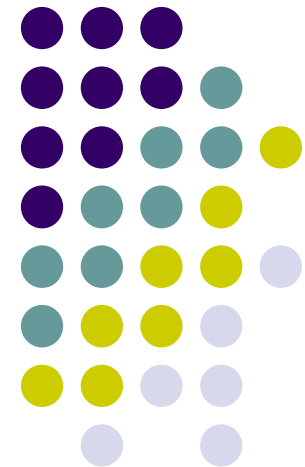


# TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA

Núria Pi Sala  
Guadalupe Ballesteros Cabañas  
idcsalud Hospital Universitari Sagrat Cor





# Qué veremos?

- Presentación del caso
- Generalidades de la PTI
- Tratamiento de la PTI
- Puntos importantes





# Caso clínico

- Mujer de 64 años previamente diagnosticada (mayo'11) de ***Trombocitopenia inmune primaria (PTI)***
- Ingresa en el Servicio de Hematología (11/02/13) por presentar cuadro de 24h de evolución de **equimosis** y **hematomas** generalizados en la piel, y sangrado mucoso en la cavidad oral en forma de **bullas hemorrágicas**
- No presenta hematuria, cefalea ni fiebre
- Resto de la exploración normal



# Caso clínico

- **Antecedentes patológicos**

- HTA
- Hipercolesterolemia
- Tiroidectomía total (2009) por nódulos tiroideos. Última revisión estable
- Artrosis: vértebras cervicales y cadera izquierda. Ocasionalmente tratada con AINE's e inyecciones locales de corticoides

- **Tratamiento habitual**

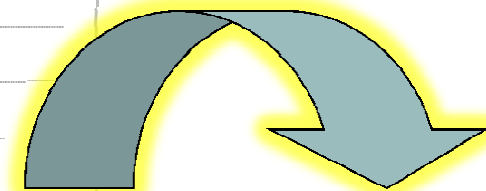
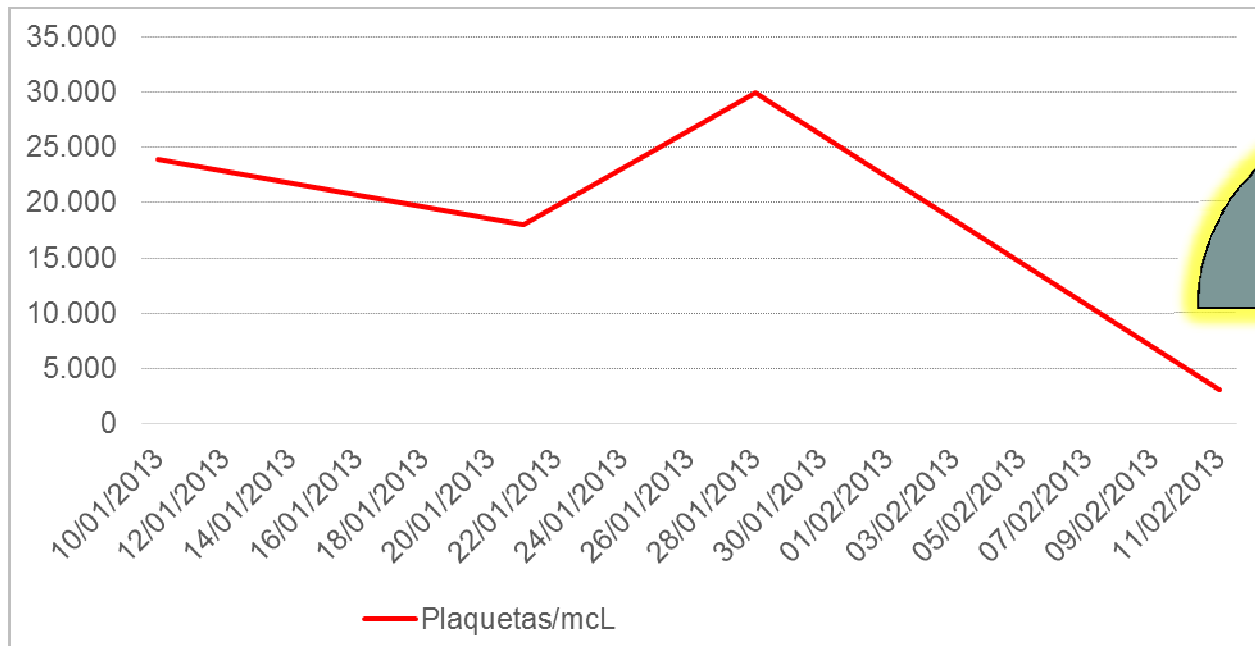
- Clorazepato dipotásico 5mg/24h, si precisa
- Simvastatina 20 mg/24h
- Levotiroxina 100 mcg/24h
- Omeprazol 20 mg/24h
- Enalapril 5 mg/24 h
- Prednisona 90mg/24h

# Caso clínico



- **Antecedentes hematológicos**

- PTI controlada por Hematología desde mayo'11
- 10/01/13: 24.000 plaquetas/mcL → prednisona 60mg/24h vo
- 21/01/13: 18.000 plaquetas/mcL → prednisona 90 mg/24h vo
- 28/01/13: 30.000 plaquetas/mcL → prednisona 90 mg/24h vo
- 11/02/13: plaquetas 3.000/mcL+ **clínica hemorrágica**



**Ingreso**

# Caso clínico

- **Analítica de ingreso**

Hematíes (3,9 -5,3x10 <sup>6</sup> /mcl)	4,1
Hemoglobina (12,0 - 16,0 g/dl)	13,6
Hematocrito (35 - 47 %)	40,4
VCM (81 - 99 fl)	98,78
HCM (25 - 35 pg)	33,25
Conc. Hemoglobina Eritroc. Med. (30 -37g/dL)	33,66
C.V. Volum. Eritrocitario (RDW) (11,5 - 15,5%)	13,9
<b>Plaquetas (125 - 400x10<sup>3</sup> /mcl)</b>	<b>3.000</b>
Vol. Plaquetar Medio (7-12 fl)	7,4

Leucocitos (3.500-11.000 /mcl)	7.220
Eosinófilos (hasta 600/μL) (hasta 6 %)	28,88 (0,4)
Basófilos (hasta 200/μL) (hasta 2 %)	21,66 (0,3)
Linfocitos (600 - 4100/μL) (17 - 42 %)	794,2 (11)
Monocitos (100 - 1000/μL) (1 - 11%)	158,8 (2,2)
Neutrófilos (1800 - 8200/μL) (45,0 – 72, 0%)	6.180 (85,6)
Tiempo de Protombina (70- 120%)	113,1
INR (0,8 - 1,2)	0,85
Glucosa (0,65 - 1,10 g/L)	1,64
Creatinina (0,60 - 1,30 mg/dL)	0,84

