	Menos de 3 meses	
Persistente	3 a 12 meses	Pacientes sin remisión o que no mantienen respuesta completa
Crónica	Más de 12 meses	

intravascular diseminada o síndrome hemolítico urémico.[17,18]

El estudio de médula ósea no debe realizarse de manera rutinaria, especialmente en pacientes menores de 60 años, la utilidad de este método diagnóstico es la exclusión de otras causas de trombocitopenia secundaria. La hipercelularidad con predominio de serie megacariocítica y en menor grado de serie eritroide, con estadios intermedios (desviación a la izquierda), apoya la exclusión de síndromes mielodisplásicos. El examen de médula ósea debe asociarse con la toma de biopsia de hueso y citogenética. Deben descartarse otras causas de trombocitopenia inmunitaria, como infección por virus de hepatitis C, VIH, *Brucella*, tuberculosis, enfermedades autoinmunitarias como artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico, neoplasias como leucemia, linfoma, cáncer de pulmón u ovario.[20]

Otros estudios que pueden contemplarse durante el escrutinio inicial es la determinación de las concentraciones de inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM). La prueba directa de Coombs debe considerarse en el contexto de anemia asociada con reticulocitosis para descartar trombocitopenia secundaria a causa inmunitaria, cuya incidencia puede ser, incluso, de 4%. Algunos estudios de gabinete sugeridos para descartar causas secundarias de trombocitopenia son el ultrasonido abdominal, gammagrama esplénico (descartar bazo accesorio) y tomografía axial computada.[19]

La Asociación Americana de Hematología no recomienda las pruebas de detección de anticuerpos que están presentes únicamente en 40% de los casos, con sensibilidad y especificidad de 44 y 75%, respectivamente; tienen bajo valor predictivo positivo y el resultado no modifica el tratamiento ni tiene función como predictor de evolución clínica,[17,21] aunque la determinación de otros anticuerpos, como anticardiolipinas, antifosfolípidos, antitiroideos y antinucleares, se recomienda en casos de sospecha de enfermedad reumatológica por su relación con trombocitopenia inmunitaria secundaria (**Cuadro 3**).[17]

Tratamiento

Existen diferentes opciones de tratamiento que debe ser individualizado según el cuadro clínico. El objetivo del tratamiento es lograr cifras de plaquetas mayores de 50,000/mm^3, con lo que se reduce el riesgo de sangrado espontáneo. La remisión de la enfermedad se establece con cuentas plaquetarias de más de 100,000/mm^3. Antes del inicio del tratamiento debe tomarse en cuenta la toxicidad y el costo económico. La indicación del tratamiento se establece según el recuento plaquetario y la existencia de síntomas como hemorragia. Con cifras ≥ 50,000/mm^3 se recomienda individualizar la estrategia terapéutica con cambios en el estilo de vida, reducir comorbilidades y, de no contar con otra indicación, no iniciar tratamiento; en tanto cifras menores a 50,000/mm^3 son indicación de inicio de tratamiento a pesar de que el paciente esté asintomático (**Figura 1**).[3,17,23]

La administración de corticoesteroides suele ser el manejo inicial, éstos acortan el periodo de sangrado; son baratos y el aumento plaquetario ocurre de manera rápida, de 5 a 7 días en 75% de los pacientes; sin embargo, solo 25% de los pacientes adultos tienen respuesta a largo plazo, hay que tener en cuenta que la administración por periodos prolongados traerá consigo los efectos colaterales ya conocidos. Históricamente se ha descrito la administración de prednisona como el tratamiento de primera línea, estudios recientes sugieren que con la dexametasona se obtienen tasas de respuesta más altas y remisión prolongada más frecuente. Cuando las cifras de plaquetas persisten menores a 100,000/mm^3 por más de 12 meses se considera un curso crónico de la enfermedad, incluso 80% de los adultos

https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3151

Cuadro 3. Abordaje diagnóstico[22]

