



ROL DE ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS LEUCOCITARIOS, PLAQUETARIOS Y DE GRANULOCITOS EN MEDICINA TRANSFUSIONAL

Trombocitopenia inmune e inducida por medicamentos

Trombocitopenia inmune

Previamente conocida como idiopática, se entiende hoy que la Trombocitopenia Inmune (ITP - por sus siglas en inglés *immune thrombocytopenia*) tiene una patogénesis compleja, que involucra la generación de anticuerpos contra múltiples antígenos plaquetarios que finalmente llevan a reducir la vida media de las plaquetas así como a alterar su producción.

El término ITP o PTI en español, previamente fue usado para referirse a la púrpura trombocitopénica “inmune” o “idiopática”. Sin embargo, aunque no se comprenden aún todos los aspectos de la patogénesis de la ITP, la enfermedad no puede considerarse más como idiopática. Adicionalmente, muchos pacientes carecen de púrpura al momento del diagnóstico. Aunque la abreviación ITP permanece igual, ahora hace referencia a trombocitopenia inmune, la cual puede ser primaria o secundaria (Rodeghiero y col., 2009).

La PTI es definida como trombocitopenia aislada (recuento de plaquetas $<100,000/\mu\text{L}$) sin causas y trastornos asociados (no evidencia de anemia o leucopenia). Este umbral está basado en el estudio de Stasi y col. (2006), quienes siguieron 217 pacientes con hallazgo incidental de trombocitopenia leve ($100,000-150,000/\mu\text{L}$). En los primeros 6 meses, el conteo subió a más de 150 en 23 de ellos, mientras 3 tuvieron empeoramiento de la trombocitopenia o fueron diagnosticados con otras condiciones. La probabilidad a 10 años de desarrollar PTI, definida como un conteo plaquetario persistentemente debajo de $100,000/\mu\text{L}$, fue de solo el 6.9%, indicando que para una persona con hallazgo aislado o leve, la probabilidad de desarrollar ITP en el futuro es baja.

La PTI afecta a personas de ambos géneros y en todas las edades. Se estima que la PTI afecta a 3.3/100,000 adultos por año y entre 1.9 y 6.4/100,000 niños por año (Terrell y col., 2010). La frecuencia de la PTI aumenta con la edad y, en adultos entre 18 y 65 años, es más alta en mujeres que en hombres (Schoonen y col., 2009; Abrahamson y col., 2009). La frecuencia continúa en aumento, en parte debido a que también el recuento de plaquetas se incluye en los exámenes de sangre rutinarios. Más del 20% de los pacientes con PTI tienen otros trastornos



inmunológicos (p. ej. lupus eritematoso sistémico, enfermedad tiroidea inmune) o infecciones crónicas.

En el 2009 se propuso una nueva nomenclatura que dividió la PTI en 2 categorías diagnósticas principales:

- ITP primaria: engloba la mayoría de los casos, están ausentes otras condiciones asociadas con trombocitopenia
- ITP secundaria: puede ser debida a infección por algunos microorganismos (incluye virus de hepatitis C, VIH y Helicobacter pylori). Otras causas incluyen desordenes autoinmunes y linfoproliferativos de base, como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Wiskott-Aldrich, leucemia linfocítica crónica, síndrome antifosfolípido e inmunodeficiencia variable común, así como las secundarias al consumo de algunos medicamentos.

Para efectos de facilitar el manejo también se utiliza una clasificación basada en el tiempo desde el diagnóstico (ver Tabla 1)

Tabla 1. Clasificación de las fases de la PTI

Fase de la PTI	Definición
Recién diagnosticada	Menos de 3 meses desde el diagnóstico
Persistente	Entre 3 y 12 meses desde el diagnóstico
Crónica	Más de 12 meses desde el diagnóstico

Tomada de: Rodeghiero y col. (2009)

Los signos y síntomas de la PTI son variables. En adultos, la condición suele tener un comienzo insidioso sin enfermedad previa. Casi un cuarto de los pacientes carecen de síntomas y son diagnosticados por los paraclínicos de rutina (Sarpawari y col., 2010). Los pacientes sintomáticos pueden presentar:

- Petequias o púrpura: tiende a ocurrir en manos y pies, cuando el conteo plaquetario cae a aproximadamente 15000/uL
- Hematomas inusuales y con golpes muy leves
- Síntomas de sangrado persistente en caso de cortes u otras heridas



- Sangrado de mucosas: tiende a involucrar la mucosa oral. En niños, esta tiende a estar asociada con complicaciones hemorrágicas que involucran por ejemplo el tracto gastrointestinal. La incidencia de hemorragia intracraneana, aunque muy baja, podría también estar aumentada en los pacientes con sangrado en mucosas.
- Sangrados de nariz frecuentes o muy severos
- Hemorragias en cualquier localización (por lo general en el tejido gingival o menorragia en las mujeres)

El sangrado es generalmente, aunque no enteramente, proporcional al conteo plaquetario. En un estudio de adultos recientemente diagnosticados con PTI y con conteo menor de 50.000/uL (Neylon y col., 2003), el síntoma presente fue hemorragia en el 12% y púrpura en el 58%. Sorprendentemente, 28% de los casos permanecen asintomáticos, algunos pacientes incluso se han visto libres de síntomas por años a pesar del conteo plaquetario en rangos muy bajos. Más de la mitad de los pacientes con un conteo plaquetario de 30 a 50000/uL no tienen síntomas (Abrahamson y col., 2009).

