

5 Capítulo

Trastornos cuantitativos de las plaquetas

José Ramón González-Porras, Laura Gutiérrez Gutiérrez y José María Bastida Bermejo

PUNTOS CLAVE

- En el abordaje diagnóstico de las trombocitopenias, el frotis sanguíneo constituye uno de sus pilares fundamentales.
- Los agonistas del receptor de la trombopoyetina, romiplostim y el trombopag, han supuesto un cambio de paradigma en el tratamiento de la PTI primaria.
- Debe considerarse a la secuenciación masiva como un procedimiento diagnóstico esencial en las trombocitopenias hereditarias.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones cuantitativas de las plaquetas incluyen la trombocitopenia y la trombocitosis. Esta última es abordada en profundidad en el capítulo 9 de la patología de la hemostasia. La trombocitopenia se define como un recuento de plaquetas por debajo del percentil 2,5 de la distribución normal de la cifra de plaquetas. La mayoría de laboratorios, así como los diferentes manuales de consulta, consideran como cifra normal de plaquetas para la población adulta la comprendida entre $150 \times 10^9/l$ - $400 \times 10^9/l$. No obstante, en nuestro país se

han descrito cifras inferiores en sujetos sanos (1). Por ello, una cifra de plaquetas entre $100 \times 10^9/l$ y $150 \times 10^9/l$ no significa, necesariamente, patología, si esta cifra ha permanecido estable durante más de 6 meses. Se clasifica la trombocitopenia en leve ($149 \times 10^9/l$ - $100 \times 10^9/l$), moderada ($99 \times 10^9/l$ - $50 \times 10^9/l$) y grave ($< 50 \times 10^9/l$). Se asume el mayor riesgo hemorrágico en aquellos casos de trombocitopenia grave y, en especial, con recuentos plaquetarios inferiores a $20 \times 10^9/l$. No obstante, la relación entre cifra de plaquetas y riesgo hemorrágico está influenciada por la edad, situaciones concomitantes y la causa responsable de la trombocitopenia. El presente capítulo se centra en proporcionar un enfoque práctico en la evaluación y el manejo de la trombocitopenia adquirida y hereditaria.

PRODUCCIÓN DE PLAQUETAS Y SU ACLARAMIENTO

La producción de plaquetas consiste en la diferenciación de la línea megacariocítica a partir de la célula *stem* (megacariopoyesis) dentro de la médula ósea y en la producción de plaquetas a partir del megacariocito maduro (trombopoyesis) (Figura 1). La megacariopoyesis se caracteriza por la sucesión

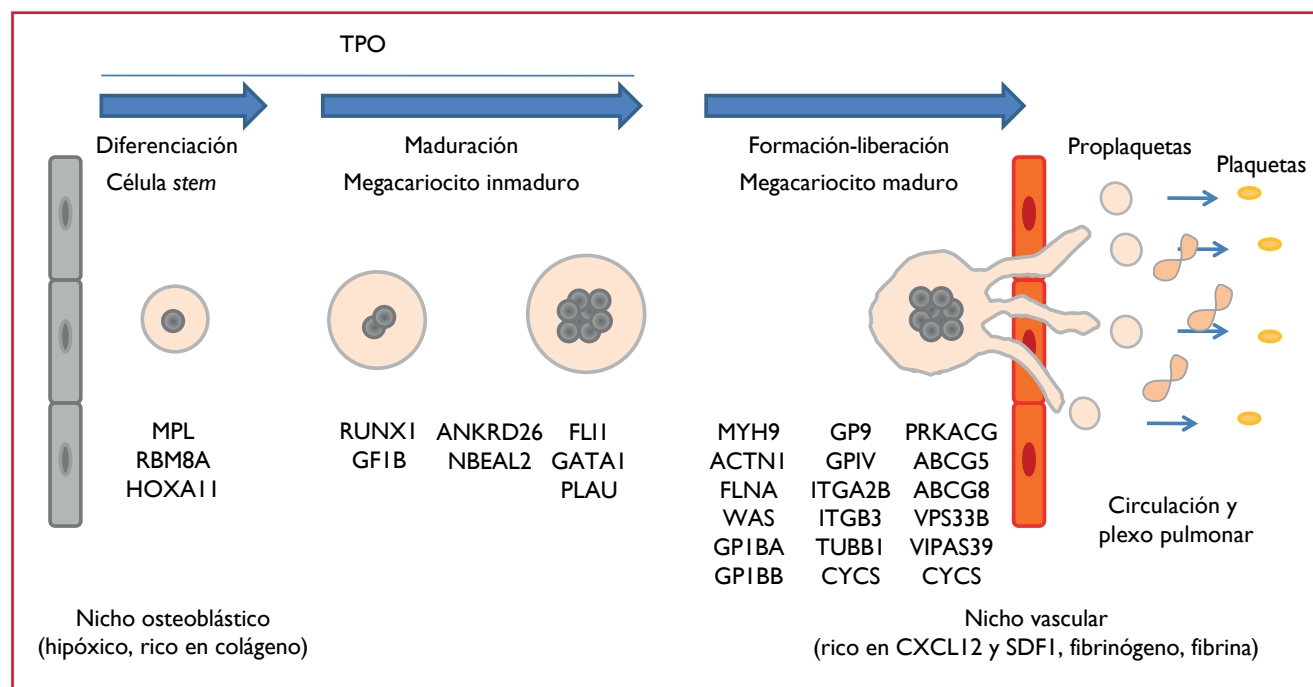


Figura 1. Modelo clásico de megacariopoyesis y producción de plaquetas.

de ciclos consecutivos de endomitosis, dando lugar al policarión, por un aumento de la síntesis de proteínas –i.e., cargo de gránulos de diferentes tipos (alfa, densos, lisosomas), que heredarán las plaquetas– y por el desarrollo de una red interna de membranas (sistema de demarcación de membrana), que aporta la superficie de membrana suficiente para producir unas 1.000 plaquetas por megacariocito. El citoesqueleto es esencial para mantener la integridad y respuesta celular del megacariocito, ya que la megacariopoyesis transcurre acompañada de migración desde el nicho osteoblástico (hipóxico) –donde se localizan las células madre– hacia el nicho vascular, mediado en parte por las características de la matriz y de factores quimioatrayentes, y donde finalmente se localiza el 60 % de la población madura de megacariocitos. Hay varias teorías no excluyentes que explican la trombopoyesis (Figura 2). La más aceptada sugiere que los megacariocitos protruyen a través de la pared endotelial de los sinusoides unas extensiones citoplasmáticas denominadas proplaquetas, de las cuales se van a desprender plaquetas o fragmentos que terminan por madurar en la circulación. Otra teoría sugiere que la producción de plaquetas ocurre por “explosión citoplasmática” del megacariocito, cuando hay estrés inflamatorio (2). La tercera teoría sugiere que los megacariocitos salen de la médula ósea y se instalan en el plexo pulmonar donde generan plaquetas (3). La trombopoyetina (TPO), de producción hepática, es la hormona que regula la producción de plaquetas. Su receptor, cMPL, está presente en células madre, progenitores megacariocíticos y plaquetas; estas últimas secuestran TPO libre en plasma como parte de un mecanismo de retroalimentación negativa, que asegura

su número constante en circulación. Además, las plaquetas envejecidas desialiladas son reconocidas en el hígado por receptores Ashwell-Morrell (AMR). Allí son clarificadas de la circulación, a la vez que inducen la producción de TPO, al activar el eje de señalización AMR/JAK2/STAT3 (4) (Figura 3).

CAUSAS DE TROMBOCITOPENIA

En la tabla I se exponen las causas de trombocitopenia según su mecanismo de producción.

ANAMNESIS Y EXAMEN FÍSICO EN EL PACIENTE CON TROMBOCITOPENIA

En la historia clínica es necesario recoger la edad al diagnóstico de la trombocitopenia, su evolución, la ingesta de fármacos, el antecedente de transfusiones, vacunas o infecciones, y la existencia de enfermedades sistémicas asociadas. Ha de realizarse una cuidadosa valoración del sangrado en la que es importante definir la localización e intensidad, así como los eventos asociados predisponentes (cirugías o traumatismos). Una historia familiar de sangrado y trombocitopenia sugiere un trastorno hereditario. En caso de sospecha de una trombocitopenia hereditaria (TH) es importante establecer un patrón de herencia, identificar si existe consanguinidad, así como la valoración de antecedentes

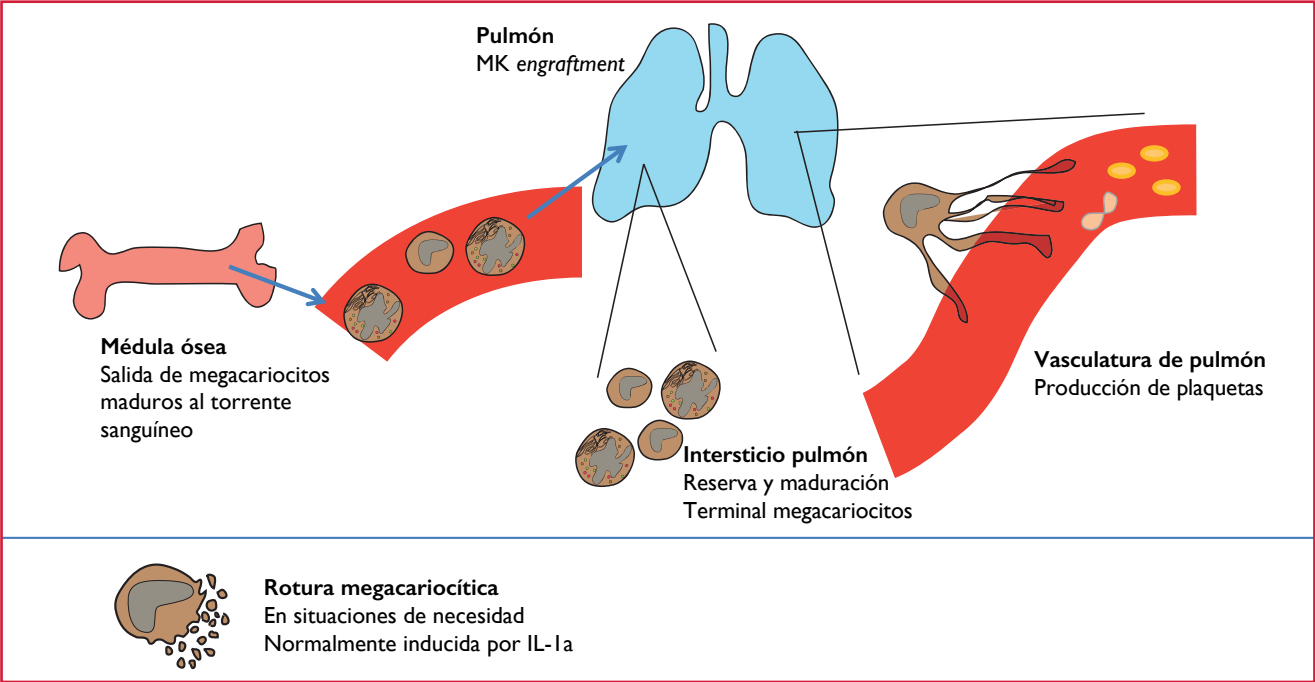


Figura 2. Otros modelos de megacariopoyesis y producción de plaquetas.

