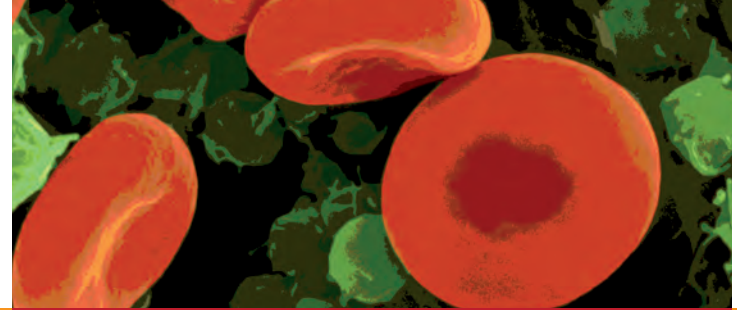


GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA **PTI** EN CASTILLA Y LEÓN

DOCUMENTO DE CONSENSO

SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA
DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

ESP/ELT/0073/14 Septiembre 2014



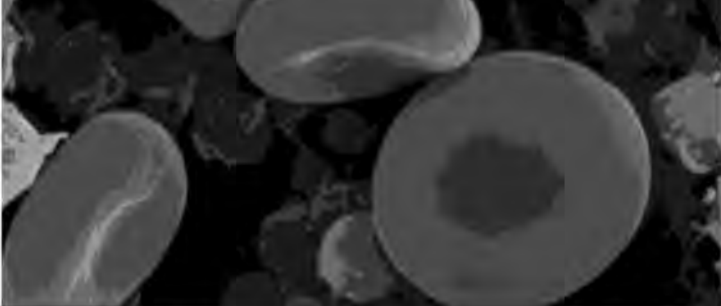
GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA **PTI** EN CASTILLA Y LEÓN

DOCUMENTO DE CONSENSO

GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA PARA
EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO
DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA (PTI)
EN CASTILLA Y LEÓN



SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA
DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA **PTI** EN CASTILLA Y LEÓN

DOCUMENTO DE CONSENSO

GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA PARA
EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO
DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA (PTI)
EN CASTILLA Y LEÓN

SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA
DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

Este documento de consenso ha sido elaborado gracias a la colaboración y al trabajo en equipo de Hematólogos con dedicación especial dentro de su práctica asistencial al área de la Hemostasia de todos los hospitales de la Comunidad de Castilla y León y que integran el Grupo de Hemostasia y Trombosis de esta comunidad.

Su edición ha sido posible gracias al apoyo del grupo GSK.

Las opiniones aquí expuestas reflejan las experiencias y opiniones de sus autores. En ocasiones estas opiniones pueden referirse a fármacos comercializados por GSK. GSK únicamente recomienda el uso de sus productos de acuerdo con sus respectivas fichas técnicas y en las indicaciones debidamente autorizadas.

GlaxoSmithKline, S.A. 2014

Edición y diseño:

YOU & US, S.A. 2014

Ronda de Valdecarrizo, 41-A, 2.ª planta

Tel.: 91 804 63 33 - www.youandussa.com

Tres Cantos. 28760 Madrid

Diseño de portada y diagramación:

Equipo de Diseño YOU & US, S.A.

ISBN: 978-84-697-xxxx-x

DL: M-xxxxx-2014





GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA **PTI** EN CASTILLA Y LEÓN

DOCUMENTO DE CONSENSO

Grupo de trabajo

Dr. Carlos Aguilar Franco. Complejo Hospitalario de Soria

Dra. Carmen Aguilera Sanz. Hospital de El Bierzo. León

Dr. Ignacio Alberca **xxxxx**. Hospital Universitario de Salamanca

Dra. Rosa Henar Cantalejo Martín. Hospital Santos Reyes. Aranda de Duero.
Burgos

Dra. María José Cebeira Moro. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Dra. Ana María de Cecilia San Román. Hospital Virgen de la Concha. Zamora

Dra. Rosa Fisac **xxxxx**. Hospital General de Segovia

Dr. Javier García Frade. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

Dr. Tomás José González López. Hospital Universitario de Burgos

Dr. José Ramón González Porras. Hospital Universitario de Salamanca

Dr. José Manuel Martín Antorán. Hospital Río Carrión. Palencia

Dra. María Paz Martínez Badás. Complejo Hospitalario de Ávila

Dr. José Antonio Rodríguez García. Hospital de León



Índice

1. Presentación	7
2. Objetivos de la guía. Nomenclatura	4
3. Diagnóstico de la PTI	7
4. Tratamiento de la PTI en el adulto	13
Tratamiento de primera línea	13
Tratamiento de segunda línea	16
Tratamiento de tercera línea	21
Opciones de tratamiento en pacientes refractarios	23
Otras medidas terapéuticas de soporte	25
Seguimiento	26
Tratamiento en una situación de urgencia.....	41
5. Consideraciones especiales en ancianos con PTI.....	41
6. Trombocitopenia en el embarazo	42
Trombocitopenia en la gestante	45
Diagnóstico de PTI en el embarazo	46
Tratamiento de la PTI en el embarazo.....	47
Manejo del neonato	47
7. Tratamiento de la PTI en el niño.....	48
Tratamiento de primera línea	55
Tratamiento de segunda y tercera línea	55
8. Manejo en situaciones especiales	55
Anticoagulación y antiagregación	57
Fibrilación auricular	59
Anexo I. Escala de sangrado de la OMS	61
9. Recomendaciones generales para pacientes con PTI.....	44
10. Calidad de vida en el paciente con PTI.....	65
Escala de valoración de calidad de vida en PTI.....	66
Datos publicados sobre calidad de vida en PTI.....	67
Anexo I. Escala de calidad de vida ITP. PAQ	69
Anexo II. Escala de calidad de vida SF-36	72



La Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI) en Castilla y León es un documento de consenso elaborado por hematólogos de todos los hospitales de nuestra Comunidad Autónoma.

La PTI es una patología autoinmune adquirida debida a un doble mecanismo: por un lado, una producción inadecuada de plaquetas a nivel de la médula ósea, y por otro, una destrucción acelerada de plaquetas a nivel de la sangre periférica, mediadas ambas por autoanticuerpos.

La PTI puede aparecer a cualquier edad con una presentación, curso clínico y respuesta a las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad muy variables. No hay ningún parámetro clínico ni biológico que permita establecer el diagnóstico con certeza y, por tanto, su diagnóstico es siempre por exclusión. Dentro de su curso clínico se pueden presentar complicaciones clínicas graves en relación con el riesgo de hemorragia, y no está exenta de mortalidad. El objetivo del tratamiento es prevenir estas hemorragias graves y no tenemos ningún parámetro o conjunto de factores pronósticos que nos permita predecir la respuesta del paciente al tratamiento ni el mantenimiento de la respuesta alcanzada. Todo este conjunto de circunstancias impredecibles afectan de forma importante a la calidad de vida del paciente con PTI.

Los nuevos agentes trombopoyéticos disponibles para el tratamiento de la PTI están cambiando radicalmente el curso clínico y la estrategia terapéutica de esta enfermedad.

Por ello, debido a lo impredecible de la presentación, a la dificultad en el diagnóstico y, en gran parte, con la expectativa del cambio radical que los nuevos agentes trombotopoyéticos están introduciendo en el curso clínico de esta enfermedad, con gran impacto en la calidad de vida del paciente, surge en el Grupo de Trabajo de Trombosis y Hemostasia de Castilla y León el proyecto de elaborar este documento, con el ambicioso objetivo de obtener una herramienta práctica dentro del máximo rigor científico que implemente la calidad de la asistencia en estos pacientes y satisfaga el propósito de las Estrategias de Calidad de la Consejería de Castilla y León dentro de la mejora de la Calidad.



Objetivos de la guía. Nomenclatura

Los principales objetivos de esta Guía son mejorar la calidad asistencial del paciente con PTI con la unificación de criterios diagnósticos, pautas de tratamiento y seguimiento, recomendaciones y evaluación de la calidad de vida en todas las etapas de la vida.

NOMENCLATURA PTI

Las definiciones básicas y criterios de respuesta para esta enfermedad han sido consensuados por un grupo internacional de trabajo (IWG-ITP) integrado por expertos europeos y americanos para niños y adultos, y publicado en el año 2009.

Algunas definiciones básicas se han adaptado a los resultados de la experiencia clínica de años posteriores con los nuevos fármacos aparecidos para el tratamiento de esta enfermedad y son una propuesta de este grupo de trabajo.

- **PTI primaria**

DEFINICIÓN Y CONCEPTO: Trombocitopenia Inmune Primaria (acrónimo PTI) es una patología autoinmune caracterizada por una disminución de la cifra de **plaquetas por debajo de 100.000/ μ l**, en ausencia de causa desencadenante conocida; en su patogenia tienen una gran importancia los mecanismos inmunológicos de destrucción de plaquetas. Es un **diagnóstico**

de exclusión. Cursa con aumento del riesgo de hemorragia y el objetivo del tratamiento es prevenir las hemorragias clínicamente relevantes.

- **PTI secundaria**

PTI que se presenta asociada a otras causas, que incluyen enfermedades autoinmunes, enfermedades virales y algunos fármacos.

- **Clasificación diagnóstica de la PTI según el tiempo de evolución**

- a. **PTI de reciente diagnóstico:** desde el momento del diagnóstico hasta los tres meses de evolución.
- b. **PTI persistente:** pacientes con trombocitopenia entre los tres y los 12 meses desde el diagnóstico.
- c. **PTI crónica:** PTI con más de 12 meses de evolución.

- **Definición de respuesta al tratamiento**

- a. **Respuesta completa (RC):** recuento plaquetario $>100 \times 10^9/L$, determinado en dos ocasiones separadas al menos siete días y ausencia de hemorragia.
- b. **Respuesta (R):** recuento plaquetario $\geq 30 \times 10^9/L$ e incremento en más de dos veces la cifra basal, determinado en dos ocasiones separadas al menos siete días y ausencia de hemorragia.
- c. **No respuesta (NR):** recuento plaquetario $<30 \times 10^9/L$ o incremento inferior a dos veces la cifra basal o presencia de síntomas hemorrágicos. La cifra de plaquetas debe ser determinada en dos ocasiones, separadas al menos un día.
- d. **Pérdida de respuesta completa:** recuento plaquetario $<100 \times 10^9/L$ determinado en dos ocasiones separadas al menos un día y/o presencia de hemorragia.

- e. **Pérdida de respuesta:** recuento de plaquetas $<30 \times 10^9/L$ o menos de dos veces del valor basal o hemorragia. La cifra de plaquetas debe ser determinada en dos ocasiones, separadas al menos un día.
- f. **Duración de la respuesta:** tiempo transcurrido entre la RC o R y la pérdida de la RC o R.
- g. **Corticodependencia:** necesidad de dosis repetidas o mantenidas de glucocorticoides para mantener un recuento plaquetario $\geq 30 \times 10^9/L$ y/o evitar la hemorragia.
- h. **PTI severa:** pacientes con hemorragia clínicamente relevante definida como la hemorragia que en su presentación indica la necesidad de tratamiento, o bien, la aparición de un nuevo episodio hemorrágico que precisa tratamientos adicionales y/o incremento de la dosis del tratamiento actual.
- i. **PTI refractaria:** consideramos PTI refractaria a la PTI que no ha respondido al tratamiento de tercera línea.

Bibliografía

- Directrices de diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la PTI, documento de consenso SEHH; (7-9).
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190-207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386-93.



Diagnóstico de la PTI

El diagnóstico de PTI continúa siendo de exclusión, y la respuesta al tratamiento es un parámetro de confirmación (1). La evaluación inicial incluye el descarte de causas de trombocitopenia no autoinmunitaria y de formas secundarias de PTI (Tabla I).

Ante la sospecha de PTI, se recomienda una historia clínica rigurosa, hemograma, frotis de sangre periférica y una pequeña batería de pruebas complementarias que se detallan en la tabla II. La historia clínica debe recoger las características de la hemorragia, su gravedad, extensión y tiempo de evolución. El examen físico de la PTI habitualmente es normal y únicamente se suelen constatar lesiones purpúricas.

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. Si hay anemia, el estudio debe completarse con reticulocitos y metabolismo del hierro. Los contadores hematológicos suelen detectar un volumen plaquetario normal o ligeramente aumentado, pero sin llegar a los valores que se encuentran en las trombocitopenias megatrombocíticas hereditarias, y un aumento en la amplitud de su curva de distribución.