Aunque la PTI es primordialmente un desorden hemorrágico, está paradójicamente asociado con trombosis. Sarpatwariy y col (2010) encontraron que la incidencia de eventos tromboembólicos a 4 años fue cerca de 1.3 veces mayor en los pacientes con PTI que en la población control. La razón del mayor riesgo de trombosis no está clara. Es posible que en algunos pacientes, los anticuerpos antifosfolípido puedan contribuir al desarrollo de trombosis, aunque esto no ha sido confirmado en todos los estudios.

La evaluación de cualquier paciente sospechoso de tener PTI debería incluir lo siguiente:

- Historia personal: con atención especial a medicamentos y a condiciones que pudieran causar trombocitopenia
- Historia familiar: la PTI podría ocasionalmente ser confundida con una causa hereditaria de trombocitopenia. La presencia de una de estas condiciones puede ser confirmada al revisar el extendido de sangre periférica del paciente y de otros miembros familiares con trombocitopenia. La PTI no se considera generalmente un desorden hereditario, aunque algunos alelos del HLA podrían ser más prevalentes en los pacientes con PTI.
- Examen físico: con atención especial a linfadenopatías o esplenomegalia, la cual podría sugerir una neoplasia maligna de base como un desorden linfoproliferativo. En general los



pacientes con PTI tienen exámenes físicos normales, excepto por signos de sangrado o hematomas en algunos de ellos.

- Pruebas de laboratorio: incluyen un hemograma completo, extendido, conteo reticulocitario, tipificación Rh y prueba de Coombs o de antiglobulina directa. En la PTI, el extendido de sangre periférica debería aparecer normal excepto por la presencia de trombocitopenia. La morfología de los eritrocitos y leucocitos es normal. Es importante excluir la presencia de esquistocitos (fragmentos de glóbulos rojos) y de normoblastos, los cuales frecuentemente indican anemia hemolítica microangiopática causada por desórdenes como púrpura trombocitopénica trombótica. Las guías internacionales sugieren que efectuar análisis en busca de niveles reducidos de inmunoglobulinas (como se ve en la hipogamaglobulinemia variable) y la detección de infecciones como VIH, VHC y H. pylori, deberían también ser consideradas. La infección simultánea por VHC es particularmente alta en ciertas regiones. Otras citopenias o anormalidades en la historia o en el examen físico podrían llevar a examinar médula ósea. Pruebas para anticuerpos antifosfolípido, anticuerpos antinucleares, parvovirus, y citomegalovirus podrían estar indicadas en individuos específicos. Las pruebas para anticuerpos anti-plaqueta no es común ni parece tener suficiente sensibilidad y especificidad. Finalmente el diagnóstico de la PTI es clínico y no puede ser establecido por una prueba de laboratorio específica. Quizá el mejor estudio diagnóstico es la evaluación de la respuesta del paciente a la terapia contra PTI.

Aún se desconoce qué causa que el sistema inmune produzca los anticuerpos dirigidos a la destrucción de las plaquetas. El modulador principal de la producción de plaquetas es la trombopoyetina (Kaushansky, 1998). La trombopoyetina endógena se une a receptores de los megacariocitos en la médula ósea y estimula la producción de plaquetas. Normalmente el bazo elimina las plaquetas de la circulación. La velocidad de producción de plaquetas está inversamente relacionada con el nivel de trombopoyetina endógena. Sin embargo, al tener PTI hay una deficiencia funcional en la trombopoyetina que contribuye al desarrollo de trombocitopenia (Kuter & Gernsheimer, 2009).

Se pensaba que la PTI era únicamente el resultado de la destrucción de plaquetas inducida por anticuerpos. Sin embargo, recientes evidencias indican que la fisiopatología también involucra otros mecanismos como la destrucción de plaquetas por medio de células T y la producción deficiente de plaquetas en la médula ósea. (McMillan y col., 2004) Los anticuerpos que se unen a las plaquetas también se pueden unir a los megacariocitos impidiendo que maduren y haciéndolos menos productivos. En el 50% de los pacientes con PTI no se puede identificar un



anticuerpo mediador que la cause. En estos casos la PTI puede estar relacionada con mecanismos inducidos por células, donde las plaquetas son destruidas por células citotóxicas reactivas CD8(+) u otras células T. (Chow y col., 2010). En niños la PTI puede ser desencadenada por infecciones virales (p. ej. varicela, rubeola, paperas o vacunas que usen virus vivos).