Tabla I
Causas de trombocitopenia
Hiperesplenismo Cirrosis, enfermedad hepática alcohólica, trombosis esplácnica
Afectación de la medula ósea que ocasiona descenso de la producción plaquetaria Trombocitopenia aislada Trastornos plaquetarios congénitos Inmune: PTI, fármacos ¹ Puede concurrir con otras citopenias SMD, procesos infiltrativos, HPN, síndromes de insuficiencia medular, tumores sólidos, déficit de nutrientes ² , alcohol, infección, quimioterapia, radiaciones
Destrucción plaquetaria acelerada por anticuerpos PTI, PTI secundaria (fármacos, enfermedades autoinmunes sistémicas ³ , tumores, infecciones, transfusiones), TAI FN
Destrucción plaquetaria no inmune CID, MAT, HPN, hemangioma capilar gigante, grandes aneurismas aórticos, bypass cardiopulmonar
Dilución Transfusión masiva, reposición de fluidos, embarazo

¹Véanse tablas V y VI. ²Ácido fólico, vitamina B12, hierro y cobre. ³LES, AR, SAF, síndrome de Evans (PTI + AHAI).
AHAI: anemia hemolítica autoinmune; AR: artritis reumatoide; CID: coagulación intravascular diseminada; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; LES: lupus eritematoso sistémico; MAT: microangiopatía trombótica; PTI: trombocitopenia inmune; SMD: síndromes mielodisplásicos; TAI FN: trombocitopenia aloinmune fetal y del neonato.

familiares de inmunodeficiencia, nefropatía, sordera y neoplasias hematológicas y/o tumores sólidos asociados, entre otros. Un diagnóstico de trombocitopenia aloinmune fetal y del neonato (TAIFN) puede sospecharse en mujeres embarazadas con una historia de un niño anterior; bien en ella o en sus hermanas (sobrino/sobrino), afectado por hemorragia intracraneal o trombocitopenia durante el periodo neonatal.

La hemorragia cutánea, en forma de petequias o equimosis en pies y tobillos, y en mucosas (orofaringe, epistaxis, etc.) constituye el hallazgo típico de los trastornos de la hemostasia primaria. Estas manifestaciones contrastan con el sangrado diferido en articulaciones o músculos, típico en trastornos de la hemostasia secundaria. El examen físico proporciona pistas sobre la probable etiología de la trombocitopenia. La presencia de esplenomegalia u otros hallazgos sistémicos (por ejemplo, fiebre, ictericia, adenopatía, caquexia) puede hacer sospechar la presencia de un trastorno subyacente. Ciertas TH están acompañadas de hallazgos físicos típicos (trombocitopenias sindrómicas) como se describen en la figura 4.

HEMOGRAMA Y FROTIS EN LA EVALUACIÓN DE LA TROMBOCITOPENIA

En el estudio de la trombocitopenia, la realización de un hemograma y el frotis de sangre periférica son fundamentales. El hemograma es la primera prueba que se ha de realizar y

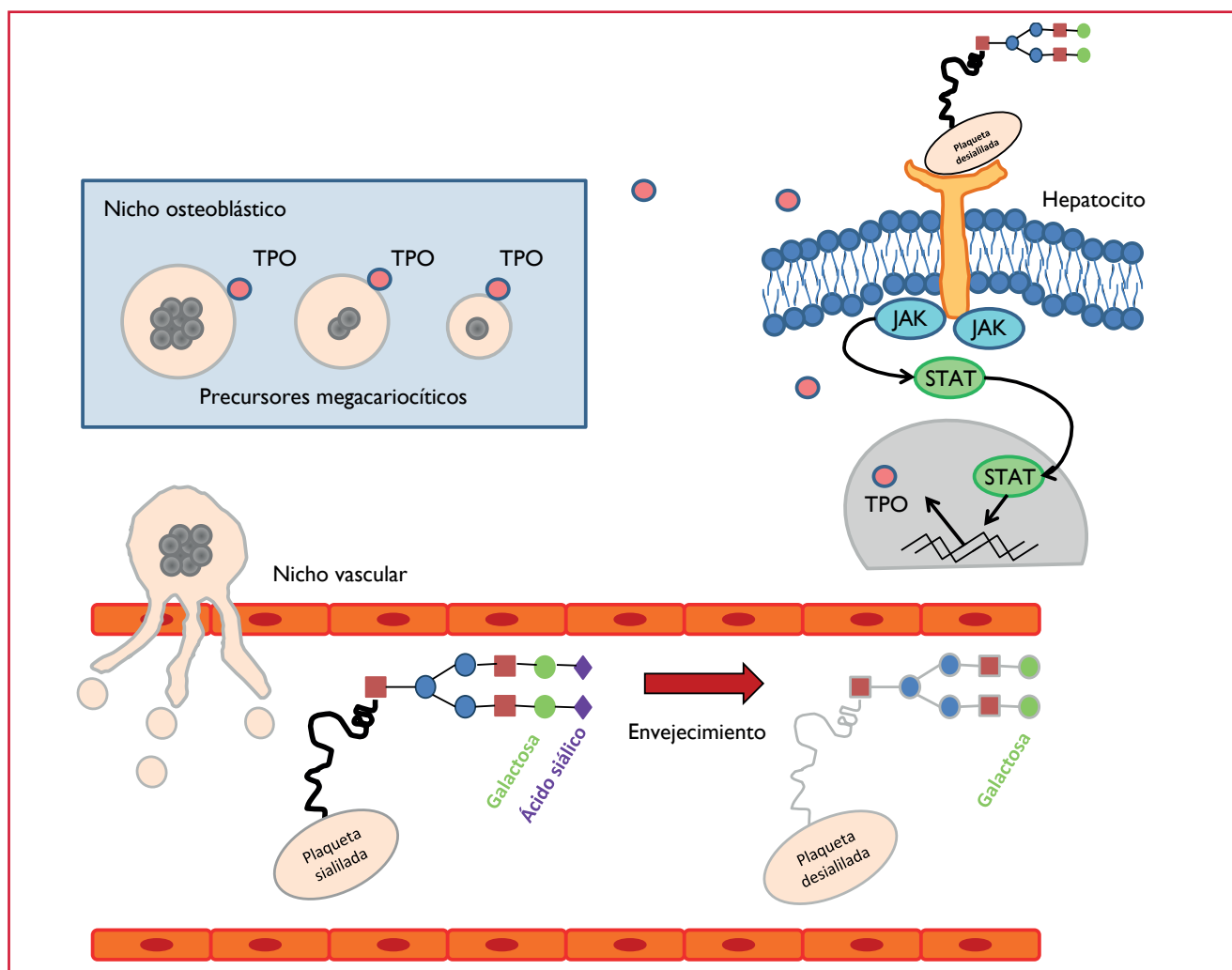


Figura 3. Modelo de regulación de los niveles de TPO y trombopoyesis.

permite la identificación de las alteraciones en otras líneas celulares y del volumen plaquetario medio (VPM). El VPM puede ser útil para diferenciar una TH (mayor tamaño) de una púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). El frotis de sangre periférica permite confirmar la trombocitopenia (satelitismo plaquetario o la pseudotrombocitopenia por ácido etilendiaminotetraacético, EDTA). Además, la inspección de las otras series facilita el despistaje de otras causas, tales como los procesos microangiopáticos u otras hemopatías malignas (Tabla II).

PLAQUETAS RETICULADAS

Las plaquetas reticuladas son las formas más jóvenes (inmaduras) de las plaquetas circulantes. Son de mayor tamaño que las plaquetas senescentes, contienen ácido ribonucleico (ARN) residual que les confiere una morfología reticulada y son meta-

bólicamente más activas al expresar más cantidad de glicoproteínas (GP) Ib y IIb/IIIa. La fracción de plaquetas inmaduras (IPF) se correlaciona directamente con la actividad megacariocítica y podría ser equivalente al recuento de reticulocitos en el estudio de la anemia. El IPF puede ser medido por los autoanalizadores modernos. Aunque son escasos los trabajos que se han centrado en evaluar el papel del IPF en diferenciar una trombocitopenia de origen central (IPF bajo) o de origen periférico (IPF alto), se sugiere que la determinación del IPF puede ser de ayuda.