Evaluación básica	Pruebas de utilidad	Pruebas de beneficio incierto
• Historia clínica y exploración física • Biometría hemática con reticulocitos • Frotis de sangre periférica • Medición de inmunoglobulinas • Aspirado de médula ósea en casos seleccionados • Grupo y Rh • Prueba de Coombs directa • VIH • Virus de hepatitis C • Perfil TORCH • *Helicobacter pylori*	• Anticuerpos: ◦ Antifosfolipídicos ◦ Antitiroideos ◦ Antinucleares • Reacción de cadena de polimerasa para parvovirus y citomegalovirus • Prueba de embarazo	• Anticuerpos antiplaquetarios • Concentración de trombopoyetina • Tiempos de sangrado • Vida media plaquetaria • Complemento

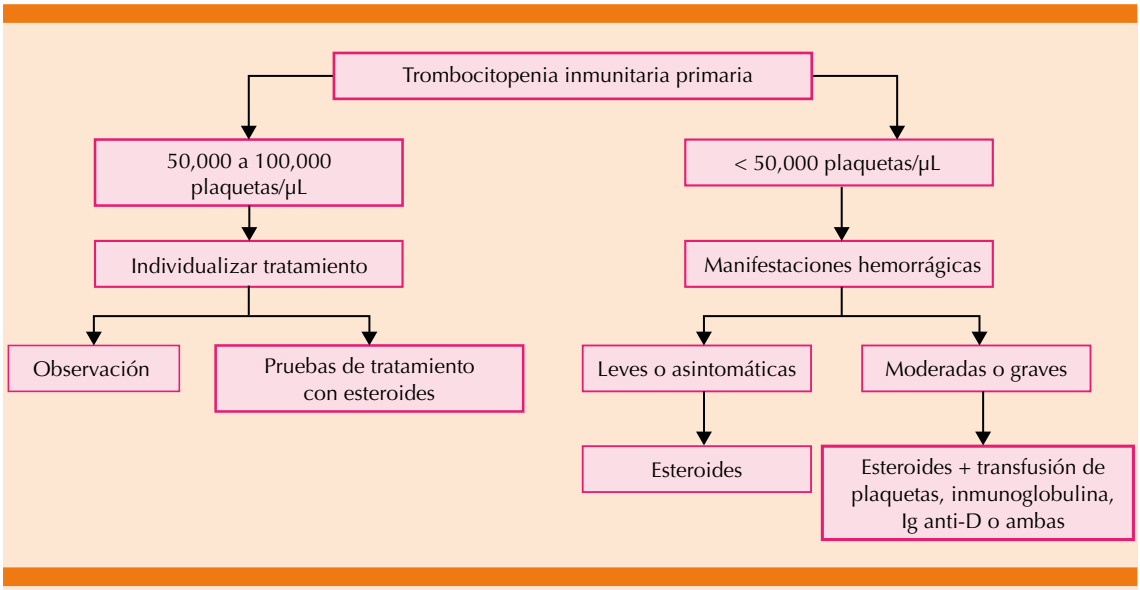

Figura 1. Algoritmo de tratamiento.

corresponden a esta variedad. La inmunoglobulina humana es buena alternativa cuando se requiere una respuesta rápida y segura, en casos crónicos proporciona hasta 90% de respuesta, pero de forma transitoria.[24] Si el paciente tiene más de 50,000/mm^3 plaquetas, no tiene datos de sangrado y no será intervenido quirúrgicamente o no hay respuesta a esteroides la conducta será expectante. En cambio, los pacientes con cifras iguales o menores a 30,000/mm^3, sintomáticos o con sangrado deben iniciar tratamiento con corticoesteroides ya sea vía oral 1-1.5 mg/kg/día o con dexametasona 40 mg durante 4 días pudiendo repetirse mensualmente (**Cuadro 4**).[25]

El reto es determinar el tratamiento más adecuado, considerando que no todos los casos de trombocitopenia crónica requieren tratamiento específico, por lo que deben individualizarse teniendo en cuenta los síntomas, las comor-

Cuadro 4. Tratamiento sin manifestaciones hemorrágicas al diagnóstico o con manifestaciones leves y cifras de plaquetas menores de 50,000/µL