Sodio (135 - 152 mmol /L)	138
Potasio (3,5 - 5,2 mmol /L)	4,2
Prot. C reactiva (hasta 5,0mg/L)	<0,7



# Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI)



- (Antiguamente: púrpura trombocitopénica idiopática)
- Enfermedad autoinmune adquirida
- Trombocitopenia aislada (recuento  $<100.000/\text{mcL}$ ) en ausencia de otros problemas o enfermedades que la justifiquen
- ↑riesgo de hemorragia, aunque no siempre hay manifestaciones hemorrágicas
- Prevalencia en España: 2.000-13.000 pacientes

# PTI



- **Patogénesis:**

- ↑ destrucción plaquetar
- Inhibición de la producción de plaquetas por parte de los megacariocitos



Producción por los linfocitos B de anticuerpos IgG específicos contra las glicoproteínas de la membrana de las plaquetas:

- Infección viral previa (VIH, VHC, CMV, VVZ): mimetismo molecular entre los antígenos virales y los plaquetares
- Alteraciones de la respuesta y del sistema inmunitario (linfocitos B y T)

- **Manifestaciones clínicas:**

- Mayoritariamente insidiosa
- Hemorragias mucocutáneas: petequias, epistaxis, sangrado gingival ... hemorragias gastrointestinales e intracraneales



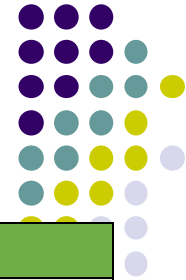
# PTI



- **Diagnóstico:**
  - De exclusión: no existe “gold standard”
  - Anamnesis, exploración física, hemograma y extensión de sangre periférica
  - Estudio de Acs antiplaquetarios
  - Pruebas complementarias:
    - Autoinmunidad: Coombs, Acs antinucleares
    - VIH, VHC, VHB
    - Estudio de médula ósea: > 60 años o refractariedad a tratamientos de primera línea

<b>Fases PTI</b>	<b>Reciente diagnóstico:</b> < 3 meses de evolución
	<b>Persistente:</b> 3-12 meses desde el diagnóstico. Posibilidad de remisiones espontáneas
	<b>Crónica:</b> > 12 meses de evolución
	<b>PTI grave:</b> hemorragia importante que obliga a iniciar/modificar el tratamiento

# Causas de trombocitopenia



## Pseudotrombocitopenia

Dstrucción de plaquetas *in vitro* por aglutininas EDTA dependientes

Muestra insuficientemente anticoagulada

Plaquetas gigantes

Abciximab

## Trombocitopenia inducida por fármacos

Heparina

Quinina

Sulfonamidas

Paracetamol

Cimetidina

Ibuprofeno, naproxeno

Ampicilina, piperaciclina, vancomicina

Inhibidores glicoproteína IIb/IIIa (abciximab, tirofiban, epifibatide)

## Comidas y bebidas

Quinina

## Infecciones

VIH, VHC, VEB

*H.pylori*

## Embarazo

Trombocitopenia gestacional

Preeclampsia

## Otras causas de trombocitopenia

Mielodisplasia

Púrpura trombótica trombocitopénica

Síndrome urémico hemolítico

## Trombocitopenias congénitas

Enfermedad Von Willebrand tipo 2B

Síndrome Wiskott-Aldrich

Síndrome Alport

Anomalía May- Hegglin

Síndrome Fanconi

Síndrome Bernad- Soulier

Síndrome trombocitopenia con ausencia de radio



# Tratamiento

- **CONSIDERACIONES GENERALES:**

- Los objetivos principales del tratamiento de la PTI son *revertir y evitar la hemorragia manteniendo la cifra de plaquetas en un nivel seguro* (superior a  $20-30 \times 10^3/\text{mcL}$ )
- El riesgo de hemorragia grave:
  - Recuentos de plaquetas  $< 20-30 \times 10^3/\text{mcL}$
  - Mayor en pacientes de edad avanzada
- La decisión de iniciar el tratamiento debe tener en cuenta también las características de cada paciente (trabajo, estilo de vida, aficiones, enfermedades asociadas, etc)