EXAMEN MORFOLÓGICO DE LA MÉDULA ÓSEA EN LA TROMBOCITOPENIA

La historia clínica junto con el hemograma y frotis van a determinar la conveniencia o no de realizar un medulograma y/o

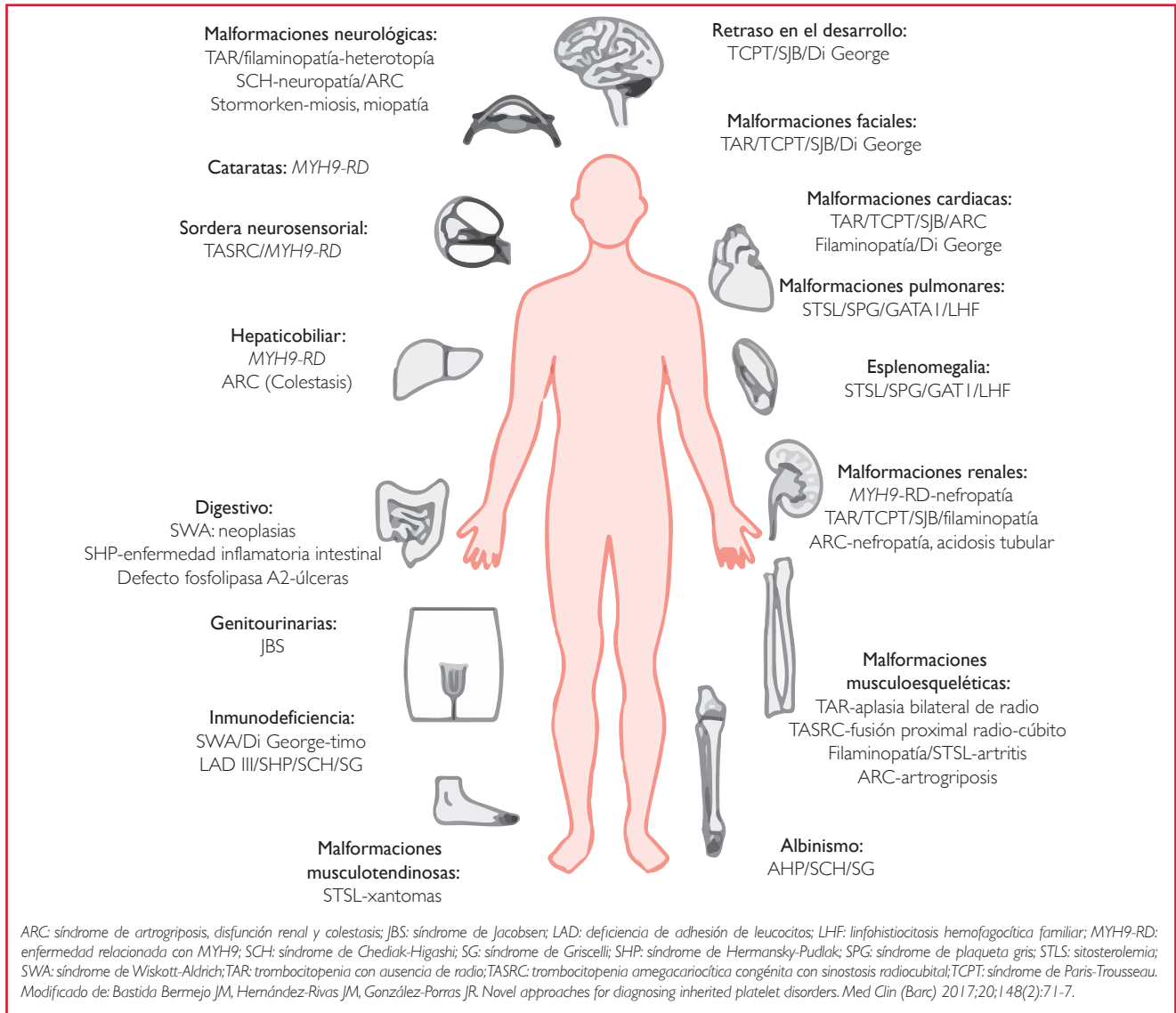


Figura 4. Principales manifestaciones clínicas y hallazgos patológicos en la exploración física asociadas a los TPC.

biopsia de médula ósea en pacientes con trombocitopenia. En la mayoría de los casos este estudio no será necesario. Así, por ejemplo, ante una presentación típica de PTI no se requiere una exploración de médula ósea. Sin embargo, se recomienda estudio de médula ósea en determinadas situaciones: a) citopenias adicionales; b) blastos en frotis; c) adenopatías y/o linfadenopatías; d) PTI y > de 60 años, respuesta subóptima al tratamiento o antes de esplenectomía.

Trombocitopenia inmune

Enfermedad autoinmune caracterizada por un descenso en la cifra de plaquetas ($< 100 \times 10^9/l$) y una tendencia al sangrado,

especialmente en piel y mucosas. Se estima que la incidencia anual de PTI en adultos es de 1,6-3,9 casos por 100.000 al año. La prevalencia de la enfermedad es mayor en varones, pero en adultos jóvenes existe una mayor predilección por mujeres. Aproximadamente, el 20 % de los casos de PTI son secundarios a un proceso subyacente. Los adultos generalmente presentan un curso crónico, mientras que en los niños la enfermedad es más frecuentemente aguda. Estudios epidemiológicos recientes sugieren un aumento de la mortalidad en pacientes afectados con PTI, en especial en las formas más graves (5). Las dos causas principales de muerte en PTI son la hemorragia y, en proporciones similares o incluso mayores, la infección, debida a la inmunosupresión prolongada.

Tabla II
Trombocitopenias que cursan con alteraciones en el frotis

Tipo de alteración en el frotis	Sospecha clínica
Macroovalitos e hipersegmentación de polimorfonucleares	Anemia perniciosa
Esquistocitos	Microangiopatía trombótica, CID, valvulopatías o prótesis vasculares
Dacriocitos	Mielofibrosis, mieloptisis
Reacción leucoeritroblástica	Infiltración medular (neoplasia, TBC, sarcoidosis), mielofibrosis
Cuerpos de Döhle, anomalía de May-Hegglin	Enfermedad relacionada con MYH9
Plaquetas agranulares de aspecto típicamente grises	Síndrome de plaquetas grises
Estomatocitos	Sitosterolemia
Granulación tóxica, vacuolización de neutrófilos, desviación izquierda	Sepsis
Células de aspecto blástico	Leucemia aguda
Mononucleares atípicos	Infecciones víricas
Anomalía de Pelger-Huët	SMD
Parásitos palúdicos	Paludismo
Clumping de microesferocitos o aglutinación	Síndrome de Evans
CID: coagulación intravascular diseminada; SMD: síndromes mielodisplásicos; TBC: tuberculosis.	

Varios estudios epidemiológicos indican un aumento del riesgo de trombosis venosa, no arterial, en pacientes con PTI. Un estudio epidemiológico sugiere un aumento en la incidencia de cáncer.

Aunque se ha avanzado en el entendimiento de la PTI en los últimos años, el mecanismo fisiopatológico no es del todo conocido. En la PTI primaria la trombocitopenia parece ser el resultado de una desregulación de la respuesta inmune que incluiría: a) presencia de anticuerpos (Ac) antiplaquetarios (70 % de los casos); b) destrucción plaquetaria mediada por linfocitos T, y c) alteraciones en la megacariopoyesis. Cada uno de estos mecanismos puede estar presente en cada paciente con PTI de manera variable.

La presencia de Ac-antiplaquetas es el resultado de un incremento de linfocitos B de memoria con cambio de isotipo, así como de células B con un fenotipo atípico. Además, una respuesta anormal de los linfocitos T, foliculares esplénicos, estimularía la proliferación y diferenciación de las células B autorreactivas. Cualquier glicoproteína de superficie plaquetaria puede ser diana de estos anticuerpos, pero los más frecuentemente descritos son frente a GPIIb/IIIa y GPIb/IX. Se sugiere que la PTI con anticuerpos frente a GPIIb/IIIa, comparado con anti-GPIb/IX, tiene un mejor curso clínico y mayor tasa de respuestas al tratamiento con esteroides o inmunoglobulinas (IGIV). Así, los hallazgos recientes demuestran que los anti-GPIIb/IIIa desencadenan la desialilación de las plaquetas y promueven su aclaramiento por el hígado (vía AMR) (6) (Figura 5). Esto explicaría

la peor respuesta, por ejemplo, de la esplenectomía. En este sentido, se han comunicado casos de PTI crónica refractaria con auto-Ac anti-GPIb/IX que fueron tratados con éxito con fosfato de osetamivir; un inhibidor de la neuroaminidasa, utilizado para tratar la infección de la gripe, que normalizaría la expresión de los ácidos siálicos.

En pacientes sin Ac antiplaquetarios, las plaquetas podrían ser destruidas por linfocitos T (CD8+) autorreactivos que ejercerían un efecto citotóxico directo en las plaquetas e incluso en la megacariopoyesis. Se sugiere una disminución en el número y/o función de los linfocitos T reguladores, responsables de inhibir respuestas autorreactivas y una alteración del patrón Th1/Th2 de linfocitos T colaboradores, que explicarían la pérdida de tolerancia inmune (7).

Por último, la megacariopoyesis de los pacientes con PTI no es normal. Existe un aumento de la apoptosis, mediado por auto-Ac y/o células T que ocasionan una producción plaquetaria ineficaz. Además, los niveles inapropiados de TPO, contribuyen a la producción insuficiente de plaquetas.

Un Consenso Internacional (8), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (9) y la Sociedad Americana de Hematología (ASH) (10) publicaron entre 2010 y 2011 guías para el diagnóstico y manejo de la PTI. El diagnóstico de PTI continúa siendo de exclusión y la respuesta al tratamiento es un parámetro de confirmación. El examen físico de la PTI habitualmente es normal y únicamente se suelen constatar lesiones hemorrágicas secundarias a la trombocitopenia.