Medicamento	Dosis	Porcentaje de respuesta
Prednisona	1 a 2 mg/kg/28 días	58-66% a 6 meses
Dexametasona	40 mg/día/4 días	60-90% a 6 meses
Hidrocortisona*[26]	10 mg/kg en infusión de 24 horas	-
Metilprednisolona	1 g/día/1 a 3 días	40% a 12 meses
Agregar inmunoglobulina**	1 g/kg/1 a 3 días	50 a 80%
Eltrombopag°	25-75 mg/día VO	Respuesta de plaquetas > 50 x 10^9/L sobre el día 43 del estudio, 70% al recibir 50 mg, 81% al recibir 75 mg
Romiplostim°	1-10 µg/kg/semana vía subcutánea	No esplenectomizados 89% Esplenectomizados 79%

* En caso de hemorragia severa, en cuanto se controle la hemorragia principal y la vía oral esté disponible, pasar a prednisona 2 mg/kg/día.
** En hemorragias mayores, considerar transfusión de aféresis plaquetarias, previa administración de esteroides.
° En casos de contraindicación absoluta de administración de esteroides o alto riesgo de hemorragia asociado con comorbilidades.

bilidades y las cifras plaquetarias.[26,27] En los pacientes que no responden a cualquiera de las alternativas mencionadas puede recurrirse a opciones de segunda línea, como la esplenectomía, rituximab y agonistas del receptor de trombopoyetina.[28]

La esplenectomía se considera la medida terapéutica con mayor tasa de respuesta (80%) y duración (66%); incluso 14% de los pacientes no responden a la esplenectomía y 20% experimentan una recaída posterior. Teniendo en cuenta sus complicaciones infecciosas, se recomienda la vacunación previa a la cirugía contra neumococo, *Haemophilus* y meningococo como prevención; profilaxis de eventos trombóticos y posquirúrgicos. Incluso 60% de los pacientes esplenectomizados tienen cifras plaquetarias normales a los 5 años.[29,30] Este procedimiento no se recomienda en pacientes con menos de seis meses de diagnóstico y contraindicaciones, como adultos mayores de acuerdo con la condición física, comorbilidad que incremente el riesgo, exposición a malaria, inmunodeficiencia y trombocitopenia secundaria.[31]

Los agonistas del receptor de trombopoyetina, eltrombopag y romiplostim, estimulan la producción de plaquetas sin la producción de anticuerpos antitrombopoyetina autorreactivos. Se recomiendan en casos de trombocitopenia persistente, grave o ambas posterior a la esplenectomía, en caso de cronicidad o en los que no desean o tienen contraindicaciones para ser esplenectomizados, deben valorarse como terapia puente previo a la esplenectomía.[32,33] Los efectos colaterales reconocidos de su administración son incremento del riesgo de trombosis, inducción de fibrosis medular, riesgo de cataratas, inducción de neoplasias,[34] incluso en 10% de los casos, la suspensión de la administración de análogos de trombopoyetina producirá trombocitopenia de rebote incluso por debajo del conteo basal.[35]

Algunos estudios reportan que la administración de rituximab tiene tasa de respuesta de 60% con aproximadamente 40% de respuesta completa, que generalmente ocurre en un periodo de 2 a 8 semanas, con duración de hasta dos meses. La respuesta ocurre en 20% de los tratados

https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3151

durante los primeros cinco años, se ha visto que se obtiene mejor respuesta después de un segundo esquema de tratamiento. La infección activa por virus de hepatitis B o C se considera contraindicación para la administración del tratamiento.[36] Otras alternativas de tratamiento de casos crónicos se enlistan en el **Cuadro 5**.