Pacientes con PTI pueden desarrollar anticuerpos adicionales en otros tejidos u órganos; siendo el más común la glándula tiroides (Kühne y col., 2003). Alrededor del 40% de los pacientes tienen anticuerpos detectables dirigidos hacia el tejido tiroideo y casi un cuarto de los pacientes pueden desarrollar hipertiroidismo o hipotiroidismo sintomático o subclínico.

Hay varias opciones de tratamientos para manejar la PTI, pero las recomendaciones están sobre todo basadas en opiniones de expertos y no en evidencia científica, debido a que las terapias para adultos con PTI no son estandarizadas y por lo tanto no se pueden llevar a cabo experimentos controlados. La elección del tratamiento debe ser individualizado y depende de varios factores como los signos, síntomas y comorbilidades individuales, la tolerancia, el estilo de vida y la preferencia del paciente (Provan y col., 2010).

Los corticosteroides son el tratamiento inicial estandarizado para pacientes con PTI. Los corticosteroides previenen la destrucción de plaquetas por los macrófagos en el bazo y el hígado y así aumentan el nivel de plaquetas en el paciente. La inmunoglobulina intravenosa (IVIg) se recomienda a pacientes con un riesgo alto de sangrado o que tienen una cirugía programada para poder aumentar el recuento de plaquetas. En pacientes que no responden a los corticosteroides o son contraindicados, generalmente la respuesta a IVIg es muy rápida pero efímera, con una duración de 2-4 semanas aunque en algunos casos puede persistir durante más tiempo. Otros tratamientos incluyen inmunosupresores, anticuerpos monoclonales y la esplenectomía (BCSH, 2003). Por supuesto en casos de emergencia pueden requerirse transfusiones de plaquetas en combinación con otras medidas.

Trombocitopenia inducida por medicamentos

La trombocitopenia causada por medicamentos es un problema clínico particularmente complejo. Es común aunque no fácilmente reconocido y está asociado a complicaciones hemorrágicas severas. Muchos medicamentos ha sido asociados con el desarrollo de trombocitopenia; sin embargo, el síndrome de trombocitopenia inducida por medicamentos (DITP) es una reacción idiosincrática al medicamento que ocurre con cierta gama de productos.



La DITP es causada por anticuerpos anti-plaqueta dependientes del medicamento los cuales producen la depuración de las plaquetas por el sistema reticuloendotelial, frecuentemente resultando en trombocitopenia y sangrado mucocutáneo.

La DITP típicamente se presenta de 5 a 10 días después del inicio de la exposición a un medicamento, o dentro de horas luego de la re exposición a una droga que haya sido tomada ocasionalmente por un periodo de tiempo. Los conteos plaquetarios son usualmente menores a 20.000/uL, el inicio de la trombocitopenia es rápido y los síntomas de sangrado se presentan frecuentemente. La DITP puede asimilarse a una PTI, sin embargo diferenciar estos síndromes es importante para evitar tratamiento innecesarios y prevenir las futuras exposiciones al medicamento (Neylon y col., 2003).

La DITP frecuentemente ocurre en pacientes hospitalizados quienes están tomando múltiples medicaciones y padecen comorbilidades; de tal forma, relacionar la trombocitopenia a un medicamento particular es frecuentemente un reto. La falta de un ensayo diagnóstico accesible para DITP significa que la confirmación de laboratorio en tiempo razonable no es generalmente posible y se debe confiar en el juicio clínico para hacer el diagnóstico.

Muchos medicamentos causan trombocitopenia tanto por mecanismos inmunes como no inmunes. La trombocitopenia no inmune resulta en supresión de la producción de plaquetas por mielotoxicidad (por ejemplo por quimioterapia), mielosupresión dosis-dependiente o interferencia con la función específica de megacariocitos (por ejemplo bortezomib). La trombocitopenia inmune resulta en la destrucción acelerada por anticuerpos plaquetarios dependientes de medicamento que causan la depuración de plaquetas (por ejemplo quininas) o activación plaquetaria (por ejemplo heparina). Los anticuerpos anti-megacariocito dependientes de medicamento también podrían causar supresión inmune de la producción de plaquetas.