Las **plaquetas reticuladas** son las formas más jóvenes de las plaquetas circulantes. Son de mayor tamaño que las plaquetas senescentes, contienen ARN residual, que les confiere una morfología reticulada, y son metabólicamente más activas al expresar más cantidad de glicoproteínas Ib y **Ib/Ia**. La fracción de plaquetas inmaduras (IPF) se correlaciona directamente con la actividad megacariocítica y varios estudios insinúan que el IPF podría ser equi-

Tabla I. Diagnóstico de PTI

Enfermedad adquirida autoinmune definida por una trombocitopenia aislada ($<100 \times 10^9/L$) en ausencia de enfermedades subyacentes que podrían asociarse a trombocitopenia

Otras causas de trombocitopenia

Trombocitopenia no inmune	Trombocitopenia inmune
<p><i>Producción plaquetaria disminuida</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades de la médula ósea: síndromes mielodisplásicos, leucemias, anemia aplásica, mielofibrosis, trombocitopenia amegacariocítica adquirida • Drogas, alcohol, quimioterapia, radioterapia, productos de herbolario y tóxicos ambientales • Deficiencia nutricional (B12, fólico) • Procesos mieloptísicos • Infección viral de progenitores hematopoyéticos <p><i>Producción plaquetaria aumentada</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperesplenismo • Coagulopatía intravascular diseminada • Embarazo • Microangiopatías trombóticas • <i>By-pass</i> cardiopulmonar • Infección/sepsis <p><i>Trombocitopenias congénitas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de Bernard-Soulier, Enfermedad de von Willebrand tipo IIb, trombocitopenia amegacariocítica congénita, sinostosis radiocubital, trombocitopenia con ausencia de los radios o TAR, enfermedad relacionada con MYH9 	<p><i>Trombocitopenia inmune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso, síndrome antifosfolípido, Síndrome de Evans, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades tiroideas, etc. • Trombocitopenia inducida por fármacos: antibióticos (vancomicina, trimetoprima + sulfametoxazol), quinidina, ácido valproico, heparina, otros (análogos de las purinas, oxaliplatino, alemtuzumab, etc.) • Infección: VIH, VHC, <i>Helicobacter pylori</i>, otras • Inmunodeficiencia variable común • Púrpura postransfusional • Síndromes linfoproliferativos • Trombocitopenia aloinmune • Trombocitopenia postrasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos • Vacunaciones recientes

valente al recuento de reticulocitos en el estudio de las anemias (2). Existe un autoanalizador de cuarta generación (XE-2100) que pueden, medir de forma simple y automatizada el IPF. De este modo, la determinación del IPF mediante el autoanalizador XE-2100 puede ser útil para diferenciar de una

Tabla II. Pruebas a solicitar ante la sospecha de PTI

Estudio básico inicial

Hemograma con reticulocitos e IPF
 Frotis sanguíneo
 Coombs directo
 Bioquímica general, incluyendo perfil hepático, LDH, ácido úrico y PCR
 Proteinograma con inmunoglobulinas
 Coagulación
 Serología: VIH, VHC, VHB
 Test de aliento para el *Helicobacter pylori*

Estudios complementarios según casos seleccionados o evolución clínica

Perfil tiroideo
 Anticuerpos antifosfolípido
 Otras serologías: CMV, parvovirus
 ANA
 Medulograma

manera sencilla y rápida si una trombocitopenia se debe a un problema en la producción (IPF bajo) o si las plaquetas se destruyen periféricamente (IPF alto) (3, 4). Así, se ha demostrado cómo en la anemia aplásica, la postquimioterapia, leucemias agudas o síndromes mielodisplásicos cursan característicamente con IPF bajos y, sin embargo, en la PTI, la CID, las microangiopatías trombóticas o los estados con hiperesplenismo cursan con IPF altos. Aunque son escasos los trabajos que se han centrado en evaluar el IPF en PTI, recomendamos que la determinación del IPF pueda ser de ayuda en la evaluación inicial de una sospecha de PTI.

El **frotis** de sangre periférica es esencial en el algoritmo diagnóstico de la PTI porque permite confirmar la trombocitopenia y descartar otras causas de trombocitopenia, tales como el satelitismo plaquetario, la pseudotrombocitopenia por EDTA o los procesos microangiopáticos. En pacientes con PTI, la extensión de sangre periférica muestra unas plaquetas de tamaño normal o aumentado. Paradójicamente, la inspección de los hematíes y los leucocitos, más que la morfología de las plaquetas, es de mayor utilidad para descartar causas de trombocitopenia diferentes a la PTI. Así por ejemplo, los síndromes mielodisplásicos o leucemias agudas pueden debutar ocasionalmente como

una trombocitopenia aislada, pero en un examen de sangre periférica realizado con detenimiento se puede encontrar en muchas ocasiones alteraciones morfológicas en las otras series hematopoyéticas o la presencia de células de aspecto blástico (tabla III).

Aunque la exploración rutinaria de la presencia de *Helicobacter pylori* es objeto de controversia, sí recomendamos su determinación. Un reciente metaanálisis demuestra una fuerte relación de la infección por *Helicobacter pylori* con la PTI y otras citopenias. Además, se demuestra la relación entre erradicación de la infección y la corrección de las alteraciones hematológicas (5). La determinación mediante el test de aliento con urea marcada con un isótopo de carbono, es la técnica de elección.

El estudio de anticuerpos antiplaquetas es de escasa utilidad en PTI. La determinación de anticuerpos antiplaquetarios específicos tiene baja sensibilidad

Tabla III. Trombocitopenias secundarias que cursan con alteraciones en el frotis

Tipo de alteración en el frotis	Sospecha clínica
Macroovalocitos e hipersegmentación de polimorfonucleares	Anemia perniciosa
Esquistocitos	Microangiopatía trombótica, CID, valvulopatías o prótesis vasculares
Dacriocitos	Mielofibrosis, mieloptosis
Reacción leucoeritroblástica	Infiltración medular (neoplasia, TBC, sarcoidosis), mielofibrosis
Cuerpos de Döhle, anomalía de May-Hegglin	Trombocitopenias hereditarias
Granulación tóxica, vacuolización neutrófilos, desviación izquierda	Sepsis
Células de aspecto blástico	Leucemia aguda
Mononucleares atípicos	Infecciones víricas
Anomalía de Pelger-Huët	SMD
Parásitos palúdicos	Paludismo

en PTI (49-66%) y, además, puede ser positiva tanto en PTI como en trombocitopenias no inmunes (6).

El **estudio de médula ósea** no es necesario en casos típicos para establecer el diagnóstico de PTI. La médula ósea en pacientes con PTI suele ser hiper celular y es muy característico el aumento del número y tamaño de los megacariocitos. Se realizará un medulograma en pacientes con sospecha de PTI y uno de los siguientes criterios: a) en mayores de 60 años; b) presencia de anemia en ausencia de sangrado y/o leucopenia; c) alteraciones en el frotis sugerentes de SMD, leucemia, mielofibrosis o mieloptisis; d) paciente refractarios, previo a la esplenectomía u otros tratamientos de segunda línea. La decisión entre aspirado y biopsia debe hacerse según sospecha clínica. Por ejemplo, si la sospecha es leucemia o SMD, podría valer con un aspirado; si sospechamos anemia aplásica, mielofibrosis o mieloptisis, estaría indicada la biopsia medular.

Bibliografía

1. 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.
2. Abe Y, Wada H, Tomatsu H, Sakaguchi A, Nishioka J, Yabu Y et al. A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction (IPF). *Thromb Res* 2006;118:463-9.
3. Briggs C, Hart D, Kunka S, Oguni S, Machin SJ. Immature platelet fraction measurement: a future guide to platelet transfusion requirement after haematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med* 2006;16:101-9.
4. Briggs C, Kunka S, Hart D, Oguni S, Machin SJ. Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2004;126:93-9.
5. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y et al. Platelet count response to H. pylori treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without H. pylori infection: A systematic review. *Haematologica*. 2009;94:850-6.
6. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113(26):6511-21.



Tratamiento de la PTI en el adulto

CONSIDERACIONES GENERALES

- Los objetivos principales del tratamiento de la PTI son evitar una posible hemorragia, manteniendo la cifra de plaquetas en un nivel seguro. Si la hemorragia ya se ha producido, debemos intentar el cese de la misma de forma rápida y duradera, evitando posibles secuelas para el paciente y/o yatrogenia medicamentosa (1).
- Recordar aquí que las dos causas principales de muerte en PTI son la hemorragia y, en proporciones similares o incluso mayores, la infección (1, 2). La alta tasa de infecciones es debida a la inmunosupresión prolongada yatrógena (corticoidea) y a la mayor frecuencia/morbi-mortalidad de hospitalizaciones del paciente afecto de PTI (3).
- La mortalidad asociada a la PTI es de 0,016-0,038 por paciente y año es decir, un riesgo (0,5-5%), siendo el riesgo de hemorragia grave mayor en pacientes de más de 60 años (4).
- Hasta un 9% de los pacientes adultos pueden tener una remisión espontánea (generalmente en los primeros 3-6 meses tras el diagnóstico), por lo que ciertos tratamientos especialmente cruentos, como la esplenectomía terapéutica, deben posponerse al menos seis meses (5).

CRITERIOS DE INICIO DE TRATAMIENTO

- 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 $20-30 \times 10^9/L$ (3).

- Existe ausencia de consenso en las diversas guías sobre cuál debe ser el umbral por debajo del cual una PTI sin signos/síntomas de sangrado deba iniciar tratamiento.

La guía americana (ASH 2011) (6) sugiere iniciar tratamiento para pacientes de PTI de nuevo diagnóstico con una cifra de plaquetas $<30 \times 10^9/L$ (grado de recomendación 2C), reconociendo así una evidencia limitada (4).

En la misma línea, la guía española (SEHH, 2011) (7) sugiere también un recuento de plaquetas inferior a $20-30 \times 10^9/L$ (8).

- En cualquier caso, la decisión de tratar a un paciente con PTI debe ser individualizada según las características/riesgo de la hemorragia (5).

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA GLUCOCORTICOIDES/INMUNOGLOBULINAS

- Los glucocorticoides son el tratamiento estándar de primera línea en los pacientes con PTI (5-7).
- Como efectos secundarios, sobre todo si el tratamiento es prolongado destaca la osteoporosis, sobre todo en mujeres y ancianos.

Prednisona

- Glucocorticoide preferido en la guía americana (6).
- La dosis inicial recomendada es 1 mg/kg/día de prednisona vía oral (6).
- Hay discrepancia acerca de la adecuada duración del tratamiento corticoide: dos semanas (7) o tres semanas (6; grado de recomendación 2B) (8, 9). Posteriormente, tras alcanzarse una remisión completa (RC) de la cifra de plaquetas ($>10^5/L$), se debe iniciar el descenso de la dosis de glucocorticoides hasta su supresión en un plazo de cuatro semanas (5, 7, 8). Aunque suele ser práctica habitual mantener el esteroide en pauta descendente algunas semanas más hasta su cese definitivo. No existe consenso sobre la conveniencia o no de un descenso gradual de la dosis del fármaco.
- Si la administración de corticoides se ha de prolongar más allá de tres semanas por la imposibilidad de discontinuar el fármaco por constatarse caída de la cifra de plaquetas, es recomendable valorar una segunda línea de tratamiento (7, 8).

- La tasa de respuestas duraderas se considera incierta (7): en alguna serie publicada se considera que un 39% de los pacientes tratados con prednisona alcanza una RC. Sin embargo, sólo una quinta parte de los pacientes que alcanza RC (10% de los pacientes tratados con prednisona) mantiene la respuesta más de seis meses (10).
- En la recurrencia de la PTI se puede volver a instaurar tratamiento corticoideo de forma transitoria hasta que se decida iniciar una segunda línea.

Dexametasona

- Indicado al mismo nivel que la prednisona en la guía española (7) como alternativa de tratamiento.
- Mucho menos usada que la prednisona, ha demostrado una elevada y duradera tasa de respuestas: 86% de respuestas globales con 74% de respuestas duraderas (media de 8 meses) (11). La dosis recomendada es de 40 mg/día, durante 4 días, cada 2 semanas y hasta 3 ciclos (11). Otros estudios avalan su gran utilidad (12, 13).
Se ha abandonado su uso para el tratamiento de la PTI crónica refractaria (14).

Inmunoglobulinas

- En general, se utilizan en combinación con los glucocorticoides en primera línea terapéutica en pacientes con hemorragia activa grave en los que se requiere un cese rápido de la hemorragia (6; grado de recomendación 2B) (7).
- En caso de que el tratamiento con glucocorticoides esté absolutamente contraindicado (psicosis o diabetes no controlada), se puede recurrir a las Igs IV en primera línea (6; grado de recomendación 2C) (7) y valorar posteriormente tratamiento de segunda línea.
- La dosis recomendada en la guía americana es de 1 g/kg en dosis única, pudiéndose repetir la dosis si resultase necesario (6; grado de recomendación 2B). Las tasas de respuesta comunicadas como tratamiento de primera línea de PTI en monoterapia y a esa dosis son elevadas (cerca del 70%) (15).
- La guía española recomienda 1 g/kg/día durante 2 días. Considera la posibilidad de establecer otras pautas repartiendo 2 g/kg entre 2 y 4 días a

fin de mejorar la tolerancia (7). Como efectos secundarios asociados a su uso se encuentra el potencial desarrollo de hemólisis aloinmune leve, cefalea, náuseas/vómitos (diagnóstico diferencial con hemorragias cerebrales). Las Igs con sucrosa pueden provocar insuficiencia renal aguda.

- El tiempo necesario hasta obtener respuesta es de 1-3 días.

Bibliografía

1. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;97:2549-54.
2. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009 Apr;145(2):235-44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x.
3. Danese MD, Lindquist K, Gleeson M, Deuson R, Mikhael J. Cost and mortality associated with hospitalizations in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2009 Oct;84(10):631-5. doi: 10.1002/ajh.21500.
4. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000;160:1630-8.
5. 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 Jan 14;115(2):168-86. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565.
6. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190-207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.
7. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de PTI. SEHH 2011.
8. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*. 2005 Oct 1;106(7):2244-51.
9. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002 Jan 5;359(9300):23-9.
10. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimò MT, Oliva F et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 1995 May;98(5):436-42.

11. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, de Rossi G, Leone G, Gugliotta L et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*. 2007 Feb 15;109(4):1401-7.
12. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, Chui CH, Lau FY, Chan NP et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28;349(9):831-6.
13. Praituan W, Rojnuckarin P. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1036-8.
14. Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *NEJM*. 1994;330(22):1560-4.
15. Godeau B, Caulier MT, Decuyperre L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol*. 1999 Dec;107(4):716-9.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA ESPLENECTOMÍA Y AGENTES TROMBOPOYÉTICOS

CONSIDERACIONES GENERALES

- El manejo de los pacientes con PTI que fracasan a la primera línea de tratamiento con corticoides es un asunto controvertido, al no existir ensayos clínicos comparativos entre los diversos tratamientos.
- La esplenectomía se ha considerado la segunda línea de tratamiento estándar durante décadas. Sin embargo, hay un porcentaje de pacientes que no la aceptan o en los cuales la cirugía tiene mucho riesgo.
- Para los pacientes refractarios o no candidatos a la esplenectomía, se ha sugerido el uso de los agentes trombo poyéuticos (1). Los estudios de calidad de vida existentes también apoyan esta indicación. (2)
- La guía americana (ASH) (3) (tabla I) “recomienda” la cirugía y los agentes trombo poyéuticos para el tratamiento de segunda línea, “sugiriendo” tan sólo el uso de otros medicamentos como el rituximab.
- La guía española (1) incluye como tratamiento de segunda línea a la esplenectomía y a los agentes trombo poyéuticos.