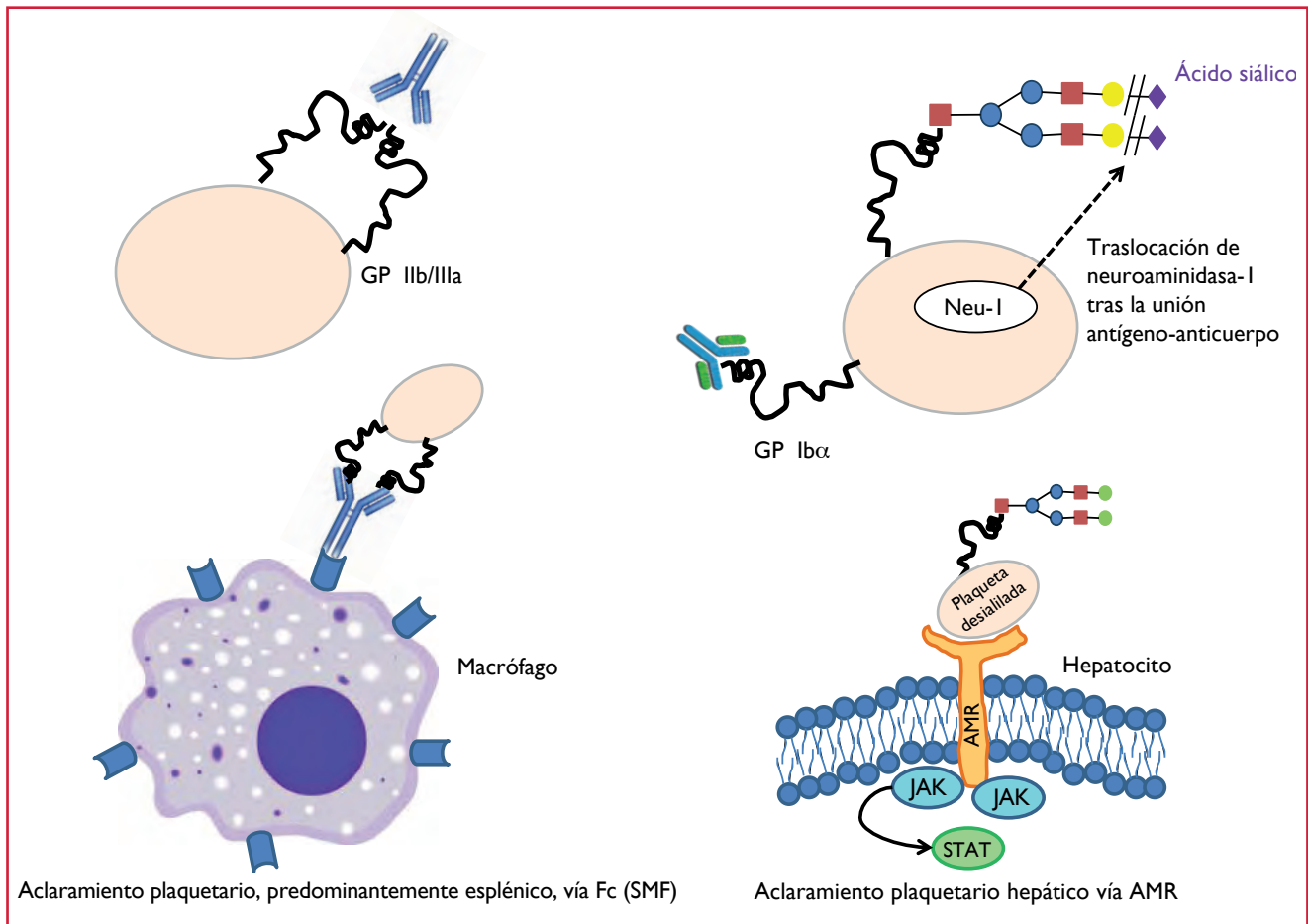


Figura 5. Aclaramiento plaquetario en PTI según la especificidad del autoanticuerpo.

La manifestación clínica más temida es la hemorragia cerebral que aparece en 1,8 % de los pacientes adultos (en niños la frecuencia de hemorragia cerebral es menor, < 1 %). La hemorragia visceral ocurre en, aproximadamente, el 5 % de los casos. La evaluación inicial incluye el descarte de otras causas de trombocitopenia (Tabla I). Ante la sospecha de PTI se recomienda una historia clínica rigurosa, hemograma (VCM, IPF), frotis de sangre periférica y una pequeña batería de pruebas complementarias que incluyen Coombs directo, bioquímica general, proteinograma e inmunoglobulinas, TP, TTPa, serologías para VIH, VHB y VHC y test de aliento de *Helicobacter pylori*. La PTI cursa sin alteraciones cuantitativas o cualitativas en los eritrocitos o leucocitos. No obstante, puede encontrarse anemia y ferropenia en proporción a la cantidad y duración de la hemorragia. El VPM puede ser normal o ligeramente aumentado, pero sin llegar a los valores que se encuentran en las macrotrombocitopenias hereditarias. El IPF suele estar aumentado. En el frotis se observan plaquetas de tamaño normal o aumentado; la presencia de hallazgos patológicos en otras series debe hacer sospechar un diagnóstico alternativo (Tabla II).

La determinación de anticuerpos antiplaquetarios específicos tiene baja sensibilidad (49-66 %) y pueden ser positivos en trombocitopenias no inmunes. Por tanto, son de escasa utilidad.

La decisión de iniciar el tratamiento se basa fundamentalmente en la presencia de manifestaciones hemorrágicas de la enfermedad y/o en el hallazgo de una cifra de plaquetas inferior a $20 \times 10^9/l$ - $30 \times 10^9/l$ (9). No obstante, la decisión de iniciar tratamiento debe ser siempre individualizada. Los glucocorticoides son el tratamiento estándar de primera línea en los pacientes con PTI. Aproximadamente, dos tercios de los pacientes responden y la mayoría de las respuestas suceden en 2-5 días. La prednisona a dosis de 1 mg/kg/día durante 1-2 semanas ha sido el tratamiento más utilizado. Posteriormente, tras alcanzarse una respuesta, se debe iniciar el descenso gradual de la dosis de prednisona hasta su supresión en un plazo ideal de 4 semanas. Debe evitarse un tratamiento prolongado para prevenir los efectos adversos típicos de la prednisona. Solo un 10 % de los pacientes tienen respuestas mantenidas a la prednisona. Las altas dosis de dexametasona (40 mg/día durante 4 días sin "taper") han demostrado ser una buena

alternativa a la prednisona. Un reciente metaanálisis de 5 ensayos clínicos aleatorizados que comparan de 1 a 3 pulsos de dexametasona (40 mg/día durante 4 días) frente a prednisona (1 mg/kg/día durante 2-4 semanas y descenso gradual) comprueba que si bien no hay diferencias en la tasa de respuesta a 6 meses sí que se consigue con la dexametasona una respuesta plaquetaria más rápida, menor número de complicaciones hemorrágicas durante los primeros 10 días de tratamiento y menor tasa de efectos adversos relacionados con el tratamiento. Por ello, la dexametasona es una opción válida y preferida por varios grupos como tratamiento de primera línea de la PTI. Las IGIV se utilizan en combinación con los glucocorticoides en primera línea terapéutica para pacientes con hemorragia activa grave en los que se requiere un cese rápido de la hemorragia. La guía española recomienda 1 g/kg/día durante 2 días.

Durante décadas la esplenectomía ha sido recomendada, también por la guía ASH en 2011, como el tratamiento de segunda línea en PTI, siempre a partir del año desde el diagnóstico. La tasa de respuesta a la esplenectomía es alta (80-90 %) y duradera, a 5 años más del 60-70 % de los pacientes mantienen la respuesta. No obstante, existe un claro retroceso en su utilización en los últimos años. La esplenectomía aumenta el riesgo de infección (de 5 a 30 veces en los primeros 90 días) y de trombosis (hasta 16 %). Además, existen complicaciones posoperatorias inmediatas hemorrágicas que aumentan la comorbilidad (11). La esplenectomía preferiblemente ha de realizarse por vía laparoscópica (mortalidad 0,1 %) y requiere vacunación para gérmenes encapsulados, al menos 2 semanas antes del procedimiento, y profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa posoperatoria. Aunque, clásicamente, la esplenectomía se ha realizado con trombocitopenias importantes, debe llevarse a cabo con recuentos plaquetarios superiores a $50 \times 10^9/l$. Para ello, si es necesario, puede plantearse el uso de IGIV (1 semana antes) o, preferiblemente, agonistas del receptor de la trombopoietina (ARTPO) 2 semanas antes. La llegada de los ARTPO ha supuesto un cambio en el paradigma terapéutico. Romiplostim (1 µg/kg-10 µg/kg, administrado una vez por semana, vía subcutánea) y trombopag (50 mg-75 mg/día, vía oral) están aprobados para el tratamiento de pacientes con PTI crónica refractarios a otros tratamientos (como corticosteroides o IGIV). Los estudios de práctica clínica con ARTPO van en la misma línea que los ensayos aleatorizados. De manera interesante, una proporción de pacientes (en torno al 30 %) mantienen la respuesta plaquetaria tras la suspensión del tratamiento con ARTPO (12). No se conocen los factores predictores de este fenómeno, pero se especula que el éxito de la suspensión eficaz del ARTPO es más probable en pacientes que mantienen una respuesta completa duradera. Curiosamente, cuando uno de los ARTPO no funciona o aparece un efecto adverso, es factible el cambio a otro ARTPO (13).

El rituximab, que no tiene indicación aprobada en PTI, ha sido evaluado en segunda línea como alternativa a la esplenectomía. La tasa de respuesta, a dosis de 375 mg/m²/semana x 4 dosis está en el 40-60 %. Desafortunadamente, las tasas de respuesta a largo plazo (20 % a los 5 años) con rituximab son inferiores a la conseguida con la esplenectomía o los ARTPO. No se dispone de datos de seguimiento a largo plazo con rituximab.

A partir de aquí, no existe un tratamiento claramente definido, se han utilizado diferentes agentes farmacológicos con respuestas muy variables en un número muy limitado de pacientes incluyendo azatioprina (1-2 mg/kg/día, máximo 150), ciclofosfamida (1-2 mg/kg/día, al menos durante 16 semanas), ciclosporina A (5 mg/kg/día x 6 días y luego 2,5-3 mg/kg/día para mantener unos niveles en sangre entre 100-200 ng/ml), danazol (200 mg cada 2-4 veces día), dapsona (75-100 mg/día), mofetil micofenolato (1.000 mg/12 horas durante al menos 3-4 semanas), vincristina (1 mg/m² x 4 semanas), vinblastina (0,1 mg/kg/semana x 6 semanas). Recientemente, pacientes multirrefractarios respondieron a la combinación de un ARTPO (a dosis altas) e inmunosupresor.

El manejo de la PTI en el embarazo y en el niño se resume en las tablas III y IV.

TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR FÁRMACOS

Los fármacos pueden producir trombocitopenia por diferentes mecanismos; en la de tipo inmune la causa más frecuente son los fármacos.

Trombocitopenia inmune inducida por fármacos

Es una entidad infraestimada, debido a que en muchas ocasiones no se realiza un hemograma que objetive la trombocitopenia o bien la trombocitopenia es atribuida a otra causa. El listado de fármacos que producen trombocitopenia inmune es amplio y creciente (www.ouhcs.edu/platelets) (Tabla V).