# Tratamiento

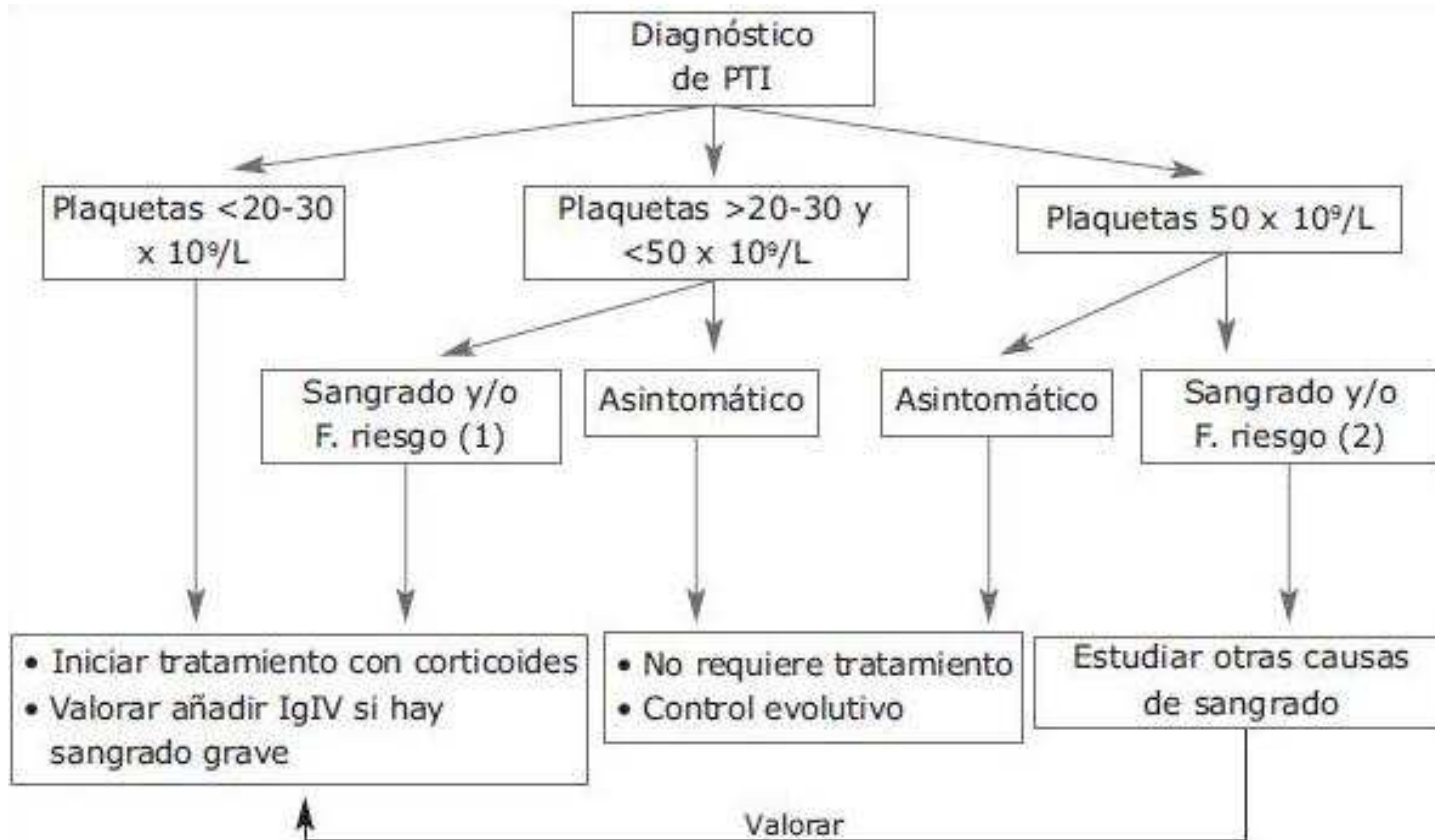


- **CRITERIOS DE INICIO**

- La decisión de iniciar el tratamiento se basa en:
  - presencia de manifestaciones hemorrágicas
  - cifra de plaquetas (<20.000/mcL)

Recuento de plaquetas	Criterios para iniciar el tratamiento
<20.000-30.000/mcL	En general, está indicado iniciar el tratamiento independientemente de la presencia de hemorragia.
>20 000-30 000 y 50.000/mcL	No se recomienda iniciar el tratamiento en ausencia de hemorragia Se recomienda tratamiento si: diátesis hemorrágica, necesidad de cirugía o de técnicas invasoras (colocación de catéter venoso, punción lumbar, etc.), estilo de vida que predisponga a traumatismos, entre otros.
>50.000/mcL	En general no está indicado el tratamiento. En caso de hemorragia, se recomienda buscar otras causas que la expliquen. En las siguientes circunstancias, se puede considerar indicado realizar tratamiento: cirugía del SNC u ocular, disfunción plaquetaria que facilite la diátesis, necesidad de administrar anticoagulantes a dosis plenas.

# Tratamiento



- (1) Requerimiento de cirugía o técnicas invasivas (colocación de CVC, PL, etc.) estilo de vida que predisponga a traumatismos, etc.
- (2) Cirugía de SNC u ocular, presencia de disfunción plaquetaria que facilite la diátesis, requerimiento de uso de anticoagulantes a dosis plenas.



# Tratamiento primera línea

- **GLUCOCORTICOIDES**

- Tratamiento estándar de **primera línea**
- Limitar duración de tratamiento (efectos secundarios)
  - **PREDNISONA** (1-2mg/kg/día) → Respuestas en torno al 40-70% a los 5-10 días (30% mantenidas)
  - **DEXAMETASONA** (40mg/día durante 4 días cada 2 semanas por 3 ciclos) → Respuestas alrededor del 80-90% a los 5-7 días, el 40-70% mantenidas

Tratamiento mejor definido en el tiempo y más recortado (↑cumplimiento, ↓dosis total, ↑duración respuesta)

- **METILPREDNISOLONA** (hasta 30mg/kg/día ev)



# Tratamiento primera línea

- **INMUNOGLOBULINAS**

- En combinación con los glucocorticoides en primera línea en pacientes que presentan hemorragia activa grave en los que se requiere una respuesta rápida
- En caso de que el tratamiento con glucocorticoides esté absolutamente contraindicado (psicosis o diabetes no controlada con el tratamiento adecuado) → recurrir a las IgIV en primera línea y valorar posteriormente alguna de las opciones de segunda línea
- El 65% o más de los pacientes consiguen un recuento plaquetar superior a 100.000/mcL, pero con el inconveniente de que muchas de las respuestas observadas son transitorias



# Tratamiento primera línea

## ● INMUNOGLOBULINAS

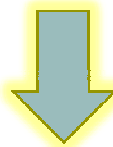
- Dosis:
  - 0,8 a 1 g/kg administrados el primer día y repetirse una vez en los tres días siguientes, o
  - 0,4 g/kg diariamente durante 2-5 días
- Hidratación adecuada antes de iniciar la perfusión de IgIV, monitorizar la diuresis, monitorizar los niveles de creatinina sérica y evitar el uso concomitante de diuréticos del asa