Tabla I

ASH “recomienda”...	ASH “sugiere”...
Esplenectomía en pacientes en los que haya fallado la terapia corticoidea (grado de recomendación 1B)	Agentes trombopoyéticos en pacientes en riesgo de sangrado, que han fallado a una línea de tratamiento (corticoides o inmunoglobulinas) y que no han sido esplenectomizados (grado de recomendación 2C)
Agentes trombopoyéticos para los pacientes en riesgo de sangrado, en recaída tras la esplenectomía o en la que la cirugía está contraindicada y que han fallado a una línea de tratamiento previa (grado de recomendación 1B)	Rituximab en los pacientes en riesgo de sangrado que hayan fallado a una línea de tratamiento (corticoides, inmunoglobulinas o esplenectomía) (grado de recomendación 2C)

- Es reseñable el capítulo que la guía española (1) dedica a la PTI en el paciente anciano. En él se indica la esplenectomía en el anciano como el tratamiento de sexta línea, tras el empleo de corticoides, agentes trombopoyéticos, rituximab, danazol y azatioprina.

La consideración general que se hace en el capítulo es que la cirugía en el anciano es una “decisión arriesgada”, al conllevar una morbilidad del 60% y una mortalidad de hasta el 10%.

- Nuestro grupo ha publicado recientemente una serie histórica de esplenectomías, incluyendo en la misma datos de 57 pacientes mayores de 65 años y comparando la morbi-mortalidad del procedimiento con la obtenida en pacientes más jóvenes (4)

Nuestra recomendación como grupo es la no consideración del enfermo mayor de 70 años como un paciente especial al que sólo se le puede realizar la esplenectomía tras fracaso de prácticamente todas las líneas de tratamiento previas.

Aconsejamos valorar la cirugía tras fracaso de los agentes trombopoyéticos en el caso de pacientes de riesgo quirúrgico moderado y anteponer la cirugía a éstos si al paciente se le considera de riesgo quirúrgico bajo.

ESPLENECTOMÍA

- Está indicada su realización en pacientes con PTI persistente o crónica grave que no responden o que recaen tras una primera línea de tratamiento y en los que la enfermedad lleva al menos seis meses diagnosticada (5).
- La posibilidad de mejoría de la PTI de manera espontánea o tras tratamiento con nuevos fármacos y la morbi-mortalidad no desdeñable asociada a la cirugía ha hecho que se empiece a propugnar diferir la esplenectomía de uno a varios años tras el diagnóstico (6).
- Se le considera un tratamiento curativo, al ser el tratamiento más eficaz en la segunda línea de tratamiento de la PTI, reportándose cerca de 90% de respuestas globales (7). El éxito a largo plazo (remisiones completas y duraderas) también es mayor que cualquier otro tratamiento del que existan datos (60-70% a cinco años). La tasa de respuestas parciales (RP) es de 22% (6). Otra serie muy importante publicada recientemente señala una tasa de respuesta estable del 60% a 10 años (8).
- El tiempo necesario para objetivar respuesta tras la esplenectomía laparoscópica es de 1-56 días (6). Sin embargo, es una cirugía con una respuesta impredecible *a priori*.
- La mayoría de las recaídas se producen en los dos primeros años, aunque no hay evidencia de estabilización definitiva de la cifra de plaquetas con el tiempo (7).
- Los pacientes menores de 65 años responden mejor a la cirugía (92%) vs. 79% en mayores de 65 años (4).
- El fallo de la esplenectomía no implica fallo de respuesta a la mayoría de los tratamientos médicos posteriores. Los agentes trombopoyéticos y el rituximab son igualmente efectivos en pacientes esplenectomizados o no.
- La complicación más grave de la esplenectomía es la septicemia que ocurre con un riesgo relativo de 1,4 durante el primer año postcirugía. El agente causal en la mayoría de casos es el neumococo, siendo la tasa de mortalidad en estos casos del 50% (11).

Por este motivo se recomienda la vacunación prequirúrgica y periódicamente cada 5 años frente al neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae*.

También son frecuentes el sangrado y la trombosis.

- En edad avanzada, pacientes obesos y/o con comorbilidades la esplenectomía tiene alto riesgo aunque no están definidas contraindicaciones absolutas para su realización (9).
- La mortalidad relacionada con el procedimiento es del 1% si se realiza la exéresis mediante cirugía abierta vs. 0,2% si es una esplenectomía laparoscópica (1, 9).
En cambio, la tasa de complicaciones perioperatorias es similar en ambas técnicas (13% vs. 10%) (1, 10).
- La esplenectomía conlleva un riesgo incrementado (2,7 veces) de complicaciones vasculares postquirúrgicas siendo el riesgo mayor en el primer año post-cirugía.
Sin embargo la instauración de profilaxis antitrombótica parece reducir el riesgo de tromboembolismo venoso (<1% de las esplenectomías laparoscópicas) (14).
La trombosis de la vena porta es una complicación precoz frecuente (8-37%) pero poco sintomática (<2%) de la cirugía de la PTI (abierto o laparoscópica) (11).
Recientemente se han publicado resultados similares (12).
Esquematizamos en la tabla II de forma resumida las ventajas e inconvenientes de la esplenectomía (13).

IRRADIACION Y EMBOLIZACION ESPLÉNICA

- Son alternativas validas en pacientes no candidatos a esplenectomía. Su tasa de eficacia es baja (15).
- En el caso de la embolización, las tasas de respuesta son del 50%, con un 30% de recaídas en los primeros 3 años, susceptibles de obtener nueva respuesta con una reembolización.
- Su uso más extendido es como práctica previa a una esplenectomía urgente en pacientes con cifras de plaquetas muy bajas y sin respuesta a otras terapias.


AGENTES TROMBOPOYÉTICOS

- Son medicamentos aprobados en Europa por la EMA para el tratamiento de “adultos esplenectomizados refractarios a otros tratamientos”. Incluye

Tabla II. Pros y contras de la esplenectomía	
PROS	CONTRAS
Procedimiento "curativo"	Exéresis de un órgano sano
El fallo de la esplenectomía no implica fallo de respuesta a la mayoría de los tratamientos médicos posteriores	No predictibilidad de respuesta
Perfil de seguridad bien conocido y complicaciones generalmente prevenibles	Morbimortalidad postesplenectomía
Coste-efectivo	Mortalidad global
Posible uso en mujeres que desean tener hijos, dado la no descartada teratogenia de los agentes trombopoyéticos y del rituximab en posibles nuevos brotes de PTI que ocurriesen en gestaciones futuras	Riesgo de infección
Esplenectomía laparoscópica	Complicaciones vasculares

dos fármacos: romiplostim (peptídico, de formulación subcutánea) y eltrombopag (no peptídico, oral).

- La guía americana (3) "recomienda" los agentes trombopoyéticos para pacientes con riesgo de sangrado que muestran contraindicación para la esplenectomía y que hayan fallado a una línea de tratamiento previa. Se "sugiere" su uso en pacientes con riesgo de sangrado con fallo a una línea de tratamiento previa pero sin esplenectomía previa.
- Estos fármacos presentan una tasa de éxito superior al 80%, una mejora en la calidad de vida y mínimos efectos adversos (16-18).
- El efecto secundario de mayor entidad con este grupo de fármacos es el desarrollo de fibrosis reticulínica secundaria al tratamiento. Su tasa de incidencia real está en estudio, aunque se considera poco prevalente (19).
- Clásicamente se les considera medicamentos que no se pueden discontinuar, ya que se puede provocar una "trombopenia de rebote" (21). Sin embargo, tres grupos (americano, francés y español) han comunicado recientemente la posibilidad de que estos fármacos en un determinado

grupo de pacientes (aún sin aclarar) puedan mantener la respuesta tras la suspensión del agente trombotopoyético (22) 

ROMIPILOSTIM

- Análogo de la trombotopoyetina peptídico. Se administra por vía subcutánea una vez por semana, iniciando el tratamiento con una dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e incrementándola en 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ si el recuento de plaquetas es $<50 \times 10^9/\text{L}$, sin exceder la dosis máxima de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
- El tiempo necesario hasta obtener respuesta se estima en 5-14 días.
- La mediana de dosis semanal necesaria de fármaco es de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en esplenectomizados y de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en no esplenectomizados. Si la cifra de plaquetas en dos semanas consecutivas es $>150 \times 10^9/\text{L}$, debe bajarse la dosis en 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Si la cifra de plaquetas es $>250 \times 10^9/\text{L}$, debe suspenderse el tratamiento temporalmente, para volver a iniciarlo con una dosis inferior en 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cuando la cifra de plaquetas sea $<150 \times 10^9/\text{L}$.

En pacientes afectados de PTI crónica y tras 24 semanas de tratamiento, se ha comunicado un 78% de respuestas globales duraderas (más de cuatro semanas) en **esplenectomizados** y del 88% de respuestas globales (16).

Los acontecimientos adversos más frecuentes descritos en los pacientes tratados con romiplostim son leves, y entre ellos predominan ligeras cefaleas (39%). En algunos pacientes se ha observado un aumento de la reticulina en la médula reversible tras la retirada del fármaco. La relevancia de estos hallazgos está aún por determinar (17-19).

ELTROMBOPAG

- Se administra por vía oral (vo) a la dosis inicial de 50 mg al día, salvo en pacientes de origen asiático o con insuficiencia hepática grave, en los que se comenzará con 25 mg al día. Se podrá subir la dosis hasta un máximo de 75 mg al día, con el fin de alcanzar un recuento plaquetario $> 50 \times 10^9/\text{L}$. El tiempo necesario hasta obtener respuesta se estima en 7-28 días (4).
- Los estudios RAISE (18) y EXTEND (24) comunican una tasa de respuestas globales del 79-85%.

Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia son leves, y entre ellos destaca la cefalea moderada. Las alteraciones de la función hepática observadas en algunos pacientes recomiendan la práctica de controles periódicos de las transaminasas y la bilirrubina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el ajuste de la dosis y mensualmente en pacientes con recuentos estables de plaquetas. En pacientes con enfermedad hepática crónica se ha registrado un incremento del riesgo de eventos tromboembólicos. En algunos pacientes se ha observado un aumento de la concentración de reticulina en la médula ósea, aunque la relevancia de estos hallazgos está aún por determinar. **SERÍA INTERESANTE REFERENCIAR ESTE PARTE.**

La administración conjunta de eltrombopag con antiácidos y productos lácteos puede disminuir su absorción (26).

La inhibición por eltrombopag de los transportadores de membrana OATP1B1 y BCRP podrá aumentar la exposición de los fármacos que utilizan estos transportadores, como las estatinas. **SERÍA INTERESANTE REFERENCIAR.**

Bibliografía

1. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de PTI. SEHH 2011.
2. George JN, Mathias SD, Go RS, Guo M, Henry DH, Lyons R et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol.* 2009 Feb;144(3):409-15. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07464.x.
3. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011 Apr 21;117(16):4190-207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.
4. González-Porras JR, Escalante F, Pardo 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 Sep;91(3):236-41. doi: 10.1111/ejh.12146.
5. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussell JB et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010 Jan 14;115(2):168-86. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565.
6. Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica.* 2006 Aug;91(8):1041-5.
7. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 2004 Nov 1;104(9):2623-34.

8. Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, Stasi R, Joelsson J, Johansson E et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica*. 2013 Jun;98(6):875-80. doi: 10.3324/haematol.2012.075648.
9. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001 May 1;97(9):2549-54.
10. Habermalz B, Sauerland S, Decker G, Delaitre B, Gigot FJ, Leandros E et al. Laparoscopic splenectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2008;22:821-48.
11. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Jacobsen J, Fryzek JP et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2009 Oct 20;151(8):546-55.
12. Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013 Jun 6;121(23):4782-90. doi: 10.1182/blood-2012-12-467068.
13. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012 Aug 2;120(5):960-9. doi: 10.1182/blood-2011-12-309153.
14. Delaitre B, Champault G, Barrat C, Gossot D, Bresler L, Meyer C et al. Laparoscopic splenectomy for hematologic diseases. Study of 275 cases. *French Society of Laparoscopic Surgery. Ann Chir*. 2000 Jul;125(6):522-9.
15. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol*. 2007 Sep;14(5):535-56.
16. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Feb 2;371(9610):395-403. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2.
17. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1889-99. doi: 10.1056/NEJMoa1002625.
18. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011 Jan 29;377(9763):393-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2.
19. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, Hasserjian RP, Davis W, Rutstein M. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood*. 2009 Oct 29;114(18):3748-56. doi: 10.1182/blood-2009-05-224766.
20. Parrondo J, Grande C, Ibáñez J, Palau J, Páramo JA, Villa G. [Economic evaluation of Thrombopoietin Receptor Agonists in the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia]. *Farm Hosp*. 2013 May-Jun;37(3):182-91. doi: 10.7399/FH.2013.37.3.526.

21. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009 Feb 21;373(9664):641-8. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60402-5.
22. González-López TJ, Sánchez-González B, Pascual C, Arefi M, de Cabo E, Alonso A et al. Sustained response after discontinuation of short-and medium-term treatment with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia. *Platelets*. 2014 Feb 5. [Epub ahead of print].
23. Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee JW, Andriulli A et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2012 Aug 23;367(8):716-24. doi: 10.1056/NEJMoa1110709.
24. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013 Jan 17;121(3):537-45. doi: 10.1182/blood-2012-04-425512.
25. Hauber AB, Johnson FR, Grotzinger KM, Ozdemir S. Patients' benefit-risk preferences for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura therapies. *Ann Pharmacother*. 2010 Mar;44(3):479-88. doi: 10.1345/aph.1M567.
26. FT de Revolade®.
27. xxxxx
28. xxxxx

TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA

CONSIDERACIONES GENERALES

- El uso de rituximab en la PTI, al carecer de la aprobación por las agencias sanitarias, se realiza “fuera de indicación”.
- Ante la ausencia de alternativas terapéuticas efectivas para el tratamiento del paciente con PTI refractario o en recaída, se empezó a usar rituximab, siguiendo el esquema estándar usado para el tratamiento del linfoma (375 mg/m²/semanal/4 semanas).
- La llegada de los agentes trombopoyéticos ha motivado que las propias guías americanas de PTI de 2011 (1) “recomienden los agentes trombopoyéticos en pacientes con riesgo de sangrado y en recaída tras esplenectomía o en los que la misma esté contraindicada, tras fallo de al menos una línea de tratamiento previa”. Estas guías sólo “sugieren el uso de rituximab

en pacientes con riesgo de sangrado tras el fallo de una línea de tratamiento tal como corticoides, inmunoglobulinas o esplenectomía”.

- La guía española de 2011(2) considera que “para los pacientes con PTI refractaria a la esplenectomía y para aquellos en los que esté contraindicada esta intervención quirúrgica o no acepten su realización, los nuevos agentes trombopoyéticos son, actualmente, los fármacos de elección por su eficacia y excelente perfil de seguridad”.

La misma guía incluye a rituximab dentro del capítulo del tratamiento en pacientes refractarios.

- El Grupo Castellano-Leonés de Trombosis y Hemostasia considera, de acuerdo a las guías señaladas anteriormente, que rituximab debería emplearse tras el uso de los agentes trombopoyéticos. Sin embargo, creemos que aconsejar su uso en el tratamiento de pacientes refractarios y no en segunda línea de tratamiento es degradar en exceso su valor terapéutico en PTI, al asimilarlo a terapias de eficacia variable y generalmente mucho menor.
- Por este motivo hemos considerado crear en esta guía un capítulo dedicado al tratamiento de tercera línea en PTI, que creemos que es el lugar que debe ocupar en el momento actual rituximab a la hora de encarar nuestras decisiones terapéuticas en un paciente con PTI crónica refractaria.

RITUXIMAB

Anticuerpo monoclonal anti-CD20.

Modo de utilización: infusión iv, 375 mg/m²/ semana durante cuatro semanas. Se ha comunicado el empleo de rituximab a una dosis de 100 mg/semana durante cuatro semanas.

A dosis de 375 mg/m² x 4 semanas (5), el rituximab como agente único presenta un 40% de respuestas (recuento de plaquetas superior a 50.000/μl) al año y del 33% de pacientes a los dos años. El tiempo estimado hasta la respuesta con rituximab en monoterapia es de 7-56 días aproximadamente (4). Con la dosis de 100 mg/semana x 4 semanas, el tiempo necesario para alcanzar respuesta está en aproximadamente 35 días (6).

El perfil de seguridad del rituximab es aceptable (27% de reacciones con la primera infusión: náuseas, escalofríos, rinitis, urticaria, hipertensión, fiebre,

prurito, hipotensión, irritación de garganta. Se hacen más leves en infusiones posteriores.

Reactivación portadores asintomáticos de VHB. Reactivación de poliomavirus JC: leucoencefalopatía multifocal progresiva (es una complicación rara, pero debe ser tenida en cuenta).

El rituximab combinado con dexametasona se ha comparado al corticoide solo en tratamiento de primera línea. Este trabajo demostró una mayor eficacia que el corticoide aislado (63% de respuestas a los seis meses vs. 36%) pero con una tasa de efectos adversos grados 3/4 significativamente mayor (10 vs. 2%) (8). Similares resultados se han publicado recientemente (9).

Bibliografía

1. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190-207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.
2. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de PTI. SEHH 2011.
3. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007 Jan 2;146(1):25-33.
4. 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 Jan 14;115(2):168-86. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565.
5. Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrère F, Fenaux P, Cheze S et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2008 Aug 15;112(4):999-1004. doi: 10.1182/blood-2008-01-131029.
6. Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, Battista ML, Defina M, Palmieri S et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2010 Oct;85(4):329-34. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01486.x.
7. Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, Puglisi S, Isola M, Buttignol S et al. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2012 Sep;87(9):886-9. doi: 10.1002/ajh.23272.
8. Zaja F, Bacarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Apr 8;115(14):2755-62. doi: 10.1182/blood-2009-07-229815.

9. Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, Jensen BA, Jensen MK, Kjeldsen L et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013 Mar 14;121(11):1976-81. doi: 10.1182/blood-2012-09-455691.

OPCIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES REFRACTARIOS

En aproximadamente el 20% de pacientes diagnosticados de PTI no se consigue respuesta satisfactoria tras tratamientos de primera y segunda línea.

Crterios de inclusión para considerarla PTI refractaria:

1. No se alcanza tan siquiera remisión parcial o existe pérdida de remisión parcial tras esplenectomía (no aplicable a niños ni en pacientes con bazo accesorios).
2. Necesidad de tratamientos continuados para evitar o reducir el riesgo de sangrado.
3. PTI primaria confirmada.

Antes de iniciar otro tipo de tratamiento deben valorarse riesgos y beneficios, ya que hay pacientes con escasa sintomatología hemorrágica y estos tratamientos no están libres de complicaciones.

Tratamiento en pacientes refractarios:

1. Opciones basadas en quimioterapia:

Alcaloides de la vinca: **vimblastina** (0,1 mg/kg/semana x 6 semanas), **vincristina** (1 mg/m²/semana x 4 semanas), **ciclofosfamida** (1-3 mg/kg/día), **azatioprina** (150-300 mg/día).

No se dispone de estudios que avalen su eficacia. Su eficiencia es limitada y transitoria y pueden tener algunos efectos secundarios importantes.

Quimioterapia combinada:

- Ciclofosfamida 100-200 mg/día iv días 1-5 ó 1-7 + prednisona 0,5-1

mg /kg /día, días 1-7 + vincristina 1 a 2 mg día 1 + azatioprina 100 mg vo días 1-5 ó 1-7.

- Ciclofosfamida 100-200 mg/día iv días 1-5 ó 1-7 + prednisona 0,5 - 1 mg/kg/día, días 1-7 + etopósido 50 mg/día vo, días 1-7.
- Rituximab + ciclofosfamida + dexametasona.

2. Agentes inmunosupresores e inmunomoduladores:

Alemtuzumab: para PTI grave con riesgo vital. Inconveniente: larga inmunosupresión que precisa profilaxis antiinfecciosa.

Ciclosporina A: 5 mg/kg/día durante 6 días y 2,5-3 mg/kg/día (con controles de concentración plasmática).

Micofenolato: 1.000 mg/12 horas durante 3-4 semanas.

La respuesta suele desaparecer con la suspensión. Uso limitado a la falta de opciones.

3. Otros fármacos:

Danazol: derivado semisintético de la progesterona con efecto anabólico androgénico atenuado. Se ha utilizado a dosis de 400-800 mg/día, mínimo ocho semanas.

Dapsona: 75-100 mg. Se han conseguido respuestas del 50%, pero sus efectos secundarios, sobre todo cutáneos, obligan con frecuencia a suspender la medicación; puede provocar metahemoglobinemia y anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

4. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH):

Fase experimental. Debería considerarse sólo como última opción en PTI con sangrado grave.

Respuesta de tratamiento en PTI refractaria

- Mantenimiento de plaquetas en cifras >50.000.
- Reducción de toxicidad yatrogénica.

Bibliografía

Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007 Jan 2;146(1):25-33.

Clinical practice guideline on the evaluation and management of Immune Thrombocytopenia (ITP), 611 American Society of Haematology (2011).

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 Jan 14;115(2):168-86. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565.

OTRAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS DE SOPORTE

1. Medidas de soporte:

- Control de TA.
- Minimizar riesgos traumáticos.
- Siempre que sea posible, evitar los fármacos que alteran la función plaquetaria o los que tienen efecto anticoagulante.
- En pacientes con insuficiencia renal, mantener Hb >10 g/dl.

2. **Transfusión de plaquetas:** sólo deberá utilizarse en caso de hemorragia grave.

3. **Antifibrinolíticos:** pueden ser útiles. No utilizarlos en caso de hematuria.

SEGUIMIENTO

1. Pacientes con recuento de plaquetas estable, que no requieren tratamiento:

Hemograma de revisión cada 3-6 meses.

Autovigilancia del paciente para acudir a consulta si observa: signos de hemorragia, posible gestación, cirugías o procedimientos que puedan ocasionar sangrado.

2. Pacientes que requieren tratamiento activo:

Hemograma a demanda.

Si tiene tratamiento con corticoides:

- Controles de glucemia.
- Controles de TA.
- Controles de osteoporosis.
- Prevención de infecciones.

Si están esplenectomizados:

- Vacunación: antineumocócica, antimeningocócica, anti-*Haemophilus influenzae* B, antigripal.
- Control y tratamiento temprano de las infecciones.

Si sigue tratamiento con agentes trombopoyéticos:

- Hemograma semanal hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.
- Con recuentos de plaquetas estables por encima de 50.000, hemograma cada 4-6 semanas.
- Frotis de sangre si se sospecha aparición de mielofibrosis.
- Vigilar signos de enfermedad tromboembólica.
- Vigilar función hepática en tratamiento con eltrombopag.

Si sigue tratamiento con rituximab:

- Vigilar función hepática (puede aparecer reactivación de VHB).
- Vigilar sintomatología clínica neurológica (leucoencefalopatía multifocal progresiva).

TRATAMIENTO EN UNA SITUACIÓN DE URGENCIA

PTI: HEMORRAGIA GRAVE Y CIRUGÍA

La PTI presenta situaciones de hemorragia cerebral o digestiva que pueden ser causa de muerte. Estos hechos son poco frecuentes en la PTI, y aunque pueden acontecer a cualquier edad, son muy infrecuentes en niños y más habituales en mayores de 60 años. La cirugía constituye otra situación que precisa una intervención inmediata.

En caso de hemorragia grave o necesidad de cirugía, se puede lograr un aumento rápido de la cifra de plaquetas con metilprednisolona 1 g/día iv durante tres días y/o inmunoglobulinas (Igs iv) 1 g/kg y/o transfusión de plaquetas; esta transfusión puede lograr un incremento del recuento plaquetario con duración más prolongada de lo que pudiera esperarse.

A modo orientativo, Spahr J, en 2007, indica una aféresis cada 8 h junto con Igs iv 1 g/kg en infusión continua de 24 h, por otra parte Salama A, en 2008 utiliza la transfusión masiva de plaquetas de forma aislada, con una unidad cada 30 minutos.

Los pacientes en los que estos regímenes sean ineficaces en las primeras 24 h pueden responder a Igs iv 1 g/kg junto con plaquetas 1 U/h, durante las siguientes 24 horas.

En caso de hemorragia intracraneal se recomienda utilizar Igs iv y transfusión de plaquetas, con el objetivo de mantener una cifra de plaquetas superior a $50 \times 10^9/L$.

En casos refractarios a estos tratamientos, se recomienda FVIIa recombinante a dosis de 90 µg/kg (Gerotziapas GT, 2002) (Salama A, 2008).

Como medida inespecífica se puede utilizar el ácido aminocaproico, a dosis de 0,1 g/kg en 30-60 minutos, seguido por 6 g cada seis horas. Una vez controlada la hemorragia, la dosis se baja a 1-3 g/6 h (Mc Millan R, 1997).

Bibliografía

- Gerotziapas GT, Zervas C, Gavrielidis G, Tokmaktsis A, Hatjiharissi E, Papaioannou M et al. Effective hemostasis with rFVIIa treatment in two patients with severe thrombocytopenia and life-threatening hemorrhage. *Am J Hematol.* 2002 Mar;69(3):219-22.
- Mc Millan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 1997;126:307-14.
- Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2008 Nov;100(5):762-5.
- Salama A, Rieke M, Kiesewetter H, von Depka M. Experiences with recombinant FVIIa in the emergency treatment of patients with autoimmune thrombocytopenia: a review of the literature. *Ann Hematol.* 2009 Jan;88(1):11-5. doi: 10.1007/s00277-008-0608-3.
- Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol.* 2008;83:122-5.



Consideraciones especiales en ancianos con PTI

No hay directrices específicas para el tratamiento de la PTI en ancianos.

Hemos de tener presentes las siguientes consideraciones en cuanto a la PTI, su evolución y tratamiento en pacientes ancianos (pacientes ≥ 65 años):

- La incidencia del diagnóstico de PTI se incrementa con la edad.
- El recuento de plaquetas al diagnóstico es semejante en este grupo de edad y en pacientes más jóvenes.
- Presentan mayor incidencia de cualquier tipo de manifestación hemorrágica al diagnóstico: (82% ancianos y 68% en jóvenes; $p = 0,07$), y, las complicaciones hemorrágicas son más graves; con mayor incidencia de sangrado intracraneal (HIC) y sangrado gastrointestinal (H G-I) frente a las manifestaciones hemorrágicas en forma de sangrado mucocutáneo presentadas de forma más frecuente por el grupo de menor edad.

Esta incidencia de complicaciones hemorrágicas es independiente de la ingesta de fármacos antihemostáticos (anticoagulantes o antiplaquetarios y/o presencia de comorbilidades en este grupo de edad).

- La edad no influye en la incidencia de PTI crónica (PTI de evolución >12 m).
- La edad no influye en la respuesta a corticoides y/o inmunoglobulinas intravenosas (igs iv), pero presentan con mayor frecuencia efectos adversos con estos fármacos: descompensación de la glucemia y HTA

con la corticoterapia e insuficiencia renal y complicaciones respiratorias con Igs iv.