CONCLUSIONES

La trombocitopenia inmunitaria primaria, antes conocida como púrpura trombocitopénica inmunitaria, es la condición clínica caracterizada por la destrucción anormal de plaquetas inducida por la existencia de anticuerpos IgG contra los antígenos plaquetarios, principalmente contra GP IIb/IIIa y también GPIb/IX; también se ha observado que la maduración de los megacariocitos es anormal y la formación de formas maduras es deficiente, con desequilibrio entre la destrucción y la falta de producción. El cuadro clínico es variable, incluye desde cursos asintomáticos hasta cuadros de hemorragias en diferentes grados de intensidad, suele ser más prevalente en mujeres y de curso crónico. Es de suma importancia sospechar el diagnóstico porque no se cuenta con pruebas específicas para identificarlo, no está recomendada la detección de anticuerpos por su bajo valor predictivo positivo; el diagnóstico es de exclusión, por lo que siempre deben descartarse otras causas de trombocitopenia secundaria. La indicación

Cuadro 5. Tratamiento de segunda línea en casos crónicos[22]

Medicamento	Dosis	Duración	Tasa de respuesta
Agonistas del receptor de trombopoyetina			
Eltrombopag	25-75 mg, VO c/24 horas	Hasta cifras de plaquetas > 50,000/µL	70-81%
Romiplostim	10 µg/kg SC cada 7 días	Hasta la respuesta sostenida con cifras de plaquetas > 50,000/µL	79%
Inmunosupresores			
Azatioprina	1 a 2 mg/kg/día o 150-300 mg/día VO	De 3 a 6 meses	66%
Danazol	400-800 mg día VO	De 3 a 6 meses	67%
Ciclosporina A	5 mg/kg por 6 días continuar con 2.5-3 mg/kg/día VO (mantener concentraciones séricas)	6 meses	50-80%
Micofenolato de mofetilo[37]	1 g/12 horas VO	8-16 semanas	75%
Inmunoglobulina G	1 g/kg/día por 2 días y después 400 mg/kg/día por 5 días IV	Un ciclo en pacientes con sangrado que ponga en riesgo la vida o embarazadas con trombocitopenia grave	80%
Anticuerpos monoclonales			
Rituximab	375 mg/m^2 por semana SC	Durante cuatro semanas	60%
Citotóxicos combinados			
Ciclofosfamida	0.3 a 1 g/3 dosis cada 3 a 4 semanas IV	Hasta cifras de plaquetas > 50,000/µL	25-85%
Vincristina	2 mg/dosis máxima cada 7 días IV	Hasta respuesta sostenida	10-75%

IV: vía intravenosa; VO: vía oral; SC: vía subcutánea.