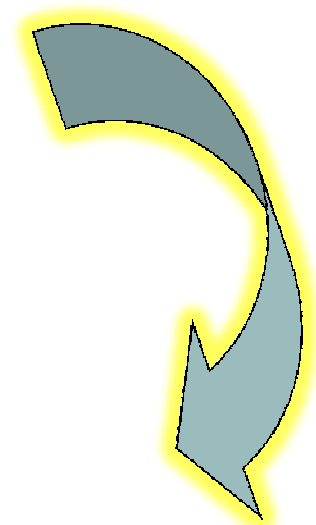
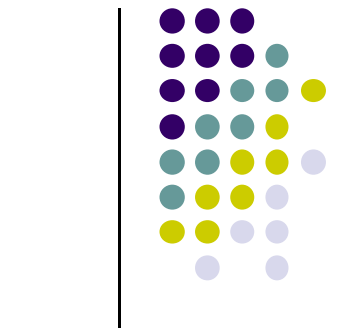
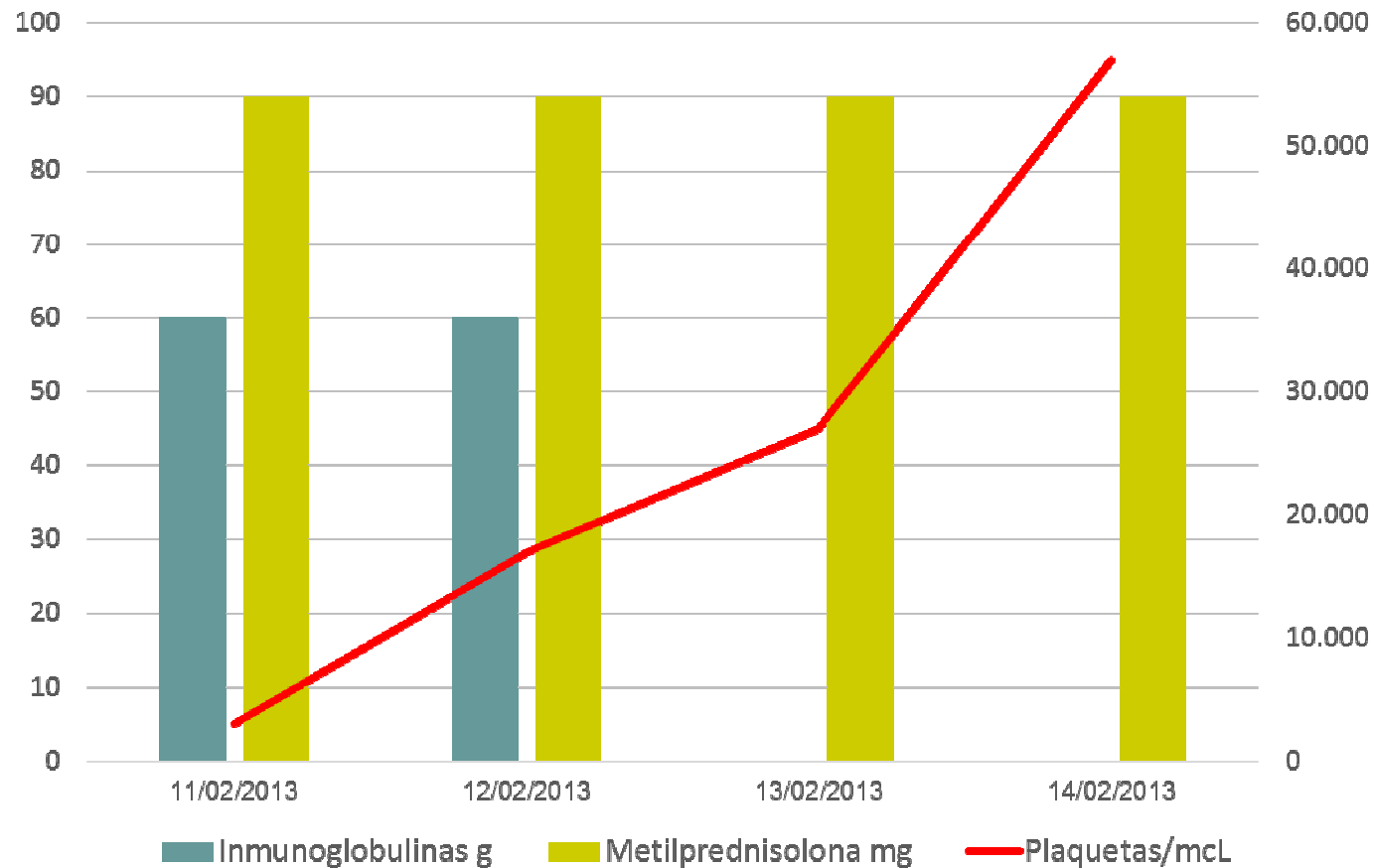
# ¿Dónde está nuestra paciente?

- PTI diagnosticada en mayo'11 → **PTI crónica**
- Clínica hemorrágica → **PTI grave**

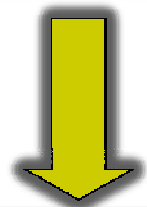


**MODIFICAR  
TRATAMIENTO**

# Caso clínico



**Alta paciente**



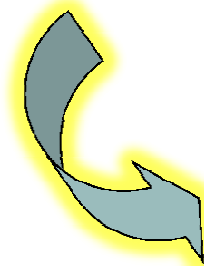
**Plaquetas: 57.000/mcL**  
Visita en consultas externas en 4 días