- Presentan mayor incidencia de complicaciones en la esplenectomía (60%) y mayor incidencia de mortalidad (10%); aunque la respuesta es semejante a pacientes más jóvenes y, por tanto, este tratamiento debe ser considerado en este grupo de edad en pacientes seleccionados.
- Se ha informado una mejor respuesta a danazol (dosis media diaria 400 mg) en este grupo de pacientes (66%), aunque con alteración de GOT y GPT (53%).
- La aparición de los agentes trombopoyéticos nos ofrece una alternativa eficaz en estos pacientes con menor incidencia de efectos adversos que otras alternativas terapéuticas y podrían ser considerados como tratamiento de segunda línea en este colectivo.
- Los pacientes ancianos presentan más dificultad para el manejo ambulatorio con mayor incidencia de hospitalización y presentan mayor mortalidad relacionada con los eventos hemorrágicos.

Bibliografía

- Andrès E, Daou S, Zimmer J, Federici L, Maloisel F. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in elderly patients. *Eur J Haematol.* 2007 Feb;78(2):175.
- Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Documento de Consenso. SEHH; 2011.
- 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 Sep;91(3):236-41. doi: 10.1111/ejh.12146.
- Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR, Languille L, Khellaf M, Bierling P et al. Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. *Am J Hematol.* 2011 Dec;86(12):980-4. doi: 10.1002/ajh.22170.



Trombocitopenia en el embarazo

TROMBOCITOPENIA EN LA GESTANTE

La incidencia de trombocitopenia en la gestación se estima de 8-10%, la mayoría sin repercusión clínica, y son expresión de procesos fisiológicos del embarazo. El punto de corte de la trombocitopenia se sitúa por debajo de $100 \times 10^9/L$ para identificar situaciones patológicas (tabla I).

Tabla I. Causas de trombocitopenia asociadas al embarazo

Trombocitopenias aisladas	Trombocitopenias asociadas a trastornos generales
Gestacional (incidental)	Cuadros hipertensivos <ul style="list-style-type: none"> • Preeclampsia • Síndrome HELLP
Inmune (PTI)	Fallo hepático agudo graso
Relacionada con fármacos: <ul style="list-style-type: none"> • TIH (con o sin trombosis) 	Microangiopatías trombóticas <ul style="list-style-type: none"> • Púrpura trombótica trombocitopénica • Síndrome hemolítico urémico
Hereditarias: <ul style="list-style-type: none"> • EVW tipo IIB • Trombocitopatías 	Inmunes <ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematoso sistémico • Anticuerpos antifosfolípidos
Congénitas	Coagulación intravascular diseminada Infecciones virales: VIH, VEB, CMV Deficiencias nutricionales Hiperesplenismo Disfunción de la médula ósea

CMV: citomegalovirus; VEB virus de Epstein-Barr; EVW: enfermedad de von Willebrand; HELLP: hemolisis, elevación de las transaminasas y trombocitopenia; PTI: trombocitopenia inmune primaria; TIH: trombocitopenia inducida por heparina.

TROMBOCITOPENIA GESTACIONAL

Durante el embarazo disminuye un 10% el recuento plaquetar y es debido a la combinación de hemodilución e incremento del aclaramiento en relación con la activación plaquetaria. Se responsabiliza del 65-80% de las trombocitopenias asociadas al embarazo y se caracteriza por un descenso leve o moderado, generalmente en el tercer trimestre, en mujeres sin historia previa conocida de trombocitopenia.

Si el recuento plaquetario es inferior a $70-80 \times 10^9/L$, se debe considerar otras posibles causas de trombocitopenia.

La trombocitopenia gestacional no se asocia con efectos adversos en la gestante y se resuelve tras el parto.

DIAGNÓSTICO DE PTI EN EL EMBARAZO

La incidencia de PTI en el embarazo se estima en un caso por cada 1.000-10.000 embarazos. Es la causa más frecuente de trombocitopenia aislada en el primer trimestre de gestación.

Las mujeres con antecedentes de PTI pueden presentar una exacerbación o una recaída.

El diagnóstico de PTI se basa en la exclusión de otras causas de trombocitopenia.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA TIPIFICAR LA POSIBLE ETIOLOGÍA

HISTORIA CLÍNICA

- ¿Presencia de diátesis hemorrágica previa y familiar?: síndrome de Bernard Soulier, EVW tipo 2B
- ¿Trombocitopenia documentada previamente?: PTI, desórdenes plaquetarios hereditarios
- ¿Asintomática? ¿Presencia de diátesis hemorrágica en el momento del diagnóstico?
- ¿Momento de diagnóstico?: primer trimestre →PTI, tercer trimestre →gestacional, cuadros hipertensivos
- ¿Hipertensión materna?: considerar preeclampsia, HELLP



FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA

- ¿Trombocitopenia aislada?: PTI, gestacional
- ¿Agregados plaquetarios? Pseudotrombocitopenia. EVW2B
- ¿Megatrombocitos?: PTI, síndrome de Bernard Soulier, anomalía de May-Hegglin, EVW tipo 2B
- ¿Esquistocitos?: HELLP, CID
- ¿Bicitopenias u otras alteraciones morfológicas?: hepatopatías, otras enfermedades hematológicas

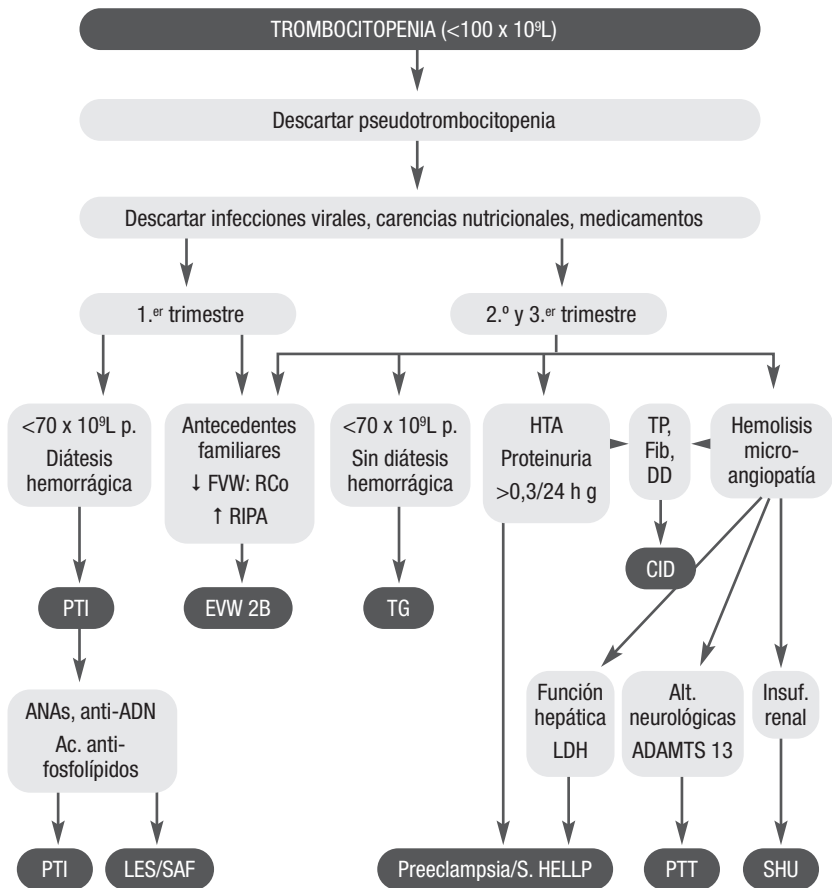


EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

- VIH, VHC, VHB
- ANAs, anticoagulante lúpico, anticardiolipinas
- Si HTA: transaminasas, creatinina y proteinuria
- Estudio de hemostasia

EVW: enfermedad de von Willebrand; PTI: trombocitopenia inmune primaria; CDI: coagulación intravascular diseminada; HELLP: hemólisis, elevación de las transaminasas y trombocitopenia; HTA: hipertensión arterial; VHC y VHB: infección virus hepatitis C y B; VIH: infección virus de inmunodeficiencia humana.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS TROMBOCITOPENIAS DURANTE EL EMBARAZO



TRATAMIENTO DE LA PTI EN EL EMBARAZO

La necesidad de una intervención terapéutica activa depende de la presencia de diátesis hemorrágica, del grado de trombopenia y de la proximidad al parto. Las mujeres con cifras de plaquetas $>20-30 \times 10^9/L$ no requieren tratamiento de forma sistemática.

En líneas generales, se acepta que recuentos $>50 \times 10^9/L$ son suficientes en los partos vaginales y $>80 \times 10^9/L$ en el caso de cesárea o de anestesia epidural.

Por su eficacia y bajo coste, la mayoría de los autores consideran los corticoides como la primera línea de tratamiento. Dosis de prednisona de 20-30 mg/día, ajustándose posteriormente hasta alcanzar la mínima dosis necesaria para mantener un recuento plaquetar hemostático eficaz.

Si el tratamiento con prednisona se asocia a HTA, diabetes gestacional o se precisa un incremento rápido de la cifra de plaquetas, pueden administrarse inmunoglobulinas iv cada 3-4 semanas.

No está claro el aumento del riesgo de malformaciones (labio leporino) asociados al uso de corticoides en el primer trimestre de gestación, pero si es posible, es mejor evitarlos en esta etapa.

Si no se obtiene una respuesta satisfactoria con prednisona o Ig en monoterapia, se pueden combinar ambas.

Aproximadamente en un 10-25% de las gestantes, la trombocitopenia es refractaria al tratamiento habitual. En estos casos puede considerarse la esplenectomía en el segundo trimestre del embarazo, con un índice de respuesta del 75%.

La seguridad de los agonistas de la trombopoyetina todavía no se ha confirmado en el embarazo.

TRATAMIENTO DE LA PTI DURANTE EL EMBARAZO (tabla II)

MANEJO DEL NEONATO

La indicación de cesárea debe basarse únicamente en criterios obstétricos. Los recuentos plaquetarios o la clínica hemorrágica de la madre no se correlacionan con el desarrollo de trombocitopenia neonatal. Por tanto, y ante la



Tabla II. Tratamiento de la PTI durante el embarazo

Indicaciones para iniciar el tratamiento	<p>Diátesis hemorrágica</p> <p>Pacientes asintomáticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primer y segundo trimestres plaquetas $<20 \times 10^9/L$ • Tercer trimestre: $<30 \times 10^9/L$ • Previo a procedimientos invasores
Parto: plaquetas: recuentos seguros	<p>Vaginal: $\geq 50 \times 10^9/L$</p> <p>Cesárea: $\geq 80 \times 10^9/L$</p> <p>Anestesia epidural: $\geq 80 \times 10^9/L$</p>
Glucocorticoides: primera línea de tratamiento	<p>Primer y segundo trimestre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis inicial: 20-30 mg/día • Ajustes posteriores: dosis mínima necesaria
Inmunoglobulinas iv: primera línea de tratamiento	<p>Preferentemente en el tercer trimestre</p> <p>Hemorragia aguda grave</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2-5 g/kg en 2-5 días • Efecto transitorio: repetir tratamiento
Inmunoglobulinas iv: segunda línea de tratamiento	<p>Fallo a glucocorticoides con cifra de plaquetas $<10 \times 10^9/L$</p> <p>Fallo a glucocorticoides y hemorragia con cifra de plaquetas $10-30 \times 10^9/L$</p>
Glucocorticoides + inmunoglobulinas	<p>Fallo a la monoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metilprednisolona 1 g e Ig 1-2 g/kg
Esplenectomía	<p>Segundo trimestre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si es absolutamente necesario • Laparoscopia • Vacunación habitual

imposibilidad de predecir la trombocitopenia en el recién nacido, deben evitarse los procedimientos invasivos, tales como la obtención de muestras de sangre del cuero cabelludo, la cordocentesis y los partos instrumentados.

Los mayores descensos de plaquetas en los niños se observan a las primeras 48 horas de vida, por lo que deben efectuarse hemogramas seriados durante los primeros siete días de vida.

En los neonatos con clínica hemorrágica o cifras de plaquetas $<20 \times 10^9/L$ la administración de una única dosis de Igs iv (1 g/kg) produce una rápida respuesta.



Bibliografía

Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Documento de consenso. SEHH, 2011. Capítulo 7: "Trombocitopenia en el embarazo"; pags 32-38.

Ravindra Sadore and Eugene P. Frenfel. Haemathological complications in Obstetrics, Pregnancy and Gynecology. Edición del 2006 (1ª edición), capítulo 15: "Thrombocytopenia in pregnancy" pags 490-506.

Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2003 Dec 15;102(13):4306-11.



Tratamiento de la PTI en el niño

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

- Las recomendaciones de este capítulo son una síntesis del documento consenso publicado en 2011 por la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (1) y de las recomendaciones de las guías americanas de PTI de 2011 (2).
- La incidencia mayor de PTI en el niño ocurre entre los dos y los ocho años de edad. Características diferenciales de la PTI en estas edades con respecto a la PTI del adulto son el antecedente frecuente de un proceso infeccioso desencadenante y una mayor tendencia a la remisión espontánea (1).
- Al igual que en adultos, no es necesaria la realización de aspirado/biopsia de médula ósea en niños/adolescentes que presentan hallazgos típicos de PTI (recomendación grado 1B). Tampoco se debe realizar en niños aunque fracase el tratamiento con inmunoglobulinas (recomendación grado 1B) (2).
- Con respecto al tratamiento de la PTI en niños, la menor frecuencia de comorbilidades facilita el manejo de esta enfermedad. La decisión terapéutica se debe realizar teniendo en cuenta la alta expectativa de vida de los niños y los posibles efectos secundarios de los fármacos (1). La rareza de complicaciones hemorrágicas graves a largo plazo en PTI pediátrica ha tenerse en cuenta a la hora de la decisión terapéutica (3).
- La guía americana recomienda sólo observación de manera independiente al recuento plaquetar en pacientes sin sangrado o con sangrado mínimo (petequias o hematomas) (recomendación grado 1B) (2).