La trombocitopenia inmune secundaria a fármacos se produce por un aceleramiento de la destrucción plaquetaria (más raro, megacariocítica) mediado por anticuerpos reactivos a plaquetas dependientes de fármacos. Aunque la patogenia es controvertida y no del todo conocida, se han aplicado diversos mecanismos patogénicos (Tabla VI). La quinina es el fármaco más ampliamente estudiado en la trombocitopenia inmune secundaria a fármacos.

El descenso en el nivel de plaquetas suele aparecer en 1 a 2 semanas tras la exposición al fármaco, o más agudo (en horas) si hubo exposición previa o en el caso de los in-

Tabla III
Características generales de la PTI en el embarazo y su manejo

La PTI es más frecuente en el embarazo (1-10 casos por 10.000 embarazos) que en la población general
Puede aparecer en cualquier trimestre del embarazo
Grado de trombocitopenia variable, tiende a permanecer estable durante el embarazo
El 30 % necesitarán tratamiento
Indicaciones de tratamiento: (sangrado y/o cifra de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/l$)
Debe evitarse la obtención de sangre del cuero cabelludo o cordocentesis para recuento de la cifra de plaquetas en el feto
Primera línea: prednisona ¹ (primer y segundo trimestre) o IGIV ² (tercer trimestre o hemorragia aguda grave)
Segunda línea: combinación IGIV + prednisona
Líneas posteriores: azatioprina, ARTPO ³ , esplenectomía ⁴
Cifra de plaquetas óptima para el parto: $50 \times 10^9/l$
Cifra de plaquetas óptima en caso de cesárea o anestesia epidural: $80 \times 10^9/l$
Parto vaginal o cesárea según indicación obstétrica (evitar partos instrumentados)
La trombocitopenia neonatal con recuentos plaquetarios inferiores a $< 50 \times 10^9/l$ debido a PTI materna oscila entre un 8-30 %
La trombocitopenia en el feto es máxima a las 48 horas y se resuelve a los 7 días. Si hay clínica hemorrágica o cifra de plaquetas $< 20 \times 10^9/l$, administrar IGIV (1 g/kg en dosis única). Posibilidad de plaquetas en hemorragia grave
¹ 20-30 mg/día y descenso posterior para conseguir la dosis mínima eficaz. ² 1 g/kg/día durante 2 días. ³ Existen varios casos comunicados del uso de romiplostim durante el embarazo y además un estudio piloto de 60 embarazos tratados con ambos ARTPO y resultados muy prometedores. ⁴ A partir del segundo trimestre en caso de refractariedad sintomática grave.
ARTPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; IGIV: inmunoglobulina intravenosa; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática.

hibidores de la GPIIb/IIIa. La trombocitopenia con frecuencia es grave (nadir plaquetario $< 20 \times 10^9/l$) y las manifestaciones hemorrágicas muy variables y potencialmente graves.

El diagnóstico de la trombocitopenia inmune inducida por fármacos se establece de forma empírica y requiere un alto grado de sospecha, según la relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición de la trombocitopenia, resolución de la trombocitopenia tras la retirada del fármaco y su recurrencia tras la reexposición a él. La citometría de flujo es la técnica más usada para la detección de anticuerpos antiplaquetarios farmacodependientes. Generalmente, estas pruebas no son necesarias cuando el fármaco sospechoso tiene un papel bien establecido en la trombocitopenia. Sin embargo, estos test pueden ser útiles cuando el diagnóstico no está claro o existe la sospecha de varios fármacos implicados. Las muestras de sangre para las pruebas de laboratorio de trombocitopenia inmune inducida por fármacos deben ser recogidas durante el episodio agudo. Estas pruebas deben realizarse en laboratorios de referencia y el resultado suele estar disponible en días, cuando, probablemente, ya se ha retirado el fármaco. No se debe esperar a los resultados de los test para la retirada del fármaco, si clínicamente es necesario. Un resultado negativo no elimina la posibilidad de trombocitopenia inmune secundaria a fármaco. Recientemente, la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) ha desarrollado un documento para mejorar la estandarización en la detección de anticuerpos antiplaquetarios

farmacodependiente (quinina, vancomicina, sulfametoxazol/trimetoprim y piperacilina/tazobactam) (14).

La medida terapéutica más importante es suspender inmediatamente el fármaco. Los recuentos de plaquetas típicamente comienzan a recuperarse en las primeras 24-48 horas, con recuperación total, en la mayoría de los pacientes, a los 5-7 días. Las transfusiones de plaquetas pueden ser necesarias en caso de trombocitopenia grave y sangrado. Otras medidas farmacológicas, incluyendo dosis altas de IGIV y un curso breve de corticosteroides, pueden ser razonables. En los pacientes con un diagnóstico confirmado debe aconsejarse para evitar futuras exposiciones al fármaco.

TROMBOCITOPENIA EN EL EMBARAZO

Existe una disminución fisiológica del recuento plaquetario durante el embarazo, más pronunciado en el tercer trimestre. Aunque el 6-15 % de las gestantes presentarán trombocitopenia ($< 150 \times 10^9/l$), solo un 1 % manifestarán niveles plaquetarios inferiores a $100 \times 10^9/l$. Una trombocitopenia leve ($100 \times 10^9/l$ - $149 \times 10^9/l$) y aislada (sin otras alteraciones en el hemograma) es común durante el embarazo y no tiene significación clínica. Sin embargo, los recuentos plaquetarios más bajos requieren una evaluación adicional. La causa más frecuente es la trombocitopenia gestacional (TG) (70 %).

Tabla IV
Características generales y manejo de la PTI en niños

Al igual que en adultos, es de etiología desconocida, pero en niños es común un antecedente de infección viral (60 %) o de proceso inmunológico, incluyendo vacunas (común en la vacuna frente a rubeola-sarampión-parotiditis)

Incidencia: 5 casos por 100.000 niños < 15 años
Pico de incidencia entre 2-4 años (50 % de los casos)
Ligero predominio en varones (1,7:1)

Grado de trombocitopenia variable

Clínica hemorrágica (60 %) según grado de trombocitopenia y contexto clínico
Hemorragia cerebral en 0,5 %, menos frecuente que en adultos

Diagnóstico diferencial:

- Presencias de síntomas y signos sistémicos, generalmente ausentes en PTI, pueden indicar inmunodeficiencia, autoinmunidad, cáncer o infección
- Anemia hemolítica acompañante: AHAI (inmune), MAT o insuficiencia medular
- Sangrado mayor al esperado por su nivel de plaquetas: coagulopatía congénita
- Trombocitopenia de larga duración sin documentación de una cifra normal de plaquetas en el pasado, antecedentes familiares de trombocitopenia, manifestaciones sindrómicas (Figura 4): trombocitopenias hereditarias

Tratamiento en caso de hemorragia activa significativa, factores de riesgo hemorrágico o un recuento de plaquetas $\leq 20 \times 10^9/l$

Es factible la actitud de “esperar y ver”, sin necesidad de tratamiento, en casos de sangrado cutáneo exclusivo, recuento plaquetario superior a $10 \times 10^9/l$ y ausencia de factores de riesgo

Tratamiento de primera línea (respuestas del 75-90 %):

- Sangrado activo y recuento plaquetario $< 20-30 \times 10^9/l$: IGIV¹ (0,8-1 g/kg) (asociar prednisona si no cede la hemorragia a las 24 h)
- Hemorragia cutaneomucosa: prednisona (4 mg/kg/día durante 4 días, 2 mg/kg/día durante 3 días y luego suspender)
- Hemorragia con riesgo vital: metilprednisolona iv (10 mg/kg), IGIV (400 mg/kg) y plaquetas (1 unidad/5-10 kg)²

Tratamiento de segunda línea:³⁻⁴

- Otro tratamiento de primera línea⁵ o tratamiento de primera línea en combinación:
 - IGIV periódicas cada 2-4 semanas durante 6 meses
 - Metilprednisolona, 30 mg/kg/día, durante 3 días, en perfusión iv de 2 horas
 - Dexametasona vo: 0,6 mg/kg/día en una dosis (máximo de 40 mg), durante 4 días cada mes
 - Inmunoglobulina anti-D iv: indicada en pacientes Rh+, a dosis de 50-75 g/kg en dosis única, perfundida en 1 hora

Tratamiento de tercera línea y posteriores

- Esplenectomía⁶, rituximab⁷, ARTPO⁸ y otros⁹

¹Si a las 24 horas persiste el sangrado activo se añaden corticoides y/o segunda dosis de IGIV. ²Si no hay respuesta, puede repetirse nueva dosis de IGIV. Si refractariedad sintomática, puede plantearse esplenectomía urgente. ³La PTI tiende a la remisión espontánea o con una primera línea de tratamiento. Solo un 20 %, aproximadamente, tendrán una PTI crónica (mayor riesgo a más edad, ausencia de antecedentes de infección o vacunación, trombocitopenia no grave al diagnóstico) o necesidad de tratamientos de segunda línea. ⁴Evaluar otras causas de trombocitopenia, incluyendo análisis de médula ósea. ⁵Por ejemplo, si se usó prednisona cambiar a inmunoglobulinas. ⁶Puede ser una opción en un número limitado de pacientes con necesidad de tratamiento que han fracasado a varias líneas previas. A partir del año del diagnóstico y evitar en niños menores de 5 años. ⁷Su uso está avalado por ensayos clínicos no aleatorizados en PTI persistente/crónica. Dosis de 375 mg/m²/semana durante 4 semanas. Respuestas iniciales en torno al 40-50 %, cayendo al 25 % a los 24 meses. ⁸Eltrombopag está aprobado para su uso en pacientes con PTI crónica de más de 1 año de edad. Para la población pediátrica de 1 a 5 años la dosis de eltrombopag es 25 mg/día y de 50 mg/día a partir de 6 años. Eltrombopag consigue una tasa de respuesta inicial del 40 % ($> 50 \times 10^9/l$ durante 6 de las 8 semanas). La mayoría de los efectos adversos fueron leves-moderados. Dos pacientes desarrollaron cataratas, por ello es necesaria una evaluación oftalmológica previa. Los resultados de los ensayos clínicos con romiplostim (no aprobado aún en población pediátrica) muestran resultados “comparables” a eltrombopag. ⁹Experiencia anecdótica con mometil micofenolato, azatioprina, mercaptopurina, danazol, ciclosporina y ciclofosfamida.