**Prednisona 90 mg/24h vo**

# Caso clínico

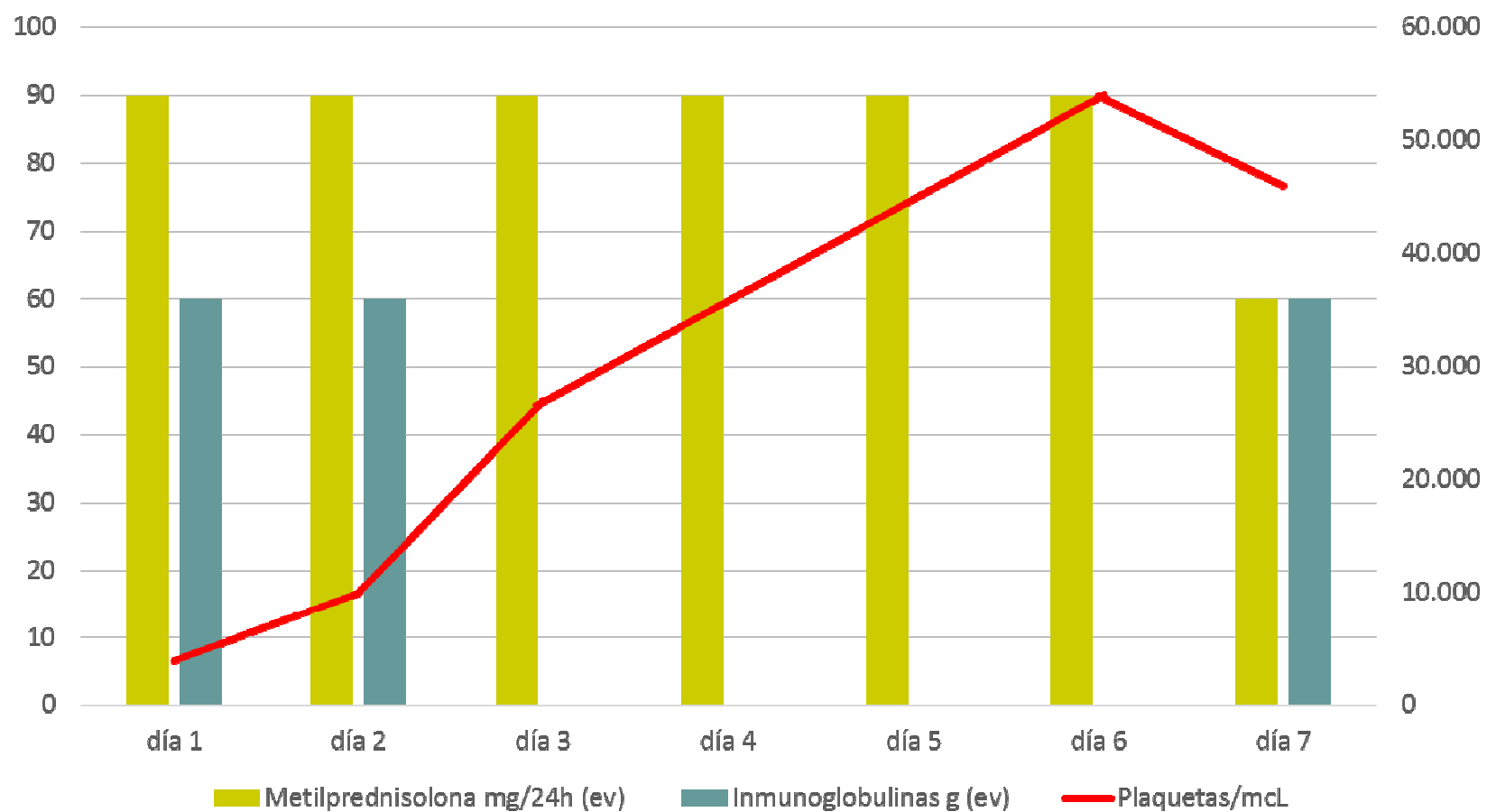


- Consulta externa 18/02/13:
  - **Plaquetas: 17.000/mcL**
  - No presenta clínica hemorrágica
  - Continuar prednisona 90mg/24h vo
- Día 20/02/13:
  - Acude a Urgencias por presentar cuadro de 24h de evolución de **hematomas y petequias** en la boca, los brazos, el tronco y las extremidades inferiores
  - **Plaquetas: 4.000/mcL**



**Segundo  
ingreso**

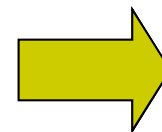
# Caso clínico



# Caso clínico



Fecha	Día 1	Día 2	Día 3	Día 6	Día 7
Plaquetas/mcL	4.000	10.000	27.000	54.000	46.000



Se decide realización de  
**ESPLENECTOMÍA**





# Caso clínico

- **Plan de tratamiento para esplenectomía**

- Enalapril 10 mg/24h
- Diazepam 5mg noche antes IQ
- Desmopresina 16 mcg
- Ácido tranexámico 500 mg/12h
- Vacuna meningoco
- Vacuna neumococo
- Vacuna *Haemophilus*
- Metilprednisolona 60 mg/24h
- Inmunoglobulinas 60g
- Transfusión 1 pool plaquetas

Prevencción de hemorragia

Vacunación en esplenectomizados



# Tratamiento segunda línea

- **ESPLENECTOMÍA**

- Tratamiento de **segunda línea** en sujetos con PTI persistente o crónica grave
  - No se recomienda su realización antes de que transcurran 6 meses desde el diagnóstico (posibilidad de mejorías o remisiones espontáneas)
- Objetivo:
  - Eliminar la localización más importante de destrucción plaquetar
  - Fuente importante de la producción de anticuerpos
- El 60% de los pacientes responden y mantienen la respuesta a los 5 años
- Aumento morbilidad: obesidad, edad avanzada y pluripatología crónica



# Vacunación en esplenectomía

- Disminución en las síntesis de inmunoglobulinas → **riesgo incrementado de infecciones graves:**
  - Bacterias encapsuladas (el bazo es el sitio dominante de producción de anticuerpos IgM requeridos para la opsonización de los patógenos capsulados):
    - *Streptococcus pneumoniae*
    - *Haemophilus influenzae* tipo B
    - *Neisseria meningitidis*
  - Gripe anual







# Vacunación en esplenectomía

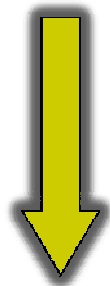
- **¿¿CUÁNDO???**
  - Se aconseja administrar las vacunas:
    - dos semanas antes de la intervención
    - en caso de esplenectomía urgente se deberá esperar unas dos semanas para superar la inmunodepresión temporal provocada por la intervención quirúrgica





# Caso clínico

- En nuestro paciente la vacunación se realizó el día anterior a la IQ



La vacunación NO debe repetirse ya que el motivo de esperar dos semanas tras la esplenectomía es preservar el periodo postoperatorio y no la ineficacia de las vacunas



# Vacunación en esplenectomía



- **Calendario de vacunación**

Vacunas	Vacuna de recuerdo	Comentarios
Neumocócica 23-valente	SI	En adultos y niños de cualquier edad que estaban previamente vacunados de modo rutinario, administrar una dosis adicional y un recuerdo a los 5 años.
Antimeningocócica C conjugada	SI	En adultos y niños de cualquier edad que estaban previamente vacunados de modo rutinario, administrar una dosis adicional y un recuerdo a los 5 años.
Anti- Haemophilus influenzae B	NO	En adultos y niños de cualquier edad que estaban previamente vacunados de modo rutinario, administrar una dosis adicional.
Gripe	SI	Revacunar anualmente.

Valorar actualización calendario tétanos-difteria

Valorar el estado de la inmunización frente a varicela-zoster, sarampión, rubéola y parotiditis

- Vacunación en pacientes con asplenia anatómica o funcional o en aquellos que van a sufrir una esplenectomía. Región de Murcia. Consejería de Sanidad. [Internet]. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/archivo.php?id=199704>. (Último acceso Mayo 2013).