- Debe realizarse el ingreso hospitalario en aquellos niños que presenten hemorragia activa o gran predisposición para la misma y/o un recuento plaquetar igual o inferior a 20.000/ μ l (1).
- Como tratamiento inicial de la PTI, se recomienda emplear prednisona vía oral o metilprednisolona iv en pauta específica de pediatría: 4 mg/kg/día (dosis máxima 180 mg/día) durante 4 días, 2 mg/kg durante 3 días y suspender. Se considera como tratamiento de primera línea alternativo el empleo de inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis: 0,8-1 g/kg, 1 sola dosis (1)
- La guía americana recomienda de manera indistinta ambos tratamientos (lgs o un pulso corto de esteroides) como tratamiento de primera línea (grado de recomendación 1B) (2). Recomienda así mismo el uso de lgs iv si se desea un incremento rápido de la cifra de plaquetas con el mismo grado de recomendación 1B.
- Nosotros, de acuerdo a la experiencia en nuestro medio, suscribimos por completo las recomendaciones de las guías española y americana.

Bibliografía

1. Monteagudo E, Fernández-Delgado R, Sastre A et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la PTI en el niño, PTI-2010. Anales de Pediatría 2011 Jun;74(6):414.e1-8.
2. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011 Apr 21;117(16):4190-207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.
3. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld E et al; Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II Participants. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). Blood. 2013 May 30;121(22):4457-62. doi: 10.1182/blood-2012-12-466375.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA Y TERCERA LÍNEA

Aproximadamente el 10-20% de los niños con PTI evolucionan de forma más crónica. Se considera PTI persistente a la permanencia de un recuento de plaquetas inferior a 100 x 10⁹/L después de 12 semanas del diagnóstico, existiendo aún la posibilidad de remisiones espontáneas, y PTI crónica cuando se superan los 12 meses de evolución de la enfermedad, con frecuentes epi-

sodios de recaída. Esta última se asocia con frecuencia a enfermedades autoinmunes, procesos linfoproliferativos, etc.

En los pacientes que recaen o que no responden adecuadamente a los tratamientos de primera línea, se debe pasar al siguiente escalón terapéutico con el objetivo de reducir la toxicidad de tratamientos inmunosupresores a largo plazo. El objetivo principal del tratamiento en la PTI crónica no es curar la enfermedad, sino prevenir los episodios hemorrágicos, debiendo basar las decisiones terapéuticas en los síntomas más que en el número de plaquetas. Estas decisiones deben ser individualizadas y en colaboración con el paciente y la familia.

El tratamiento debe ir acompañado de medidas de soporte que disminuyan el riesgo de sangrado:

- Restringir las actividades físicas con elevado riesgo de traumatismo.
- Evitar los fármacos con actividad antiagregante plaquetaria.
- Control del sangrado menstrual, asociando tratamiento hormonal (acetato de medroxiprogesterona), si es preciso.
- Uso de fármacos antifibrinolíticos, en función del riesgo y localización del sangrado.

Tratamiento de segunda línea

Las posibilidades a considerar son:

1. **Dexametasona:** 0,6 mg/kg/día (máx. 40 mg) vía oral en una dosis durante cuatro días cada mes.
2. **Bolus de glucocorticoides (metilprednisolona):** 30 mg/kg/día durante 3 días, en perfusión iv de dos horas.
3. **Inmunoglobulina anti-D:** 50-75 µg/kg en dosis única intravenosa. Indicada exclusivamente en pacientes Rh positivos.

Tratamiento de tercera línea

1. Esplenectomía

Aunque tradicionalmente considerada como tratamiento de segunda línea, los grupos de consenso actual la incluyen en el siguiente escalón,

considerándose como el tratamiento más efectivo de entre ellos. Está indicada en:

- PTI de diagnóstico reciente o persistente con clínica hemorrágica de riesgo vital que no responde a los tratamientos previamente instaurados.
- PTI crónica con urgencia hemorrágica o cifra de plaquetas persistentemente inferior a $30 \times 10^9/L$.

Aunque no existen criterios definidos, se recomienda esperar al menos 12 meses tras el diagnóstico inicial, debiendo realizar siempre previamente un aspirado medular y un estudio que demuestre que el bazo es el principal lugar de captación de plaquetas. Es efectiva en el 60-80% de los casos, con una elevación inmediata de la cifra de plaquetas, pero tiene un 1-2% de riesgo de ocasionar septicemia por organismos encapsulados, especialmente en niños menores de dos años y más frecuente durante el primer año, pero que persiste durante toda la vida. Es por ello que se deben tomar una serie de medidas de prevención:

- Demorar la esplenectomía hasta después de los 5-6 años de vida.
- Comprobar que existe un adecuado entorno familiar (vivienda, hábitos,...).
- Vacunación previa a la intervención frente a: neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae*, y posteriormente con la siguiente frecuencia: neumococo (cada 5-10 años), meningococo (cada dos años), *Haemophilus influenzae* y gripe (anual).
- Si es posible, realizarla por vía laparoscópica.
- Profilaxis antibiótica con penicilina oral durante los 2-5 primeros años tras la esplenectomía.
- Tratamiento antibiótico empírico urgente ante la sospecha de sepsis.

2. Tratamientos farmacológicos

Los tratamientos que a continuación se relacionan deberán emplearse únicamente ante pacientes refractarios a los tratamientos previos (10-15% de los casos) o que tienen contraindicación para la esplenectomía,

y que presentan trombocitopenia ($<30 \times 10^9/L$) persistente o crónica de más de dos años de evolución acompañada de clínica hemorrágica activa o factores de riesgo de sangrado que desaconsejan la simple observación del paciente.

Aunque las opciones terapéuticas son variadas, ofrecen escasas tasas de respuesta y no exentas de efectos secundarios. Por otra parte, la ausencia de estudios controlados no permite ofrecer unas recomendaciones claras sobre la opción más adecuada, debiendo ser en todo caso el tratamiento individualizado. El empleo de estas medicaciones exige una monitorización en centros especializados (tabla I).

3. Otras opciones terapéuticas son:

- **Poliquimioterapia:** La combinación que se ha empleado incluye ciclofosfamida, vincristina, prednisona y procarbazona o etopósido (CEOP).

Fármaco	Dosis	% respuestas	Tiempo hasta respuesta
Azatioprina	1-4 mg/kg/día	20% RC, 45%	4-6 meses
Vincristina	1,5 mg/m ² /semanal (máx. 2 mg)	RP	1 mes
Vinblastina	6 mg/m ² /semanal (máx. 10 mg)	12% (adultos)	1 mes
Interferón alfa	3 x 10 ⁶ U/m ² sc 3 veces/sem	25%	
Ciclosporina	5 mg/kg/día	40-50%	2-4 semanas
Ciclofosfamida	1-2 mg/kg/día	30%	6-8 semanas
Danazol	1-1,5 g/m ² /3 semanas		3-6 meses
Rituximab	50 mg/m ² /día 375 mg/m ² iv/semanal (x4)	40%	3-4 semanas

Al igual que el uso de ciclofosfamida aislada, deben reservarse para situaciones extremas.

- **Rituximab (anti-CD20):** Su uso en niños se apoya únicamente en estudios no aleatorizados en casos seleccionados, por lo que su solicitud debe realizarse mediante el procedimiento de “uso compasivo”. La tasa de respuestas es del 30-60%, aunque la experiencia en adultos sugiere que su combinación con altas dosis de dexametasona puede mejorar las tasas de respuesta de la monoterapia.
- **Agentes trombopoyéticos (romiplostim y eltrombopag):** Están aún en fase de investigación en niños, si bien parece que se convertirán en tratamiento de elección por su eficacia y seguridad. Aunque parecen ofrecer resultados esperanzadores, exigen un tratamiento continuado ya que exclusivamente estimulan la trombopoyesis sin provocar la remisión de la enfermedad, y suponen un aumento del riesgo trombótico. El primero de ellos se administra por vía subcutánea con periodicidad semanal, mientras que el segundo es de administración oral diaria.
- Finalmente, en situaciones de muy alto riesgo de hemorragia intracranial (0,5% de los casos) se pueden considerar también las siguientes opciones, preferentemente de forma combinada:
 - La **transfusión de plaquetas** (a doble o triple dosis de la habitual) para mantener recuentos $>50 \times 10^9/L$ puede ser una opción a valorar en pacientes no esplenectomizados en situaciones excepcionales.
 - **Metilprednisolona:** *Bolus* de 30 mg/kg/día, en perfusión iv, durante tres días.
 - **Inmunoglobulinas iv** a dosis de 1 g/kg/día durante dos días o **gam-maglobulina anti-D** a dosis de 75 mcg/kg, en dosis única (exclusivamente en pacientes Rh positivos que no hayan sido esplenectomizados).
 - La **esplenectomía de urgencia** y el uso de **factor VIIa recombinante** pueden ser opciones a considerar ante hemorragias de riesgo vital o previamente a realizar una craneotomía.

Bibliografía

- Couselo JM. Alteraciones de la hemostasia. Patología plaquetaria. En: Madero L.: Manual de hematología pediátrica. Ed. Ergon, Madrid, 2006 (pág. 109-40).
- Mokhtar GM, Tantawy AA, El Sherif NH. Romiplostim therapy in children with unresponsive chronic immune thrombocytopenia. *Platelets*. 2012;23:264-73.
- Muñiz-Díaz E, Pujol-Moix N. Púrpura trombocitopénica autoinmune. En: Pujol-Moix N: Trombocitopenias. Ed. Harcourt, Madrid 2002 (pág. 214-21).
- 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.
- Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld E et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood*. 2013 May 30;121(22):4457-62. doi: 10.1182/blood-2012-12-466375.
- Parodi E, Rivetti E, Amendola G, Bisogno G, Calabrese R, Farruggia P et al. Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response. *Br J Haematol*. 2009 Feb;144(4):552-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07487.x.
- Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012 Jun 21;119(25):5989-95. doi: 10.1182/blood-2011-11-393975.
- Psaila B, Bussell JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br J Haematol*. 2008;143:16-26.
- Sanz MA, Vicente V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. Conferencia de consenso. *Med Clin* 2012; 138(6):261.e17.
- Wood JH, Partrick DA, Hays T, Ziegler MM. Predicting response to splenectomy in children with immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Surg*. 2010;45:140-4.



Manejo en situaciones especiales

ANTICOAGULACIÓN Y ANTIAGREGACIÓN

La anticoagulación y/o antiagregación constituyen parte fundamental del tratamiento de la patología cardiovascular y tromboembólica, ambas cada vez más frecuentes en nuestra sociedad, sobre todo entre la población mayor de 50 años, donde la PTI crónica tiene una alta prevalencia (aprox. 20:100.000). Ambas terapéuticas, por norma general, están contraindicadas con cifras de plaquetas inferiores a $50-75 \times 10^9/L$ (1, 2), por lo que es importante un adecuado abordaje de estos pacientes.

La trombocitopenia, de cualquier magnitud, no protege a los enfermos de padecer eventos tromboembólicos arteriales o venosos, y la incidencia de ictus, síndromes coronarios agudos y enfermedad tromboembólica venosa es, cuanto menos, similar a la de la población general (3, 4). Se desconoce la fisiopatología de los fenómenos tromboembólicos en la PTI, aunque se ha documentado el rol protrombótico de los corticoides, inmunoglobulinas y agonistas del receptor de la trombopoyetina (1).

Los datos publicados son escasos y la mayoría de los pacientes con trombocitopenias significativas que requieren uno u otro tratamiento son excluidos de los estudios clínicos. En la literatura únicamente pueden encontrarse casos clínicos aislados o pequeñas series de casos (1). Por todo ello, la evidencia de las recomendaciones emitidas a continuación es débil y debe valorarse adecuadamente al paciente, ponderando cuidadosamente el riesgo tromboembólico sobre el riesgo hemorrágico, el cual no está condicionado sólo por su trombocitopenia sino también por otros muchos factores (historia anterior de hemorragia, comorbilidades, edad, uso concomitante de otros medicamentos, etc.).

RECOMENDACIONES GENERALES

- Iniciar tratamiento específico de la PTI para alcanzar lo antes posible una cifra segura de plaquetas ($\geq 50 \times 10^9/L$) con seguimiento estrecho del paciente.
- En caso de cifras $< 30 \times 10^9/L$, valorar actitud ponderando muy cuidadosamente beneficio/riesgo ya que las complicaciones hemorrágicas son frecuentes.
- Instruir al paciente para reconocer con prontitud los signos y síntomas asociados con la clínica hemorrágica y facilitar un rápido acceso a atención médica urgente.
- Si el paciente presentase hemorragia activa moderada-grave (grados II-IV OMS –Anexo I–) no se debe iniciar ningún tipo de tratamiento anticoagulante y debe suspenderse de inmediato en caso de haberse ya iniciado.

ANTIAGREGACIÓN

- En pacientes con PTI y patología coronaria arterial podría administrarse ácido acetilsalicílico (AAS) o tienopiridinas (clopidogrel, prasugrel, etc.), siempre que la cifra plaquetar sea $\geq 30 \times 10^9/L$, ya que el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) supera al riesgo hemorrágico.
- No se pueden establecer recomendaciones específicas para los casos de ictus y fibrilación auricular en los cuales esté indicada la antiagregación.
- No deben usarse *stents* recubiertos farmacológicamente, siempre que sea posible, debido a que requieren un periodo de anticoagulación más prolongado e intenso.

ANTICOAGULACIÓN

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETEVE)

Las recomendaciones emitidas se basan en la extrapolación de los datos obtenidos en el manejo de pacientes oncológicos con trombocitopenia (1, 2, 6), ante la falta de publicaciones dentro de la PTI.