AHAI: anemia hemolítica autoinmune; ARTPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; IGIV: inmunoglobulina intravenosa; MAT: microangiopatía trombótica; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática.

Tabla V
Selección de medicamentos considerados como posibles causas de trombocitopenia inducida por fármacos (estudio de anticuerpos positivos)

Abciximab	Ciclosporina	Loracarbef	Protamina
Acetaminofeno	Difenidramina	Lorazepam	Quetiaprina
Amiodarona	Dobutamina	Losartan	Quinidina
Amitriptilina	Doxiciclina	Metilprednisolona	Quinina
Amoxicilina	Eptifibatida	Metronidazol	Ranitidina
Ampicilina	Esomeprazol	Nafcillin	Rifampicina
Argatroban	Espirinolactona	Naproxeno	Rifaxim
Aspirina	Etambutol	Nltrofurantoina	Rituximab
Atenolol	Felodipine	Nizatidine	Sertralina
Azaciditidina	Fenobarbital	Olanzapina	Simvastatina
Bumetadina	Fenitoína	Olmesartan	Sulfametoxazol/trimetoprin
Bupropion	Fentanyl	Ondasetron	Sulfisoxazole
Carbamacepina	Fexofenadine	Oxaliplatino	Suramin
Cefradoxil	Furosemida	Oxaprozín	Trazodone
Cefazolina	Haloperidol	Oxcarbazepina	Tirofiban
Cefepime	Hidroxiclороquina	Pantoprazol	Valproico
Cefpodoxime	Ibrutinib	Papaverine	Vancomicina
Ceftazidime	Ibuprofeno	Paroxetina	Verapamilo
Ceftizoxime	Irinotecan	Piperacilina	Voriconazol
Ceftriaxona	Lamotrigine	Piperacilina/tazobactam	Zolmitriptan
Celecoxib	Lansoprazol	Procainamida	
Cefalexin	Leucovorin	Propoxifeno	
Cirprofloxacin	Levofloxacin	Propanolol	
Clindamicina	Lisinopril	Propiltiuracil	

En sombreado los más comunes.

Tabla VI
Mecanismos patogénicos implicados en la trombocitopenia inmune inducida por fármacos

Tipo de mecanismo		Fármacos
Anticuerpos dependientes del fármaco	Los anticuerpos dependientes del fármaco pueden derivar de un <i>pool</i> de anticuerpos "preformados" que aparecen de manera natural y que reaccionan débilmente frente a proteínas autólogas, incluyendo glicoproteínas de superficie plaquetaria. El fármaco puede integrarse en regiones que determinan la complementariedad de estos anticuerpos naturales, creando un <i>parátipo</i> híbrido que aumenta en gran medida la afinidad de unión del anticuerpo frente a antígenos de superficie plaquetaria	Quinina y quinidina
Anticuerpos inducidos por haptenos	Unión del fármaco a glicoproteínas plaquetarias de manera covalente provocando cambios conformacionales en una proteína de superficie y la exposición de un <i>neoepítipo</i> inmunogénico	Penicilina y cefalosporina Quinina y quinidina Sulfonamida

(Continúa en la página siguiente)

Tabla VI

Mecanismos patogénicos implicados en la trombocitopenia inmune inducida por fármacos (continuación)

Anticuerpos dependientes del fármaco frente a sus metabolitos	Los <i>anticuerpos</i> dependientes de fármaco pueden tener especificidad <i>frente</i> a sus <i>metabolitos</i> junto con o en vez del fármaco original	Sulfametoxazol Ibuprofeno Acetaminofeno ¹ Naproxeno ¹
Autoanticuerpos inducidos por el fármaco	El fármaco perturba el sistema inmune generando un síndrome similar a una PTI (<i>síndrome PTI-like</i>) ²	Sales de oro Procainamida L-Dopa Sulfonamida Alemtuzumab Vacuna triple vírica frente a sarampión, paperas y rubeola
Inhibidores del complejo GPIIb/IIIa	El abciximab es un fragmento Fab quimérico (humano-murino) que bloquea la unión de fibrinógeno a la secuencia RGD en GPIIb/IIIa. Anticuerpos preformados de manera natural reconocen secuencias peptídicas murinas incorporadas en el fragmento Fab	Abciximab ³
	Los "fibanes", tirofiban y eptifibatida, son inhibidores competitivos de la GPIIb/IIIa que se unen al sitio de reconocimiento RGD (unión al fibrinógeno). Se especula que el mecanismo de la trombocitopenia es la formación de un neoepítipo sobre GPIIb/IIIa, que se convierte en diana de anticuerpos naturales o anticuerpos inducidos por la exposición previa a la droga	Eptifibatida ³ Tirofiban ³
Supresión en la producción plaquetaria	Ciertos fármacos citotóxicos pueden producir una supresión moderada y específica en la producción plaquetaria por un mecanismo inmune	Oxaliplatino Irinotecan Quinina
Complejos inmunes	La heparina se une al factor plaquetario 4 (FP4) y forma una estructura antigénica. Los anticuerpos se unen al complejo PF4/heparina por su porción Fab y a la superficie plaquetaria y a monocitos por su porción Fc que provoca una activación plaquetaria intensa y liberación de micropartículas procoagulantes. Un mecanismo similar mediado por inmunocomplejos se ha descrito recientemente con protamina y rituximab	Heparina Protamina Rituximab

¹Al reaccionar los anticuerpos frente sus metabolitos y no el fármaco original, los estudios biológicos pueden ser negativos. ²Los autoanticuerpos se unen a las plaquetas incluso en ausencia del fármaco y puede persistir la trombocitopenia tras la retirada del fármaco. El tratamiento clásico frente a la PTI puede ser eficaz en estos casos. ³Pueden producir pseudotrombocitopenia.

PTI: púrpura trombocitopénica idiopática.

La TG puede aparecer en cualquier momento, pero lo más común es que se manifieste en el segundo y tercer trimestre del embarazo, en especial en el momento del parto. Se supone que la TG representa la variación extrema de la disminución fisiológica del recuento de plaquetas que se observa durante el embarazo. No hay un valor mínimo claramente definido del recuento de plaquetas en TG, pero los recuentos plaquetarios inferiores a $70 \times 10^9/l$ deberían plantear la sospecha de un diagnóstico alternativo. Del mismo modo, el hallazgo de una trombocitopenia temprana durante el embarazo es más sugerente de PTI. No existen pruebas confirmatorias de TG y el diagnóstico sigue siendo de exclusión. Para apo-

yar un diagnóstico de TG, las mujeres embarazadas están asintomáticas, no deben tener antecedentes de trombocitopenia (excepto durante un embarazo previo), y la trombocitopenia debe resolverse espontáneamente dentro de 1-2 meses después del parto. Además, el feto/recién nacido (RN) no debe haber sufrido trombocitopenia. Si no hay recuperación en 1-2 meses de la trombocitopenia puede ser apropiado pensar en una PTI o una TH. La TG es una condición benigna que no requiere tratamiento y ningún cambio ni en el manejo prenatal ni en el parto. La TG no responde a esteroides o IGIV cuando se han utilizado para mejorar los niveles plaquetarios con vistas a la realización de anestesia epidural.

TROMBOCITOPENIAS ASOCIADAS A LA TRANSFUSIÓN DE COMPONENTES SANGUÍNEOS

Aloinmunización con destrucción plaquetar inmediata

Se trata de una entidad caracterizada por trombocitopenia de aparición brusca en un paciente sin trombocitopenia previa en las horas siguientes a la transfusión de un componente sanguíneo (CS), generalmente plasma o concentrado de hemáties (CH). La causa es la presencia de anticuerpos antiplaquetarios en el CS transfundido contra antígenos plaquetarios del receptor. Se trata, comúnmente, de donantes multíparas, pacientes transfundidos previamente y pacientes con trombocitopenia autoinmune. Las plaquetas son destruidas por una reacción antígeno-anticuerpo. Los anticuerpos más frecuentemente implicados son HPA-1 y HPA-5. La trombocitopenia suele ser autolimitada y el síndrome hemorrágico variable. En caso de gravedad, será necesaria la transfusión de plaquetas y el tratamiento de la hemorragia. Es fundamental documentar esta entidad y localizar el CS responsable para excluir al donante de futuras donaciones.

Púrpura postransfusional

La púrpura postransfusional (PPT) es una complicación rara y tardía relacionada con la transfusión, que ocurre típicamente en mujeres multíparas. La incidencia varía entre 1:50.000 a 1:100.000 transfusiones. La trombocitopenia es grave y suele ocurrir entre 5 y 10 días después de la transfusión de cualquier CS que contenga antígenos plaquetarios. No se ha descrito con CH lavados. Se debe a la aloinmunización contra antígenos plaquetarios del donante, siendo el anticuerpo anti-HPA-1a el más frecuente involucrado (> 85 %). Se han descrito otros antígenos plaquetarios (HPA-1b, HPA-3a, HPA-3b y HPA-4b) que median la PPT. El mecanismo que podría explicar la PPT es la respuesta amnésica en pacientes previamente inmunizadas, sobre todo multíparas, con la formación de inmunocomplejos que se fijarían a las plaquetas del paciente, aun carentes del antígeno, y serían destruidas por el sistema fagocítico mononuclear (15). Otro mecanismo propuesto incluye el depósito del aloantígeno transfundido a plaquetas autólogas, modificando su especificidad y convirtiéndolos en un objetivo del anticuerpo.

El diagnóstico se basa en la presencia de aloanticuerpos circulantes frente a los antígenos plaquetarios comunes y la ausencia de los antígenos correspondientes en las propias plaquetas del paciente.

La PPT es autolimitada pero, en casos graves, el tratamiento precoz con IGIV (1 gr/kg/día durante 2 días, como primera línea), esteroides y plasmaféresis puede conseguir una buena respuesta. No es recomendable la transfusión de plaquetas, salvo que exista un riesgo vital. Cuando sea necesario, los pacientes negativos con HPA-1a deben ser transfundidos con CS negativos para HPA-1a. En caso de necesidad de transfusión de CH y que no estén disponibles CH negativos para el HPA-1a, puede intentarse el lavado de glóbulos rojos para eliminar contaminantes HPA-1a o un componente sanguíneo autólogo.

TROMBOCITOPENIA NEONATAL

Las causas y la evaluación general de la trombocitopenia neonatal son discutidas en el capítulo 8 de la hemostasia en la práctica clínica.