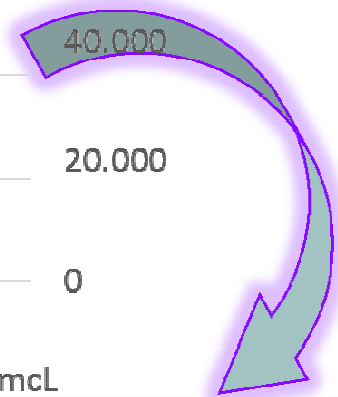
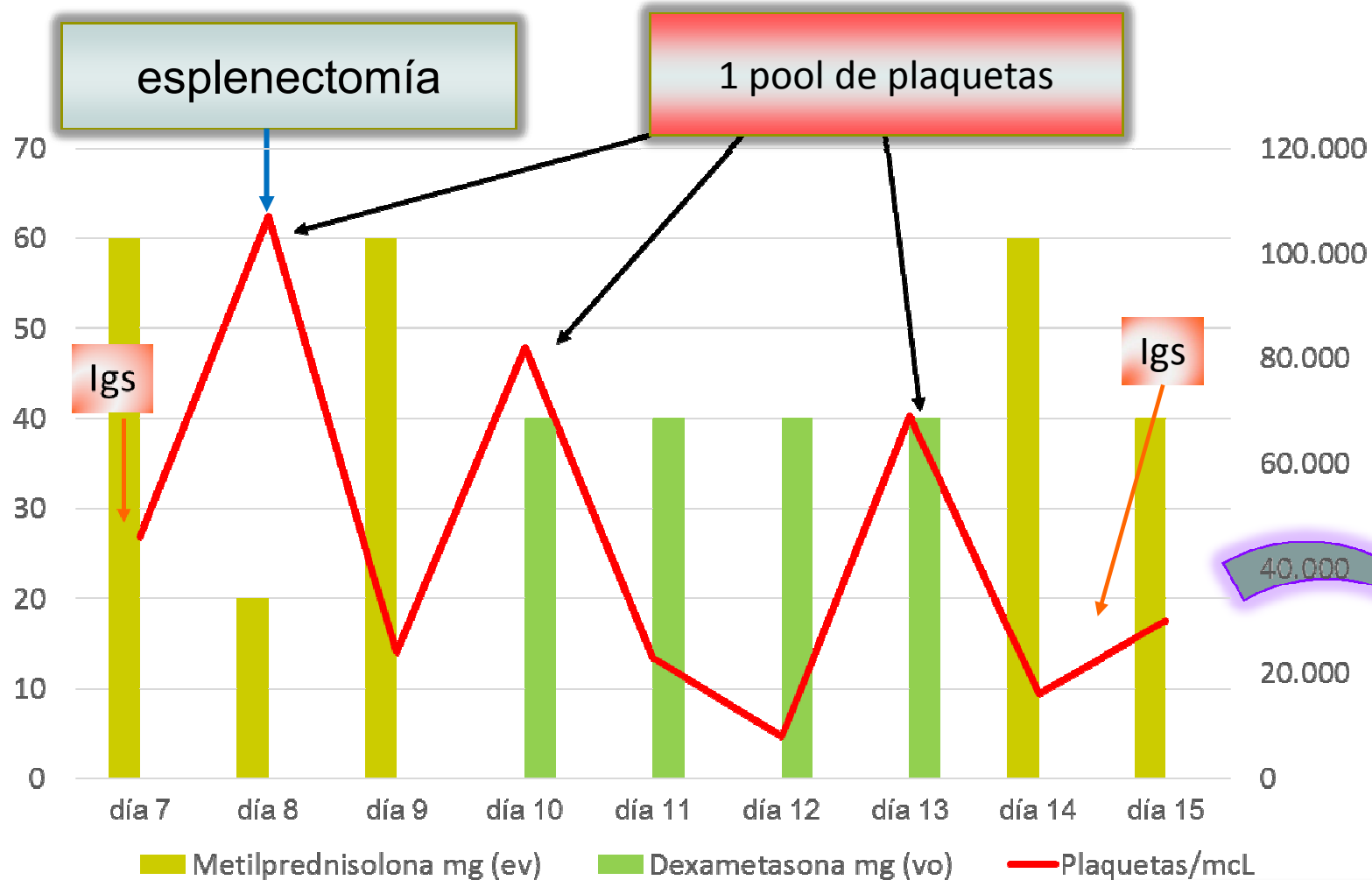
- Programa de Vacunacions Agència de Salut Pública de Catalunya. Prevenció de la malaltia pneumocòccica en adults a Catalunya. Novembre 2011. [Internet]. Disponible en: [http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes\\_de\\_salut/Vacunacions/documents/Arxius/Prevencio\\_neumo\\_Catalunya\\_adults.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Vacunacions/documents/Arxius/Prevencio_neumo_Catalunya_adults.pdf). (Último acceso Mayo 2013).



# Vacunación en esplenectomía

- **Aspectos a tener en cuenta en pacientes esplenectomizados:**
  - Antecedentes alérgicos → no anafilaxia a ningún componente de las vacunas
  - Tratamiento previo con inmunoglobulinas → esperar 3 meses para la aplicación de vacunas con gérmenes vivos (triple vírica o varicela)
  - Tratamiento previo con inmunosupresores o corticoterapia → esperar 3 meses tras finalizar el tratamiento para la vacunación con vacunas de gérmenes vivos en caso de que esté indicada su administración
  - Transfusiones → esperar 5 meses para la administración de la vacuna de la varicela y 6 meses para otras vacunas de gérmenes vivos

# Caso clínico



Agente trombopoyético



# Tratamiento segunda línea

- **AGENTES TROMBOPOYÉTICOS**

- No modifican la respuesta inmune sino que ***aumentan la producción plaquetaria***, estimulando el receptor de la trombopoyetina
- Fármacos de elección en:
  - Pacientes con PTI refractaria a la esplenectomía
  - Pacientes en los que esté contraindicada esta intervención quirúrgica o no acepten su realización
- Dos agonistas del receptor de la trombopoyetina:
  - Romiplostim
  - Eltrombopag



	<b>ELTROMBOPAG</b>	<b>ROMIPILOSTIM</b>
<b>Objetivo</b>	plaquetas $\geq 50.000/\text{mCL}$	
<b>Dosis inicial</b>	50 mg/24h	1 mcg/kg peso real/sem
<b>Vía</b>	oral	sc
<b>Dosis máx</b>	75 mg/24h	10 mcg/kg peso real/sem
<b>Ajustes dosis</b>	25 mg (esperar 2 sem)	1 mcg/kg peso real/sem
<b>Insuficiencia Renal</b>	no ajuste	con precaución
<b>Insuficiencia Hepática</b>	inicio 25 mg/24h ajustes dosis c/3 sem	con precaución
<b>Administración</b>	4h antes/4h después de: antiácidos, lácteos, suplementos minerales	reconstitución vial, dosificación en función del peso
<b>Monitorización</b>	plaquetas	
	función hepática	frotis sanguíneo y hemograma
<b>Interacciones</b>	$\uparrow$ estatinas	-