PROFILAXIS EN PACIENTES DE ALTO RIESGO TROMBOEMBÓLICO:

- $\geq 30 \times 10^9/L$: iniciar tratamiento con dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular (HBPM) o HNF, heparina sódica no fraccionada (HNF) a dosis bajas (p. ej., 5.000 UI sc 2 ó 3 veces al día).

Nota: Considerar movilización precoz y/o profilaxis mecánica (contraindicada si plaquetas $< 20 \times 10^9/L$ o presencia de petequias) si no puede realizarse profilaxis farmacológica.

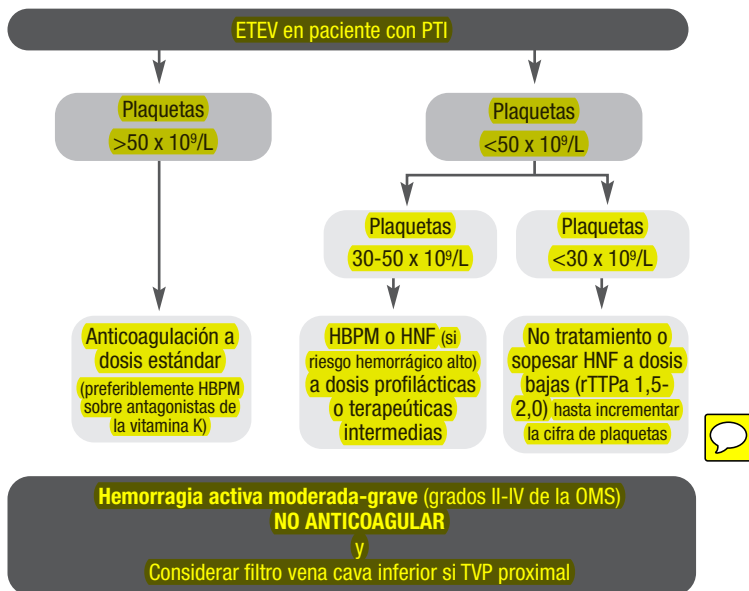


Figura 1.

TRATAMIENTO DE LA ETEV (Fig. 1):

- $\geq 30 \times 10^9/L$: iniciar tratamiento con dosis profilácticas o terapéuticas intermedias de heparina de bajo peso molecular (HBPM) o HNF, heparina sódica no fraccionada (HNF) a dosis bajas (p. ej., 5.000 UI sc 2 ó 3 veces al día).



- $\geq 50 \times 10^9/L$: iniciar tratamiento con dosis plenas de HBPM o HNF.

Nota: Considerar la implantación de un filtro de vena cava inferior si trombosis venosa profunda proximal y no es posible iniciar el tratamiento anticoagulante apropiado.

FIBRILACIÓN AURICULAR

No existen publicaciones específicas que soporten una actitud basada en la evidencia (7). Las recomendaciones podrían extrapolarse de las establecidas para la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (EDEV):

- $\geq 30 \times 10^9/L$: iniciar tratamiento con dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular (HBPM) o, preferiblemente, heparina sódica no fraccionada (HNF) a dosis bajas (p. ej., 5.000 UI sc 2 ó 3 veces al día).
- $\geq 50 \times 10^9/L$: iniciar tratamiento con dosis plenas de HBPM o HNF.
- $\geq 50 \times 10^9/L$ mantenidas y sin signos ni síntomas hemorrágicos (petequias, equimosis, disminución de la cifra de hemoglobina, etc.): considerar iniciar anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K, preferiblemente aquel disponible con menor vida media (acencumarol > warfarina > fenprocumon) y siempre con una estrecha monitorización del INR y del recuento plaquetario. *Si esto no es posible, considerar otras opciones terapéuticas.*

NO hay datos disponibles con los nuevos anticoagulantes orales.

Bibliografía

1. Matzdorff A, Beer JH. Immune thrombocytopenia patients requiring anticoagulation--maneuvering between Scylla and Charybdis. *Semin Hematol.* 2013 Jan;50 Suppl 1:S83-8.
2. Grainger JD, Paula HB, Bolton-Maggs, Godeau B et al. Diagnosis and management of chronic ITP: comments from an ICIS expert group. *Annals of Hematology.* July 2010, Volume 89, Issue 1 Supplement, pp 11-17.
3. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland AC et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica.* 2010 Jul;95(7):1167-75.

4. Nørgaard M, Severinsen MT, Lund Maegbaek M, Jensen AØ, Cha S, Sørensen HT. Risk of arterial thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2012 Oct;159(1):109-11.
5. Andras A, Sala Tenna A, Crawford F. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD002001.
6. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf.
7. Cantoni N, Heizmann M, Bargetzi M. Immune thrombocytopenia and anticoagulation: the role of romiplostim in the early treatment. *Br J Haematol.* 2012 Jun;157(5):639-41.

ANEXO I

Escala de sangrado de la OMS

Escala de sangrado de la OMS	
Grado	Tipo de sangrado
0	Ninguno
1	Petequias, equimosis de menos de 2,5 cm, sangre oculta en heces u orina, leves pérdidas vaginales
2	Hemorragia evidente que no requiera transfusión de concentrado de hemáties, aparte de las necesidades transfusionales rutinarias: epistaxis, hematuria, hematemesis, melenas
3	Hemorragia que requiera la transfusión de uno o más concentrados de hemáties
4	Hemorragia con amenaza vital, definida como una hemorragia masiva que causa compromiso hemodinámico o hemorragia dentro de un órgano vital (por ejemplo, hemorragia intracraneal, pericárdica, pulmonar)

A black and white microscopic image showing several platelets (small, disc-shaped cells) against a dark background. The text is overlaid on this image.

Recomendaciones generales para pacientes con PTI

Los síntomas derivados de la PTI junto con la ansiedad o el miedo a las hemorragias condicionan un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes con PTI. Además, hay que sumar los efectos secundarios a los tratamientos. Los niños con PTI pueden verse aislados si existen restricciones en su estilo de vida y en adultos se puede afectar notablemente su productividad laboral.

Todas las dudas que tenga acerca de su enfermedad y tratamiento deben ser siempre consultadas a su hematólogo. No obstante, es importante proporcionar a los pacientes y sus familiares todo el apoyo y orientación que necesitan para que puedan llevar una vida normal.

Con los tratamientos actuales para la enfermedad y la toma de precauciones, la PTI es ampliamente manejable. El objetivo del tratamiento es mantener un recuento plaquetario seguro que impida las hemorragias y consiga una calidad de vida razonablemente normal. El tratamiento debe individualizarse en cada paciente pero teniendo como premisa fundamental usar las menos intervenciones terapéuticas posibles, para que así logremos reducir la probabilidad de toxicidades (tabla I).

Tabla I. Recomendaciones generales para el paciente con PTI

Actividades	La mayoría de las actividades pueden ser llevadas a cabo <ul style="list-style-type: none">• Evitar actividades con alto riesgo de heridas y/o hemorragia: Deportes de contacto (fútbol, rugby, boxeo)• Si cuchillos o utensilios cortantes, usar guantes• Usar vestimenta protectora (cascos, rodilleras, coderas, etc.)
Medicación	Evitar fármacos que aumenten el riesgo de hemorragia (1): <ul style="list-style-type: none">• Antiagregantes plaquetarios: aspirina, clopidogrel, etc.• Anticoagulantes: acenocumarol, warfarina, etc.• Antiinflamatorios: ibuprofeno, naproxeno, etc.
Higiene personal	<ul style="list-style-type: none">• Utilizar un cepillo de dientes suave• Evitar seda dental cuando el recuento de plaquetas sea $<50 \times 10^9/L$• Consultar al dentista regularmente para evitar sangrado de encías y/o enfermedades de las encías• Usar una maquinilla eléctrica en lugar de una navaja o cuchilla para afeitarse
Viajes	Hacerse un seguro de viaje adecuado. Durante el vuelo: <ul style="list-style-type: none">• Seguir ejercicios recomendados durante el vuelo, para prevenir la trombosis venosa profunda• Usar medias de apoyo• Evitar alcohol y beber mucha agua
Esplenectomizado	<ul style="list-style-type: none">• Seguir una correcta vacunación• Si fiebre, debe acudir al centro hospitalario más cercano (hemocultivo y antibiótico)• El paludismo puede ser muy grave en su situación; valore el no viajar a zonas endémicas de paludismo. Realice la profilaxis estricta. Igualmente realice profilaxis frente a meningococo A y C antes de viajar a zonas donde la meningitis es frecuente.
Alimentación	<ul style="list-style-type: none">• Evitar alcohol, alimentos ricos en quinina• Beber abundante agua y alimentación rica en fibra

(continúa)

(continuación)

Procedimiento dental o quirúrgico	<ul style="list-style-type: none">• Consúltelo siempre a su hematólogo• Seguir las recomendaciones de nivel mínimo de plaquetas según procedimiento (2)• Puede utilizarse ácido tranexámico para prevenir sangrado excesivo
Otros	<ul style="list-style-type: none">• Menstruación prolongada: consulta Ginecología (valoración de progesterona). Pueden usarse antifibrinolíticos.
Observaciones 1. Usar medicamentos que contienen acetaminofeno o paracetamol para el dolor y la fiebre. Si aspirina, AINE, acenocumarol u otros antitrombóticos son esenciales; mantener recuento de plaquetas $>40 \times 10^9/L$ 2. Dental ($>20 \times 10^9/L$), cirugía mayor ($>80 \times 10^9/L$), neurocirugía ($>100 \times 10^9/L$)	

Calidad de vida en el paciente con PTI

La trombopenia inmune primaria (PTI) es una patología muy heterogénea en cuanto a su forma de presentación y a sus manifestaciones clínicas, y que incide de forma muy diversa en la calidad de vida (CV) de los individuos que la padecen. Los principales factores implicados en dicha calidad de vida se resumen en la tabla I.

Muchos de los factores mencionados están interrelacionados entre sí, siendo el recuento plaquetario el más determinante de la CV (1), puesto que es el que más influye tanto en la frecuencia y gravedad de las complicaciones he-

Tabla I. Factores relacionados con la calidad de vida en PTI

Factores relacionados con la enfermedad	Factores relacionados con el tratamiento
Recuento plaquetario	Administración de tratamiento
Episodios hemorrágicos	Eficacia del tratamiento
Astenia	Efectos psíquicos/físicos del tratamiento
Ingresos/visitas hospitalarias	Complicaciones infecciosas
Edad	Hiperglucemia
Duración de la PTI (aguda vs. crónica)	Riesgo tromboembolismo
Limitación actividad física	Esplenectomía
Efectos psíquicos (miedo)	Vía administración

morrágicas como en la necesidad de tratamiento e intensidad del mismo y, por tanto, en la probabilidad de complicaciones que éste acarrea.

El interés por las cuestiones relacionadas con la CV ha surgido durante la última década, y en especial asociado al desarrollo de los agentes trombopoyéticos. Hasta el momento, la mayor parte de los datos publicados a este respecto proceden de series retrospectivas que incluyen por lo general pocos pacientes, y tratados en centros de referencia (sesgo de selección) o bien de ensayos clínicos de evaluación de romiplostim y eltrombopag.

ESCALAS DE VALORACIÓN DE CALIDAD DE VIDA EN PTI

Para la valoración de la CV en PTI se han empleado dos tipos de escalas, unas específicas para PTI y otras generales de salud que se han aplicado a este tipo de pacientes. Entre las primeras se encuentran la ITP-PAQ (Immune Thrombocytopenic Purpura-Personal Assessment Questionnaire) (2), utilizada en los ensayos clínicos en fase III de desarrollo de romiplostim y la KIT (Kids ITP Tools) (3), utilizada muy aisladamente en estudios de PTI en población pediátrica o adolescente. Entre los cuestionarios de valoración genérica de CV el más utilizado en esta patología, aunque no el único, ha sido el SF-36 (Short Form 36 Health Survey) (4), empleado en el ensayo RAISE de desarrollo de eltrombopag (5).

La escala ITP-PAQ (Anexo I) fue publicada por primera vez en 2007 y está integrada por 44 ítems distribuidos en 11 escalas que evalúan aspectos relacionados con la salud física, psicológicos y emocionales, relacionados con la calidad de vida en general, con la actividad social, con la salud reproductiva en mujeres y con la vida laboral. Cada una de las escalas se valora por parte del paciente mediante una escala de Likert (una mayor puntuación representa una mejor percepción subjetiva del estado de salud) y la encuesta se realiza antes del inicio del tratamiento (basal) y a las 4, 12 y 24 semanas del inicio del mismo.

Por otra parte, el cuestionario SF-36 (Anexo II), diseñado en 1992, incluye 36 ítems que valoran aspectos positivos y negativos relacionados con el estado de salud más un ítem de transición que valora el cambio experimentado durante el curso del último año; estos ítems se distribuyen en ocho escalas que valoran también aspectos físicos (estado físico, actividad física, dolor, estado

general de salud, vitalidad), sociales (actividad social), y psicológicos/emocionales (estado emocional, salud mental). Cada ítem se valora por medio de una escala de Likert entre 0 y 100 de modo similar al ITP-PAQ. Existe una versión estándar que se lleva a cabo a las cuatro semanas y una aguda que se realiza al cabo de una semana; se han descrito problemas para su aplicación en pacientes ancianos (elevada proporción de pacientes no contestan o dejan preguntas en blanco). También existen versiones reducidas: SF-12/SF-8, aplicable a muestras poblacionales grandes (>500), y otra versión 2.0 que mejora la claridad y simplifica las preguntas.

Ambas escalas han sido adecuadamente evaluadas y poseen una importante sensibilidad a los cambios, precisión o fiabilidad y validez (2). Como limitaciones, ninguna de las dos escalas incluye la evaluación de aspectos importantes en la CV como la función sexual, la vida familiar, la función cognitiva y el sueño.