Trombocitopenia aloinmune del feto y el neonato

La trombocitopenia aloinmune del feto y el neonato (TAIFN) está provocada por el paso transplacentario de aloanticuerpos maternos frente a los antígenos plaquetarios (HPA) fetales heredados del padre que sean diferentes de los maternos. La incidencia de TAIFN es de 1 caso en 1.000-10.000 nacidos vivos (16). Clásicamente, se considera a la TAIFN como la variante plaquetaria de la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) por incompatibilidad Rh. Al contrario que la EHRN, la TAIFN puede ocurrir en el primer embarazo. A diferencia de la PTI neonatal, en la TAIFN el recuento plaquetario en la madre es normal. Es la causa más probable de trombocitopenia en el RN a término completo, aunque puede presentarse también en prematuros (16).

La mayoría de los casos de TAIFN se deben a la incompatibilidad materna frente a HPA-1a (75 % de los casos) (16). Otros antígenos plaquetarios también pueden causar TAIFN, como HPA-5b (el segundo más frecuente en caucásicos), HPA-1b y HPA-15. En población asiática, el sistema HPA-4 es el más frecuentemente implicado en TAIFN.

El diagnóstico de TAIFN requiere la presencia de tres criterios:

1. Trombocitopenia fetal o neonatal.
2. Identificación de antígenos plaquetarios paternos, fetales o neonatales ausentes en la madre.
3. Identificación de anticuerpos frente a antígenos plaquetarios en la madre.

La trombocitopenia es variable, desde leve asintomática hasta una grave con hemorragia intracraneal (HIC), en un RN a término de madre sana y sin alteraciones en la hemostasia.

No obstante, la madre o sus hermanas pueden tener antecedentes de TAI FN. La trombocitopenia típicamente cae en los primeros días tras el parto y comienza a recuperarse en 1-4 semanas, tras el descenso del título de anticuerpos. La HIC es la manifestación más temida y aparece en el 7-26 % de los casos de TAI FN y hasta en el 75 % de los casos ocurren en el periodo prenatal (a partir de la semana 20 de gestación) (17).

Para establecer la incompatibilidad materno-paterna para HPA se requiere estudio fenotípico (ELISA, ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, o fluorescencia) o genotipo (PCR, reacción en cadena de la polimerasa). Cada vez más se prefiere el estudio genotípico (ADN) por la facilidad metodológica, ya que no se necesita procesar plaquetas y puede hacerse en cualquier célula nucleada. Suelen estudiarse los *loci* HPA 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 y 15. Una vez confirmada la incompatibilidad, se procede a la identificación de anticuerpos frente a HPA paternos-fetales desarrollados por la madre mediante, por ejemplo, MAIPA (*Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Platelet Antigen*).

Se acepta mantener, mediante soporte transfusional con plaquetas, una cifra superior a $100 \times 10^9/l$ en caso de HIC. En recién nacidos a término aparentemente sanos y sin riesgo hemorrágico, el umbral para transfundir es una cifra inferior $30 \times 10^9/l$. En nuestro medio no se recomienda el cribado en gestantes que no hayan tenido RN (o fetos) afectados, independientemente del número de gestaciones. Por tanto, el estudio biológico de TAI FN se realiza en caso de que la pa-

ciente o hermanas tengan una historia obstétrica sugerente de TAI FN (por ejemplo, muerte fetal por HIC o trombocitopenia neonatal de etiología indeterminada). Se acepta que el manejo prenatal se basa en el riesgo de hemorragia intracraneal (Tabla VII). Tras el diagnóstico de TAI FN en un hijo, la probabilidad de tener un segundo hijo afecto dependerá del fenotipo paterno. En caso de padre heterocigoto, el fenotipo fetal debe ser estudiado para realizar la correcta planificación. Se sugiere que la gravedad de la TAI FN es mayor en un segundo hijo.

TRASTORNOS PLAQUETARIOS CONGÉNITOS

Los trastornos plaquetarios congénitos (TPC) constituyen un grupo amplio y heterogéneo de trastornos hereditarios y/o congénitos poco frecuentes y con predisposición al sangrado debido a la existencia de un trastorno de la hemostasia primaria y/o en la megacariopoyesis. Se clasifican en trastornos cuantitativos (trombocitopenias hereditarias, TH) o cualitativos/funcionales. Ambos se producen por variantes patogénicas en los genes relacionados con los TPC. En la última década, gracias a los avances en las técnicas moleculares, se han descubierto nuevos genes involucrados en la etiopatogenia de las TH. Existen múltiples clasificaciones en función del VPM, defecto genético subyacente, patrón de herencia, manifestaciones clínicas

Tabla VII
Manejo prenatal de la TAI FN

Riesgo de HIC	Sugerencia
<i>Estándar</i> : antecedente de hijo con TAI FN sin HIC	En la semana 20 de gestación tratamiento con IGIV 2 g/kg/semana o 1 g/kg/semana con prednisona 0,5 mg/kg/día y en la semana 32 cambio a IGIV a 2 g/kg/semana con prednisona 0,5 mg/día Cesárea a la semana 37-38
<i>Alto</i> : antecedente de hijo con TAI FN e HIC en el tercer trimestre-neonatal	IGIV a 1 g/kg/semana desde la semana 12; a la semana 20 de gestación se añade prednisona 0,5 mg/kg/día o se incrementa la dosis de IGIV a 2 g/kg/semana; a la semana 28, todos las pacientes reciben IGIV 2 g/kg/semana y prednisona 0,5 mg/kg/día Cesárea a la semana 37-38
<i>Muy alto</i> : antecedente de TAI FN e HIC en el segundo trimestre	IGIV a 2 g/kg/semana desde la semana 12, prednisona a 0,5 mg/kg/día se añade a la semana 20 Cesárea a la semana 36-37

La cordocentesis seriada para monitorizar el recuento plaquetario y la transfusión de plaquetas intraútero en embarazos complicados con TAI FN se ha abandonado por el desequilibrio entre riesgo/beneficio. Es obligada una monitorización estrecha por ultrasonidos para descartar HIC a intervalos de 4-6 semanas desde la semana 16-20 de gestación hasta el parto.

HIC: hemorragia intracraneal; IGIV: inmunoglobulina intravenosa; TAI FN: trombocitopenia aloinmune fetal y del neonato.

o alteración fisiopatológica a nivel de la megacariopoyesis y de la estructura plaquetaria. En las tablas VIII-X se resumen las principales características clínicas, biológicas y moleculares de las TH.

En el momento actual, la utilización de las técnicas de secuenciación masiva de alto rendimiento (*high-throughput sequencing* o HTS) ha revolucionado el diagnóstico de las TH, ya que se ha incorporado al algoritmo diagnóstico establecido por la ISTH que se basa en 3 fases. En primer lugar se realizan pruebas básicas de laboratorio como un frotis de sangre periférica, un estudio básico de coagulación y un estudio inicial mediante agregometría y citometría de flujo (CMF). Si no se identifica el problema sub-

yacente, se amplía el número de agonistas para la agregometría y de anticuerpos para la CMF, así como pruebas más complejas como la retracción del coágulo, la medición del metabolito estable del tromboxano en suero (TxB_2), el estudio del contenido granular (HPLC, ELISA, etc.) y la microscopía electrónica. El último paso incluye los estudios bioquímicos y los estudios de genética molecular que incluyen la utilización de HTS mediante paneles de genes o el análisis del exoma completo. En la actualidad, los buenos resultados obtenidos mediante la aplicación de paneles de genes en los TPC por diferentes grupos de trabajo, así como la elevada sensibilidad para detectar las variantes genéticas,

Tabla VIII
Trombocitopenias hereditarias con trombocitopenias como única manifestación

Enfermedad	Gen (locus)	Herencia	Grado de TP	VPM	Características clínico-biológicas
Síndrome de Bernard Soulier	<i>GP1BA</i> (17p13) <i>GP1BB</i> (22q11) <i>GP9</i> (3q21)	AD AR	+ ++/+++	↑	Monoalélico (AD): TP. Bialélico (AR): hemorragia moderado/grave. Alteración LTA a ristocetina. Defecto de GP del complejo GPIb-IX-V por CMF
EvW de tipo plaquetario	<i>GP1BA</i> (17p13)	AD	+ /+++	↑	Diagnóstico diferencial con EvW-2B. LTA a ristocetina potenciada. FvW:RCo/FvW:Ag disminuido. Aumento afinidad de GPIb α por FvW. Seis mutaciones missense descritas que afectan a la región "beta-hairpin-loop"
<i>ACTN1</i> -RT	<i>ACTN1</i> (14q24)	AD	+	↑	Poco riesgo hemorrágico. Las mutaciones afectan al dominio de unión con la actina y al dominio <i>calmodulina-like</i> alterando el ensamblaje del citoesqueleto y la transducción de señales
<i>ITGA2B</i> / <i>ITGB3</i> RT	<i>ITGA2B</i> / <i>ITGB3</i> (14q24)	AD	+ /++	↑	Alteración citoesqueleto
<i>TUBB1</i> -RT	<i>TUBB1</i> (20q13)	AD	+	↑	Alteración citoesqueleto
<i>CYCS</i> -RT (THC4)	<i>CYCS</i> (7p15)	AD	+	↑	Se favorece apoptosis
<i>PRKACG</i> -RT	<i>PRKACG</i> (9q21)	AR	+++	↑	Hemorragia grave
<i>GFI1B</i> -RT	<i>GFI1B</i> (9q34)	AD	+ /++	↑	Macrocitosis en serie roja, mielofibrosis leve. Laboratorio: alteración gránulos α por LTA y CMF
<i>SLFN14</i> -RT	<i>SLFN14</i> (17q12)	AD	+ /++	↑	Hemorragia moderada-grave. Laboratorio: alteración gránulos densos por LTA y CMF
<i>FLII</i> -RT	<i>FLII</i> (11q24)	AR	++	↑	Hemorragia grave. Laboratorio: alteración gránulos α por LTA y CMF
<i>FYB</i> -RT	<i>FYB</i> (5p13)	AR	++/+++	↓	Alteración maduración de MK

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; CMF: citometría de flujo; EvW: enfermedad de von Willebrand; LTA: light transmission aggregometry o agregación plaquetaria; ME: microscopía electrónica; MO: médula ósea; MK: megacariopoyesis; RT: related thrombocytopenia (trombocitopenia relacionada); THC4: trombocitopenia de tipo 4; TP: trombocitopenia; VPM: volumen/tamaño plaquetario; +: $p > 100 \times 10^9/l$; ++: $p = 50-100 \times 10^9/l$; +++: $p < 50 \times 10^9/l$.