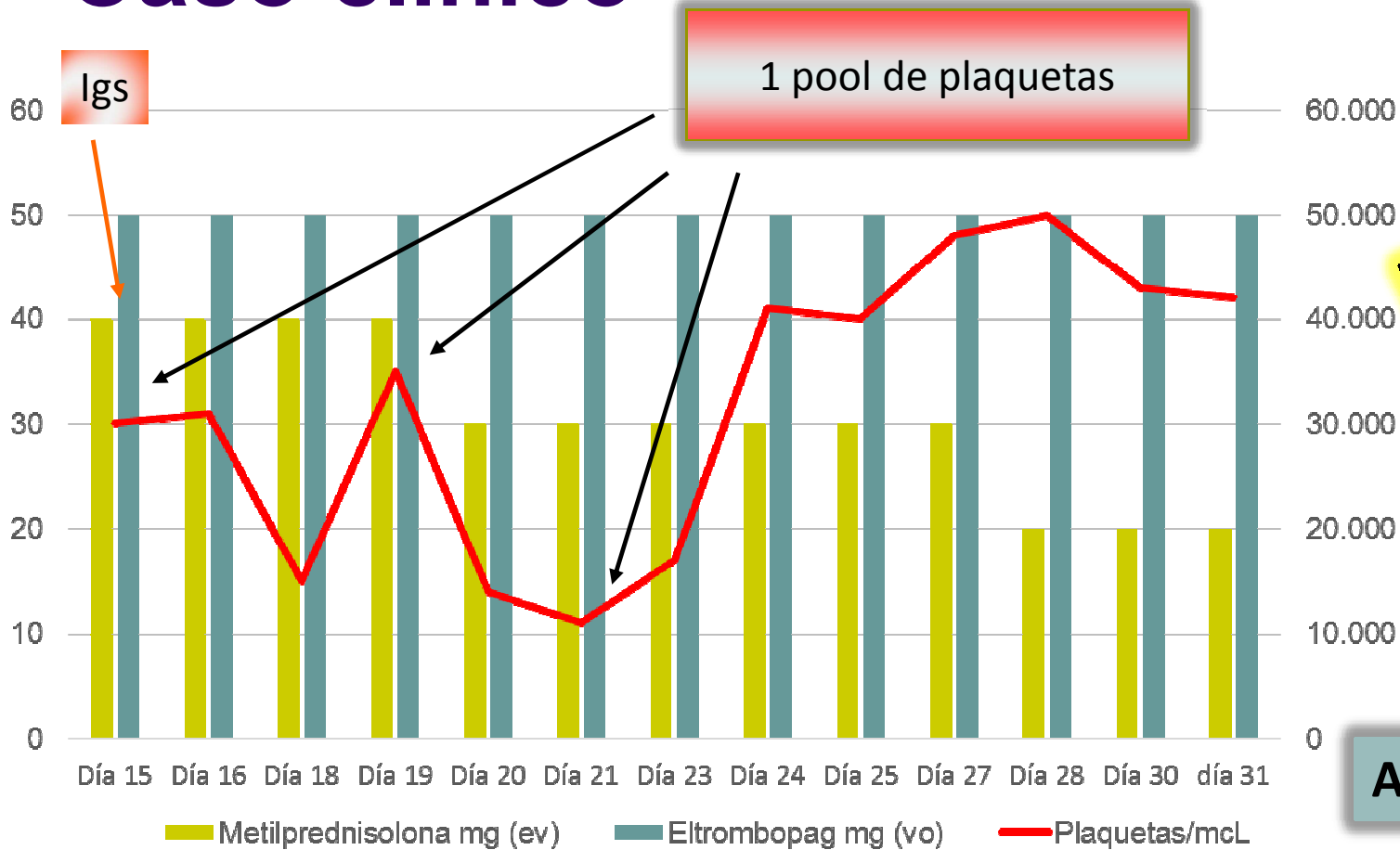
# Eltrombopag: ajuste de dosis



Recuento plaquetas	Ajuste dosis o respuesta
<50.000/mcL después de al menos dos semanas de tratamiento	↑ dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 75/mg/día.
≥50.000 a ≤150.000/mcL	Utilizar la menos dosis de eltrombopag y/o tratamiento concomitante para mantener un recuento de plaquetas que evite/reduzca el sangrado.
>150.000 a ≤250.000 /mcL	↓ dosis diaria en 25 mg. Esperar dos semanas para evaluar los efectos.
>250.000/mcL	Interrumpir tratamiento. Monitorizar dos veces/semana las plaquetas. Si plaquetas ≤100.000/mcL, reiniciar eltrombopag ↓25 mg la dosis diaria.



# Caso clínico



**Alta paciente**

**Plaquetas: 42.000/mcL**

**STOP prednisona  
Eltrombopag 50 mg/24h**

# Tratamientos en pacientes refractarios



- En aproximadamente el 20% de los pacientes con PTI no se logran respuestas satisfactorias tras tratamientos de primera y segunda línea
- Algunos pacientes tienen clínica hemorrágica evidente con riesgo vital → TRATAR pero las opciones terapéuticas son limitadas
- Opciones terapéuticas:
  - Rituximab
  - Opciones basadas en quimioterapia:
    - Agentes únicos: Alcaloides de la vinca, ciclofosfamida
    - Combinación de los anteriores
  - Inmunosupresores: alentuzumab, ciclosporina, micofenolato, azatioprina
  - Otros fármacos: danazol, dapsona
  - TPH



# Caso clínico

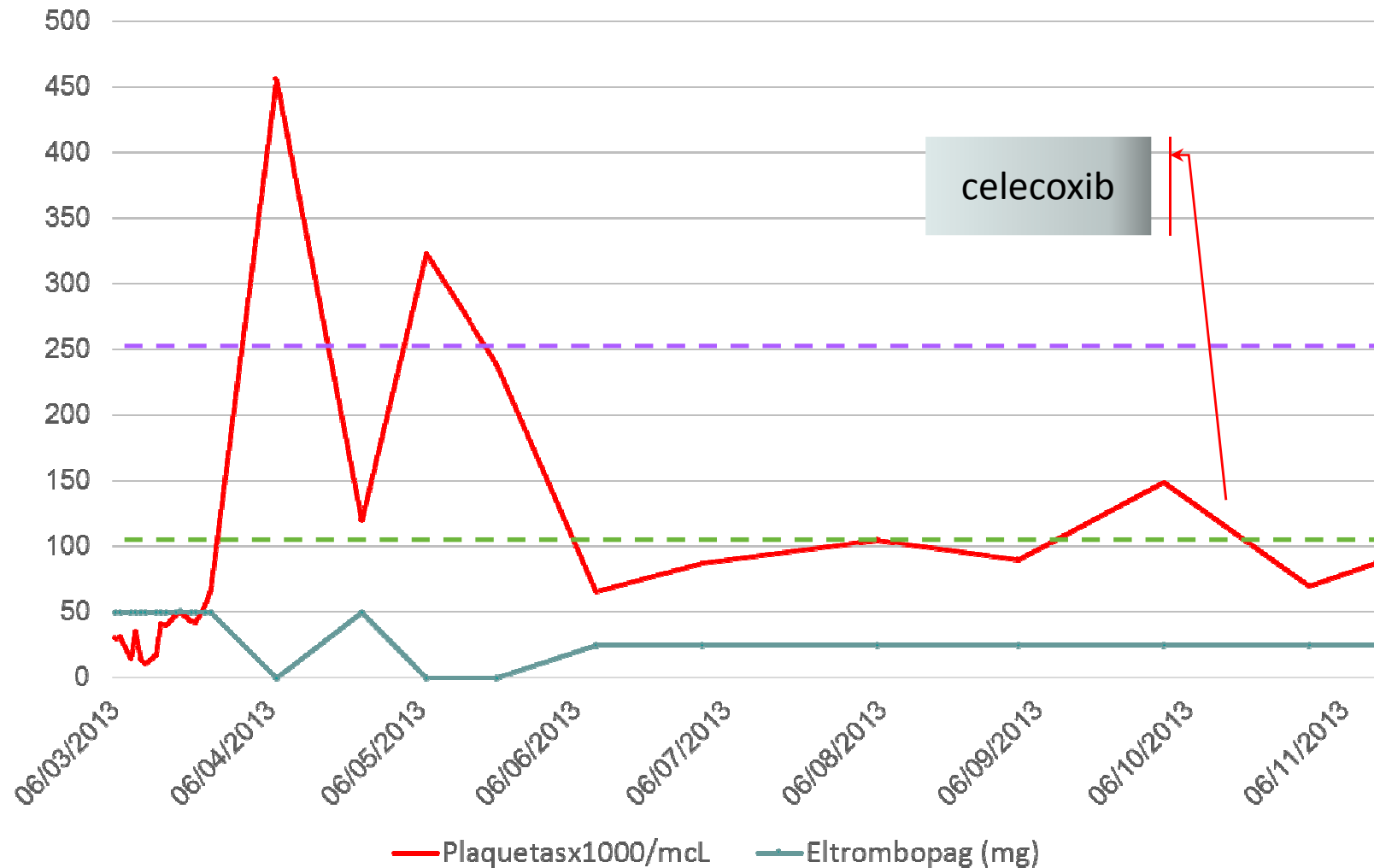
- Reingreso a los 4 días (25/03/13) → Cuadro de **fiebre de hasta 39º** sin foco inicial claro. El día anterior presentó sensación de distermia, escalofríos, poliaquiuria y oliguria
- **Plaquetas: 67.000/mcL**
- Se solicita:
  - Analítica sanguínea → no leucocitosis
  - Sedimento de orina → 10-15 leucocitos por campo y abundante flora bacteriana
  - Dos hemocultivos
  - Urocultivo
- Inicio de antibiótico de amplio espectro → **Piperacilina/tazobactam 4/0,5 g cada 8h**