Dentro de la destrucción plaquetaria mediada por mecanismos inmunes, la DITP es un síndrome clínico único caracterizado por trombocitopenia severa, sangrado y anticuerpos anti-plaqueta dependientes de medicamento. La DITP puede ser causada por medicamentos de prescripción, productos “naturales” y ciertas comidas y bebidas (Royer y col., 2010). La quinina, y su isómero estructural la quinidina, están clásicamente asociadas con una DITP severa (conteos plaquetarios de menos de 10.000/uL). Está aprobada para el tratamiento de la malaria no complicada causada por el parásito *Plasmodium falciparum*, y también se utiliza sin recomendación del fabricante para los calambres de piernas. Este último hecho llevó a que la



FDA emitiera una alerta en contra de cualquier uso no aprobado para la quinina, pues de 2005 a 2008, se reportaron a la agencia 38 casos de eventos adversos serios asociados con la administración del medicamento. La quinina también se encuentra en ciertas bebidas incluyendo el agua tónica y el aperitivo Dubonnet.

Varias teorías han sido propuestas para explicar el desarrollo de trombocitopenia inmune en presencia de ciertos medicamentos: anticuerpos plaquetarios dependientes de medicamento clásicos (tipo quinina), anticuerpos inducidos por haptenos (por ejemplo penicilina), anticuerpos dependientes de fiban (por ejemplo tirofiban), anticuerpos monoclonales que enlazan la fracción Fab (por ejemplo abciximab), formación de anticuerpos inducidos por medicamentos (por ejemplo sales de oro) y formación de complejos inmunes (por ejemplo heparina).

Una trombocitopenia severa que ocurre dentro de 5 a 10 días de iniciar la administración diaria de un nuevo medicamento, puede ser el resultado de anticuerpos dependientes de medicamento clásicos. La quinina se enlaza a glicoproteínas plaquetarias (GPs) permitiendo que anticuerpos reactivos a las plaquetas se unan fuertemente a las plaquetas circulantes únicamente cuando el medicamento soluble está presente. Los blancos de estos anticuerpos son frecuentemente la GPIIb/IIIa o la GPIbIX. Muchos anticuerpos dependientes de quinina parecen aparecer naturalmente; normalmente tienen una débil afinidad por los epítopes plaquetarios, pero en presencia del medicamento su afinidad se incrementa llevando a la destrucción inmune (Aster & Bougie, 2007). Las plaquetas recubiertas de anticuerpo son rápidamente depuradas por el sistema reticuloendotelial.

La formación de complejos inmunes está bien descrita luego del tratamiento con heparina no fraccionada y menos comúnmente, con heparina de bajo peso molecular en el síndrome denominado trombocitopenia inducida por heparina (HIT por sus siglas en inglés). Mientras se encuentra circulando, la heparina se enlaza al factor plaquetario 4 (PF4) y forma una estructura antigénica. Anticuerpos se enlazan al complejo heparina/PF4 a través de la porción Fab y a la superficie de la plaquetas y monocitos por la porción Fc causando intensa activación plaquetaria y liberación de micropartículas procoagulantes (Warkentin y col., 1994). El mecanismo base de la HIT es distinto de otras formas de DITP y su presentación clínica se caracteriza por trombosis en lugar de sangrado (Warkentin, 2013).



Bibliografía

Abrahamson PE, Hall SA, Fuedjo-Tepie M, y col. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009;83:83-89.

Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;357:580-7.

British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120(4):574-596.

Chow L, Aslam R, Speck ER, y col. A murine model of severe immune thrombocytopenia is induced by antibody- and CD8+ T cell mediated responses that are differentially sensitive to therapy. *Blood* 2010;115(6):1247-1253.

European Group for Blood and Marrow Transplantation. Trombocitopenia inmune – Una guía práctica para enfermeras y otros profesionales la salud. 2011

Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med* 1998;339(11):746-754.

Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, y col. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003;143(5):605-608.

Kuter DJ, Gernsheimer TB. Thrombopoietin and platelet production in chronic immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23(6):1193-1211.

McMillan R, Wang L, Tomer A, y col. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103(4):1364-1369.

Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122: 966–74.

Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR; Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003; 122:966–974.

Provan D, Stasi R, Newland AC, y col. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168-186.



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

Royer DJ, George JN, Terrell DR. Thrombocytopenia as an adverse effect of complementary and alternative medicines, herbal remedies, nutritional supplements, foods, and beverages. Eur J Haematol 2010;84:421–9.

Sarpawari A, Bennett D, Logie JW, y col. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. Haematologica 2010;95(7):1167-1175.

Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, y col. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. Br J Haematol 2009;145(2):235-244.

Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. PLoS Med 2006; 3:e24.

Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, y col. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. Am J Hematol 2010;85(3):174-180.

Warkentin TE, Hayward CP, Boshkov LK, Santos AV, Sheppard JA, Bode AP, y col. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. Blood 1994;84:3691–9.

Warkentin TE. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia—from purpura to thrombosis. N Engl J Med 2007;356:891–3.