del tratamiento se establece según el recuento plaquetario y la gravedad de los síntomas. Al inicio del tratamiento deben tomarse en cuenta las comorbilidades, la toxicidad y el costo económico del tratamiento, los esteroides son la primera medida de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. Eur J Haematol 2009; 83: 83-89. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2009.01247.x
2. Sanz MA, Vicente García V, Fernández A, Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas y col. Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia. Med Clin (Barc) 2012; 138: 261. doi: 10.1016/j.medcli.2011.11.011
3. Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. Blood 1984; 64: 1179-1183.
4. Kaushansky K. Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis. Blood 2008; 111 (3): 981. doi: 10.1182/blood-2007-05-088500
5. Amy E, Geddis M. Megakaryopoiesis. Semin Hematol 2010; 47 (3): 212-219. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.03.001
6. Deutsch VR, Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production. Br J Haematol 2006; 134 (5): 453. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06215.x
7. Wang C, Smith B, Ault K, Rinder H. Reticulated platelets predict platelet count recovery following chemotherapy. Transfusion 2002; 42 (3): 368. doi: 10.1046/j.1537-2995.2002.00040.x
8. Toltl LJ, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. Br J Haematol 2011; 152 (1): 52-60. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08412.x
9. Lopez MA, Alvarado M, Medina L. Trombocitopenia inmune primaria diagnóstico y tratamiento. Española EA, 2015.
10. Berchtold P. Wenger M. Autoantibodies against platelet glycoproteins in autoimmune thrombocytopenic purpura: Their clinical significance and response to treatment. Blood 1993; 81: 1246-1250.
11. Jhonsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. Hematology 2012; 2012: 306-312. https://doi.org/10.1182/asheducation.V2012.1.306.3798320
12. Rodger G. Thrombocytopenia: Pathophysiology and classification. In: Wintrobe M. Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 1289.
13. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: Pathogenic and clinical diversity. Blood 2009; 113: 6511-6521. https://doi.org/10.1182/blood-2009-01-129155
14. Wilson Ruiz Gil. Diagnóstico y tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunológica. Rev Med Hered 2015; 26: 246-255.
15. Awargal N, Spahr JE, Werner TL, Newton DL, Rodgers G. Acquired amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 2006; 81: 132-135. doi: 10.1002/ajh.20510
16. Thinelt Ch, Calverley D. Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction. Wintrobe M. Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 1292.
17. Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. Autoimmun Rev 2014; 13: 577-583. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.026
18. Neunert C, Arnold DM. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review: reply. J Thromb Haemost 2015; 13: 457-464. doi: 10.1111/jth.12813
19. 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. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565
20. Fierro A. Púrpuras. Trombocitopenia inmune primaria. Pediatría integral 2012; XVI: 399-412.
21. Davoren A, Bussel J, Curtis B, Moghaddam M, Aster R, McFarland J. Prospective evaluation of a new platelet glycoprotein (GP)-specific assay (PakAuto) in the diagnosis of autoimmune thrombocytopenia AITP). Am J Hematol 2005; 78 (3): 193. DOI: 10.1002/ajh.20309
22. Alvarado-Ibarra M, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JI, et al. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE. Rev Hematol Mex 2016; 17 (4): 268-286.
23. Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. Eur J Haematol 2013; 91: 423-436. doi: 10.1111/ejh.12181
24. Sanz M. Long-term management of chronic immune thrombocytopenic purpura in adults. Int J Gen Med 2010; 3: 305-307. doi: 10.2147/IJGM.S4722
25. Cheng Y, Wong R, Soo Y, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic púrpura with high-dose dexamethasone. N Engl J Med 2003; 349: 831-836. DOI: 10.1056/NEJMoa030254
26. López MA, Medina L, Alvarado M, Álvarez JL. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria. Experiencia en un solo hospital. Med Int Méx 2015; 31: 3-12.

https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3151

27. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet 2011; 377: 393-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2

28. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther M. Review article: The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011; 117 (16): 4190-4207. https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984

29. Kojouri K, Vesely S, Terrell D, George J. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: A systematic literature review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. Blood 2004; 104: 2623-2634. doi: 10.1182/blood-2004-03-1168

30. Rodeghiero F, Ruggeri M. Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: Should we revisit the indications? Br J Haematol 2012; 158: 16-29. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09146.x

31. Marquínez-Alonso I, Escudero-Vilaplana V, Pernía S, Beléndez Bieler C, et al. The treatment for primary immune thrombocytopenia with romiplostim in adult and paediatric patients: use experience at a Spanish university hospital. J Clin Pharm Ther 2014; 39: 376-382. DOI: 10.1111/jcpt.12156

32. Lozano ML, Revilla N, González-López TJ, et al. Real-life management of primary immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients and adherence to practice guidelines. Ann Hematol 2016; 95: 1089-1098. doi: 10.1007/s00277-016-2665-3

33. Basciano PA, Bussel JB. Thrombopoietin-receptor agonists. Current Opinion in Hematology 2012; 19:392-398. DOI: 10.1097/MOH.0b013e328356e909

34. Rice L. Treatment of immune thrombocytopenic purpura: focus on eltrombopag. Biologics 2009; 3: 151-157. doi: 10.2147/btt.2009.2984

35. Vlachaki E, Papageorgiou V, Klonizakis F, et al. Total remission of severe immune thrombocytopenia after short term treatment with romiplostim. Hematol Rep 2011; 3: 1-2. doi: 10.4081/hr.2011.e20

36. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. Blood 2012; 119: 5989-5995. doi: 10.1182/blood-2011-11-393975

37. Zhang WG, Ji L, Cao XM, et al. Mycophenolate mofetil as a treatment for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Acta Pharmacol Sin 2005; 26: 598-602. doi: 10.1111/j.1745-7254.2005.00088.x