Tabla IX
Trombocitopenias hereditarias que se asocian a otros defectos congénitos

Enfermedad	Gen (locus)	Herencia	Grado de TP	VPM	Características clínico-biológicas
Síndrome de Wiskott-Aldrich	WAS (Xp11)	Lig X	+++	↓	Inmunodeficiencia grave, eczema. Riesgo de malignidad y enfermedades autoinmunes. Disminución o ausencia de expresión de WASp. Correlación genotipo-fenotipo. Forma leve (TP ligada a X): TP intermitente, inmunodeficiencia leve, eczema transitorio o solo TP
TCPT / SJB	FLII (11q23)	AD	+++	↑	Retraso crecimiento, retraso mental, malformaciones faciales, cardíacas, digestivas, renales y neurológicas. Alteración en la maduración de la MK. Laboratorio: alteración gránulos α por LTA
TAR	RBM8A (1q21)	AR	+++	N	TP neonatal que puede mejorar con la edad. Aplasia/hipoplasia bilateral de radio. Otras malformaciones óseas, renales, cardíacas y neurológicas. Intolerancia a la leche de vaca. Estudio de MO: MK disminuida
TASRU	HOXA11 (7p15)	AD / AR	+++	N	Sinostosis radio-ulnar bilateral. Otras malformaciones esqueléticas, sordera. Estudio MO: reducción/ausencia de MK
	MECOM (3p26)	De novo	--	--	
GATA1-RD	GATA1 (Xp11)	Lig X	+++	↑	TP lig a X con talasemia/TP lig a X con anemia diseritropoyética. Anemia hemolítica asociada a β-talasemia, esplenomegalia, anemia diseritropoyética. Porfiria congénita. LTA patológica con ristocetina y colágeno. Descenso de gránulos α
Síndrome Di George	TBX1 (22q11)	AD (10-20 %)	++	↑	Síndrome velocardiofacial: malformaciones cardíacas, faciales, paladar; alteración aprendizaje, insuficiencia de paratiroides y timo. Alteraciones inmunitarias. LTA ristocetina patológica. Microdelección intersticial del 22q11 (GPIBB)
FLNA-RD	FLNA (Xp28)	Lig X	++	N	TP aislada o sindrómica asociada a las filaminopatías: malformaciones neurológicas, cardiovasculares, renales, musculoesqueléticas. Heterotopia periventricular nodular de novo y mosaicismo.
THPO-RD	THPO (3q27.1)	AR	++/+++	N	Macrocitosis en serie roja. Hipoplasia MO. TP leve en heterocigotos
Síndrome de Stormorken	STIM1 (11p15)	AD	++/+++	N	Miosis congénita, migraña, ictiosis, hipocalcemia, miopatía tubular. Asplenia y anemia leve. Dismorfias faciales, alteraciones en el crecimiento y cognitivas. Alteración agregación y gránulos densos.
Sitosterolemia	ABCG5 ABCG8 (2p21)	AR	++	↑	Xantomas, artritis, esplenomegalia. Riesgo de enfermedad cardiovascular. Anemia hemolítica. Frotis SP: estomatocitos. Depósito patológico de esteroides.

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; CMF: citometría de flujo; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LTA: light transmission aggregometry o agregación plaquetaria; Lig X: ligado al cromosoma X; ME: microscopía electrónica; MO: médula ósea; MK: megacariopoyesis; RD: related disease (enfermedad relacionada); SJB: síndrome de Jacobsen; SWA: síndrome de Wiskott-Aldrich; TAC: trombocitopenia amegacariocítica congénita; TAR: trombocitopenia con ausencia de radio; TASRU: trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radio-ulnar; TCPT: síndrome de Paris-Trousseau; TP: trombocitopenia; VPM: volumen/tamaño plaquetario. +: > 100 x 10⁹/l; ++: p = 50 - 100 x 10⁹/l; +++: p < 50 x 10⁹/l.

Tabla X
Trombocitopenias hereditarias con predisposición a otras enfermedades

Enfermedad	Gen (locus)	Herencia	Grado de TP	VPM	Características clínico-biológicas
MYH9-RD	MYH9 (22q12)	AD	+ / +++	↑	Riesgo de sordera neurosensorial, nefropatía y cataratas. Alteración de las pruebas de función hepática. Correlación fenotipo-genotipo. Frotis de SP: inclusiones neutrofilicas (cuerpos de Döhle). Mutaciones <i>de novo</i> : 35 % [78]
DIAPH1-RD	DIAPH1 (5q31)	AD	++	↑	Riesgo de sordera neurosensorial, neutropenia
TAC	MPL (1p34.2)	AR	+++	N	Estudio de MO: reducción o ausencia de MK. Evolución a aplasia medular grave en la infancia
EPF/LMA	RUNX1 (21q22)	AD	++	N	Riesgo de desarrollar LMA (40 %) y LLA-T. LTA alteración gránulos α y densos y alteración en GPIIb/IIIa. Síndrome deleción 21q22: malformaciones neurológicas, faciales, cardíacas, retraso psicomotor y TP
ANKRD26-RT	ANKRD26 (10p12)	AD	++ / +++	N	Riesgo de desarrollar neoplasias mieloides (8 %). Elevación de hemoglobina y leucocitos
ETV6-RT	ETV6 (12p13)	AD	+ / ++	N	Riesgo de desarrollar neoplasias mieloides y linfoides
SRC-RD	SRC (20q11)	AD	++	↑	Mielofibrosis, edentulismo, dismorfias faciales. Frotis: plaquetas gris. Laboratorio: alteraciones en gránulos α
TRPM7-RD	TRPM7 (15q21)	AD	++	↑	Mielofibrosis, edentulismo, dismorfias faciales. Laboratorio: alteraciones en gránulos α y densos.
Síndrome de plaqueta gris	NBEAL2 (3p21)	AR	++ / +++	↑	Evolución a mielofibrosis, esplenomegalia. Elevación de vitamina B12 Frotis SP: plaqueta gris. Laboratorio: alteraciones graves en gránulos α por LTA, CMF y ME

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; CMF: citometría de flujo; EPF/LMA: enfermedad plaquetaria familiar con predisposición a leucemia mieloblástica aguda; Lig X: ligado al cromosoma X; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LTA: light transmission aggregometry o agregación plaquetaria; ME: microscopía electrónica; MK: megacariopoyesis; MO: médula ósea; RD: related disease (enfermedad relacionada); TAC: trombocitopenia amegacariocítica congénita; TP: trombocitopenia; VPM: volumen/tamaño plaquetario; +: $p > 100 \times 10^9/l$; ++: $p = 50 - 100 \times 10^9/l$; +++: $p < 50 \times 10^9/l$.

facilidad de interpretación de los datos (asociación conocida gen-enfermedad), la flexibilidad de incorporar nuevos genes descubiertos y la reducción del coste son ventajas suficientes para su utilización como herramienta de rutina (18-20).

BIBLIOGRAFÍA

- Lozano M, Narváez J, Faúndez A, Mazzara R, Cid J, Jou JM, et al. Platelet count and mean platelet volume in the Spanish population. *Med Clin (Barc)* 1998;110:774-7.
- Kunishima S, Sawaguchi A, Sakata A, Sakaguchi H, Ohmori T, Manabe I, et al. IL-1 α induces thrombopoiesis through megakaryocyte rupture in response to acute platelet needs. *J Cell Biol* 2015;209:453-66.
- Lefrançois E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, Mallavia B, Liu F, Sayah DM, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature* 2017;544:105-9.
- Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, Visner G, Hartwig JH, Falet H, et al. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nat Med* 2015;21:47-54.
- Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol* 2014;166:260-7.
- Li J, van der Wal DE, Zhu G, Xu M, Youghare I, Ma L, et al. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance

- and a therapeutic target in immune thrombocytopenia. *Nat Commun* 2015;17:6:7737.
7. Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2017;16:620-32.
 8. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86.
 9. Sanz MÁ, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, et al. Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia. *Med Clin (Barc)* 2012;138:261.e1-261.
 10. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207.
 11. González-Porras JR, Escalante F, Pardal E, Sierra M, García-Frade LJ, Redondo S, et al. Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yrs-old patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2013;91(3):236-41.
 12. González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, Fernández-Fuertes F, Sánchez-González B, Caparrós I, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2015;90:E40-3.
 13. González-Porras JR, Mingot-Castellano ME, Andrade MM, Alonso R, Caparrós I, Arratibel MC, et al. Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2015;169:111-6.
 14. Arnold DM, Curtis BR, Bakchoul T; Platelet Immunology Scientific Subcommittee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Recommendations for standardization of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015;13:676-8.
 15. Vogelsang G, Kickler TS, Bell WR. Post-transfusion purpura: a report of five patients and a review of the pathogenesis and management. *Am J Hematol* 1986;21:259.
 16. Winkelhorst D, Oepkes D, Lopriore E. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: evidence based antenatal and postnatal management strategies. *Expert Rev Hematol* 2017;10:729-37.
 17. Bussel JB, Zacharoulis S, Kramer K, McFarland JG, Pauliny J, Kaplan C. Clinical and diagnostic comparison of neonatal alloimmune thrombocytopenia to non-immune cases of thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:176.
 18. Bastida Bermejo JM, Hernández-Rivas JM, González-Porras JR. Novel approaches for diagnosing inherited platelet disorders. *Med Clin (Barc)* 2017;148:71-7.
 19. Lowe GC, Lordkipanidzé M, Watson SP; UK GAPP study group. Utility of the ISTH bleeding assessment tool in predicting platelet defects in participants with suspected inherited platelet function disorders. *J Thromb Haemost* 2013;11:1663-8.
 20. Bastida JM, Lozano ML, Benito R, Janusz K, Palma-Barqueros V, Del Rey M, et al. Introducing high-throughput sequencing into mainstream of genetic diagnosis practice in inherited platelet disorders. *Haematologica* 2018;103:148-62.