# Caso clínico

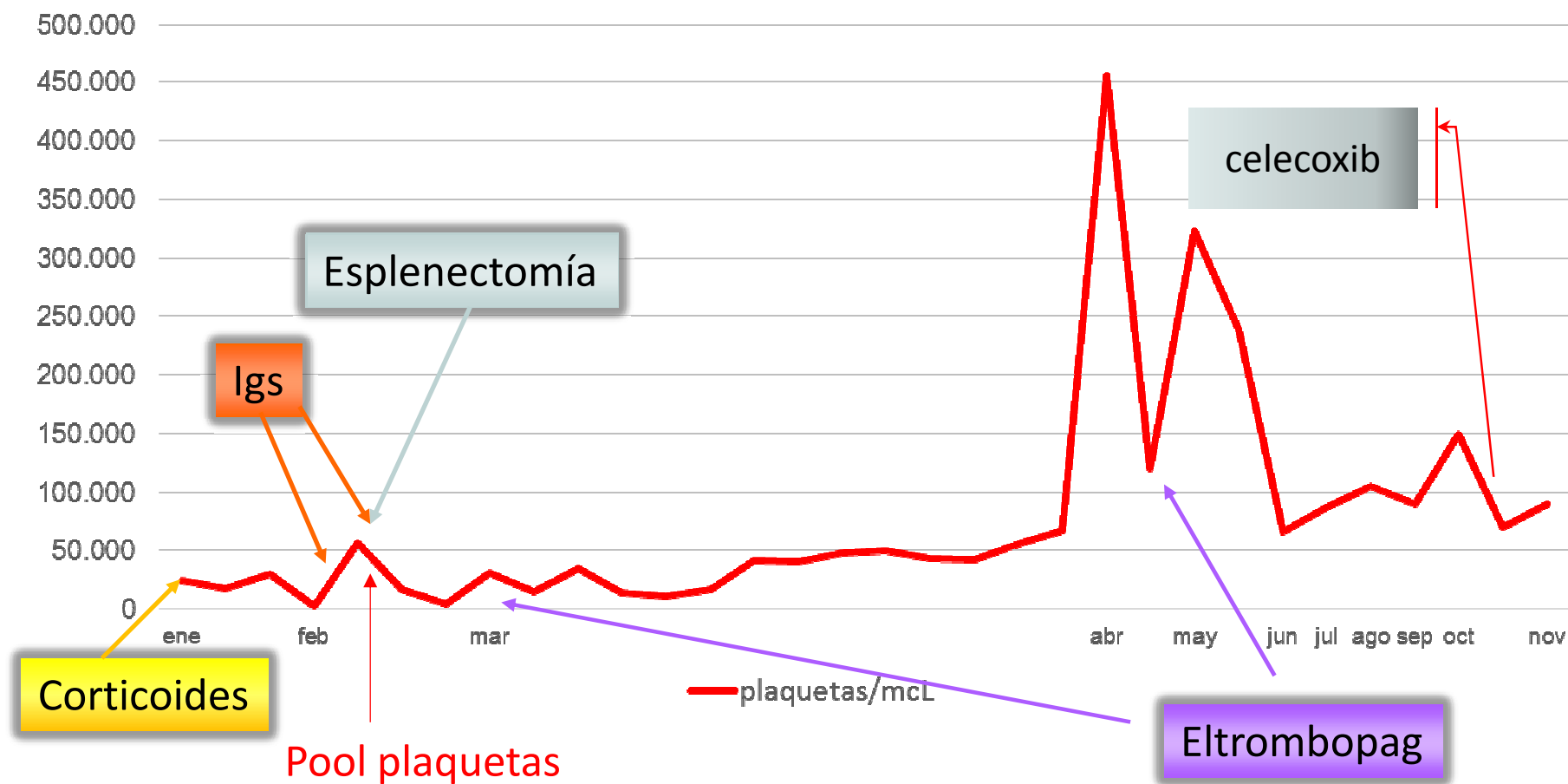
- Ecografía abdominal + TAC abdominal → **Absceso subfrénico izquierdo postesplenectomía**
- Hemocultivos, urocultivo y cultivo absceso negativo
- Fiebre persistente: cambio de tratamiento a **IMIPENEM** 1g/6h ev
- Tras 15 días de tratamiento con imipenem, afebril y con buen estado general, la paciente es dada de alta
- **Tratamiento al alta (16/04/13):**
  - Ciprofloxacino 500 mg/12horas
  - Metronidazol 500 mg/8horas } Durante 4-6 semanas
- **STOP eltrombopag → Plaquetas: 456.000/mcL**

# Evolución cifra plaquetas y dosis Eltrombopag





# Resumen evolución plaquetas





# Puntos importantes

Generalidades	Trombocitopenia autoinmune aislada
Nivel plaquetas seguro	Superior a 20.000-30.000/mcL
Criterio inicio tratamiento	- Plaquetas < 20.000/mcL - Manifestaciones hemorrágicas
Tratamiento	1.- Corticoides 2.- Inmunoglobulinas 3.- Esplenectomía → VACUNACIÓN 4.- Agentes trombopoyéticos: Eltrombopag y Romiplostim 5.- Otros: Vincristina, rituximab, etc