DATOS PUBLICADOS SOBRE CALIDAD DE VIDA EN PTI

Existen datos procedentes de series cortas y retrospectivas de pacientes tratados en centros de referencia y, por ello, más graves y resistentes a los tratamientos que indican que la CV percibida por los pacientes con PTI es inferior a la de la población general (con la excepción de la salud mental) y la de la población sana, y también en aquellos pacientes que precisan tratamiento con respecto a aquellos en los que éste no es necesario (6).

Algunos estudios han evaluado aquellos aspectos de la enfermedad que ocupan más a los pacientes con PTI. En esta lista aparece en primer lugar el riesgo de sangrados, al que acompañan los efectos secundarios del tratamiento (aumento de apetito y peso, efectos estéticos, hiperglucemia, osteoporosis, infecciones, cambios en la personalidad/irritabilidad, insomnio), las posibles restricciones para las actividades de la vida diaria, los posibles retrasos que puedan sufrir intervenciones quirúrgicas, la posibilidad de necesidad de una esplenectomía y las posibles complicaciones durante los embarazos y partos (7, 8).

La valoración comparativa de la toxicidad de diversos tratamientos habituales (entre los cuales no estaban incluidos los agonistas trombotocíticos) para la PTI por parte de los pacientes es claramente desfavorable a los corticoides.

Prácticamente el 100% de los pacientes que habían sido tratados con los mismos, referían haber sufrido algún tipo de efectos secundarios y en mayor cuantía, los cuales obligaron a suspender el tratamiento o reducir sus dosis en un 38% de los casos; en más de la mitad de los pacientes (53%), los efectos secundarios de los corticoides resultaron muy limitantes a la hora de desarrollar una actividad diaria normal (8).

Las preferencias expresadas por los pacientes afectados de la enfermedad en cuanto a las características de los tratamientos a recibir son claras: se trata de tratamientos de elevada eficacia, administrados por vía oral, con un perfil de toxicidad favorable y que permitan evitar los corticoides y la necesidad de esplenectomía (9). Además, en casos de PTI tratados previamente que cambian su tratamiento por alguno de los nuevos agentes trombotopoyéticos, los pacientes han percibido una mejoría en su CV, una mayor comodidad y una mayor satisfacción global con el tratamiento empleando tratamientos por vía oral que parenteral (10).

***Recomendación:** Se recomienda la valoración de parámetros de calidad de vida en pacientes con PTI que precisan tratamiento antes del inicio y durante el curso del mismo; los cuestionarios específicos para PTI son de elección con estos fines.*

Bibliografía

1. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. Arch Intern Med. 2000;160:1630-8.
2. Mathias SD, Bussel JB, George JN, McMillan R, Okano GJ, Nichol JL. A disease-specific measure of health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura: psychometric testing in an open-label clinical trial. Clin Ther. 2007;29:950-62.
3. Klaassen RI, Blanchette VS, Barnard D, Wakefield CD, Curtis C, Bradley CS et al. Validity, reliability and responsiveness of a new measure of health-related quality of life in children with immune thrombocytopenic purpura: the Kids' ITP Tools. J Pediatrics. 2007;150:510-5.
4. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miranda G, Quintana JM et al. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. Gac Sanit 2005;19: 135-50.
5. Cheng G, Saleh MN, Marcher K, Vasey S, Mayer S, Aivado M et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomized, phase 3 study. Lancet. 2011;377:393-402.

6. McMillan R, Bussell JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2008;83:150-4.
7. Sarpatwari A, Watson S, Erqou S, Anderson H, Grainger J, Higgins JPT et al. Health-related lifestyle in adults and children with primary immune thrombocytopenia. *Brit J Haematol.* 2010; 151:189-206.
8. Brown MT, Horblyuk R, Grotzinger KM, Matzdorff AC, Pashos CL. Patient-reported treatment burden of chronic immune thrombocytopenia therapies. *BMC Blood Disorders.* 2012;12: 2.
9. Hauber B, Johnson FR, Grotzinger KM, Özdemir S. Patients' benefit-risk preferences for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura therapies. *Ann Pharmacother.* 2010;44:479-84.
10. Kuter DJ, Wang F, Dawson KL, Grotzinger KM, Macahilig CP. Patient reported outcomes comparison of chronic immune thrombocytopenia (ITP) patients switched to Promacta and Nplate. *Blood.* 2011;18: abstract 2220.

ANEXO I. Escala de calidad de vida ITP-PAQ

• Salud física

Escala de síntomas (5 puntos desde continuamente a nunca)

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuántas veces...

1. Ha tenido moratones o puntos rojos?
2. Ha tenido heridas o cicatrices tras extracciones de sangre, inyecciones o vías?
3. Ha tenido ampollas con sangre en la boca?
4. Ha sangrado por algún sitio (nariz, encías, etc.)?
5. Ha tenido dolores musculares?
6. Ha tenido calambres en las piernas?

Escala de fatiga/sueño (5 puntos desde continuamente a nunca)

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuántas veces la PTI o su tratamiento...

7. Causado dificultad para conciliar el sueño?
8. Le han hecho despertarse por la noche?
9. Le han hecho sentir sueño durante el día?
10. Le han hecho sentir cansado físicamente?

Escala de molestia

Durante las 4 últimas semanas...

11. ¿Cuántas veces se ha sentido poco atractivo/a físicamente debido a hematomas, cicatrices, heridas o efectos de la PTI? (5 puntos desde continuamente a nunca)

12. ¿Hasta qué punto han afectado la PTI o su tratamiento a su salud física? (7 puntos desde muchísimo a nada en absoluto)
13. ¿Hasta qué punto se ha visto afectada su salud física por efecto de la PTI o su tratamiento? (7 puntos desde muchísimo a nada en absoluto)

Escala de actividad (5 puntos desde muchísimo a nada en absoluto)

Durante las 4 últimas semanas...

14. ¿Cuánto han interferido el efecto de la PTI o su tratamiento en su capacidad de esfuerzo?
15. ¿Hasta qué punto ha limitado el hecho de padecer PTI en el tipo de actividades físicas o deportivas que ha llevado a cabo?

• **Salud emocional**

Escala psicológica

Durante las 4 últimas semanas...

16. ¿Con qué frecuencia ha sentido que no tenía confianza en su salud debido a la PTI o sus tratamientos? (5 puntos desde continuamente a nunca)
17. ¿Con qué frecuencia ha sentido que no podía adaptarse al estrés asociado a su PTI o el tratamiento de la misma? (5 puntos desde continuamente a nunca)
18. ¿Con qué frecuencia se ha sentido triste o deprimido debido a la PTI o su tratamiento? (5 puntos desde continuamente a nunca)
19. ¿Cuánto cree que le han afectado psicológicamente la PTI o sus tratamientos? (5 puntos desde continuamente a nunca)
20. ¿Cuánto cree que la PTI o su tratamiento le han alterado negativamente su estado psicológico habitual? (estado mental o emocional) (5 puntos desde muchísimo a nada en absoluto)

Escala de miedo (5 puntos desde muchísimo a nada en absoluto)

Durante las 4 últimas semanas...

21. ¿Cuánto miedo a sufrir una hemorragia ha sentido (nariz, encías, etc.)?
22. ¿Cuánto miedo a morir ha sentido?
23. ¿Cuánto miedo ha sentido de encontrarse lejos su médico/hospital en caso de precisar asistencia médica?
24. ¿Cuánto miedo ha sentido de sufrir una infección?
25. ¿Cuánto miedo ha sufrido de necesitar una intervención quirúrgica de urgencia?

- **Calidad de vida en general**

Durante las 4 últimas semanas...

26. ¿Hasta qué punto han afectado la PTI o su tratamiento a su calidad de vida? (7 puntos desde muchísimo a nada en absoluto)
27. ¿Hasta qué punto han influido negativamente la PTI o su tratamiento en su calidad de vida? (7 puntos desde muchísimo a nada en absoluto)
28. ¿He cambiado de modo importante mis hábitos de vida a causa de la PTI? (4 puntos desde estoy totalmente de acuerdo a totalmente en desacuerdo)
29. ¿La PTI evita que haga cosas de mi vida que me apetece hacer? (4 puntos desde estoy totalmente de acuerdo a totalmente en desacuerdo)
30. ¿La PTI evita que mi cónyuge, pareja o familiares hagan cosas que desean hacer? (4 puntos desde estoy totalmente de acuerdo a totalmente en desacuerdo)

- **Actividad social**

Durante las 4 últimas semanas...

31. ¿Con qué frecuencia ha limitado el hecho de sufrir una PTI su capacidad de participar en actividades sociales? (5 puntos desde continuamente a nunca)
32. ¿Con qué frecuencia ha evitado alguna actividad social para eludir el riesgo de infecciones? (5 puntos desde continuamente a nunca)
33. ¿Cómo le ha afectado lo que la gente pudiese pensar de sus moratones o cicatrices? (5 puntos desde muchísimo a nada en absoluto)
34. ¿Hasta qué punto no ha podido llevar una vida normal debido a su PTI? (5 puntos desde muchísimo a nada en absoluto)

- **Salud reproductiva (sólo para mujeres)**

Síntomas menstruales (subescala) (5 puntos desde muchísimo a nada en absoluto)

Piense en su última regla...

35. ¿Cómo le ha afectado tener reglas más abundantes que antes de sufrir la PTI?
36. ¿Cómo le ha afectado tener reglas más largas que antes de sufrir la PTI?
37. ¿Cómo le ha afectado tener reglas más dolorosas que antes de sufrir la PTI?

Fertilidad (subescala) (5 puntos desde muchísimo a nada en absoluto)

38. ¿Hasta qué punto la PTI ha hecho que sea menos probable que se quede embarazada?

39. ¿Hasta qué punto la PTI ha hecho que sea menos probable que tenga un parto?
40. ¿Hasta qué punto la PTI ha hecho que sea menos probable que adopte un niño?
- **Vida laboral** (5 puntos desde muchísimo a nada en absoluto)
- Desde que le fue diagnosticada la PTI...
41. ¿Hasta qué punto ha influido la PTI en la elección de futuro profesional?
42. ¿Hasta qué punto la PTI ha influido negativamente en la posibilidad de conseguir un ascenso en el trabajo?
43. ¿Hasta qué punto la PTI ha influido negativamente en las relaciones con sus colegas?
44. ¿Cuánto teme perder su trabajo a causa de la PTI?

Los puntos son de la escala de Likert.

ANEXO II. Escala de calidad de vida SF-36

1. En general, Vd. diría que su salud es:
- Excelente
 - Muy buena
 - Buena
 - Regular
 - Mala
2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?
- Mucho mejor ahora
 - Algo mejor ahora
 - Más o menos igual ahora
 - Algo peor ahora
 - Mucho peor ahora
3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que Vd. podría hacer en un día normal:
- Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos como correr, levantar objetos pesados o participar en deportes agotadores?
- Sí, mucho
 - Sí, un poco
 - No, nada

Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados como mover una mesa, pasar la aspiradora o caminar más de una hora?

- Sí, mucho
- Sí, un poco
- No, nada

Su salud actual, ¿le limita para coger y llevar la bolsa de la compra?

- Sí, mucho
- Sí, un poco
- No, nada

Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?

- Sí, mucho
- Sí, un poco
- No, nada

Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?

- Sí, mucho
- Sí, un poco
- No, nada

Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?

- Sí, mucho
- Sí, un poco
- No, nada

Su salud actual, ¿le limita para caminar 1 km o más?

- Sí, mucho
- Sí, un poco
- No, nada

Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (unos 100 m)?

- Sí, mucho
- Sí, un poco
- No, nada

Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?

- Sí, mucho
- Sí, un poco
- No, nada

4. Las siguientes preguntas se refieren a problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas:

Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o sus actividades cotidianas a causa de su salud física?

- Sí
- No

Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer a causa de su salud física?

- Sí
- No

Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas a causa de su salud física?

- Sí
- No

Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (le costó más de lo normal) a causa de su salud física?

- Sí
- No

5. Las siguientes preguntas se refieren a problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas como consecuencia de problemas emocionales (depresión, ansiedad):

Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas a causa de algún problema emocional (estar triste, deprimido o nervioso)?

- Sí
- No

Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer a causa de algún problema emocional (estar triste, deprimido o nervioso)?

- Sí
- No

Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre a causa de algún problema emocional (estar triste, deprimido o nervioso)?

- Sí
- No

Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos, los vecinos u otras personas?

- Nada
- Un poco
- Regular
- Bastante
- Mucho

6. ¿Tuvo dolor en alguna parte de su cuerpo durante las últimas 4 semanas?:

- Ninguno
- Muy poco
- Un poco
- Moderado
- Mucho
- Muchísimo

Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y tareas domésticas)?

- Nada
- Un poco
- Regular
- Bastante
- Mucho

7. Las siguientes preguntas se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las últimas 4 semanas:

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

9. Durante las 4 últimas semanas ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

10. Por favor, diga si le parece cierta o falsa cada una de las siguientes frases:

Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas

- Totalmente cierta
- Bastante cierta
- No lo sé
- Bastante falsa
- Totalmente falsa

Estoy tan sano como cualquiera

- Totalmente cierta
- Bastante cierta
- No lo sé
- Bastante falsa
- Totalmente falsa

Creo que mi salud va a empeorar

- Totalmente cierta
- Bastante cierta
- No lo sé
- Bastante falsa
- Totalmente falsa

Mi salud es excelente

- Totalmente cierta
- Bastante cierta
- No lo sé
- Bastante falsa
- Totalmente falsa

Cálculo de la puntuación: Transforma el puntaje a escala de 0 a 100 (lo mejor es 100).

Por ejemplo, pregunta de tres categorías se puntúan 0-50-100; con 5 categorías se puntúan 0-25-50-75-100; con seis categorías 0-20-40-60-80-100. Luego, los puntajes de ítems de una misma dimensión se promedian para crear los puntajes de las ocho escalas que van de 0 a 100.

Los ítems no respondidos no se consideran.

Calculo *online*: <http://www.sf36.org/demos/SF-36.html>