

Neutropenia y trombopenia

23/01/2004 **Guías Clínicas 2004; 4 (2)**

Elaborada con opinión de un médico y revisión posterior por colegas
Conflicto de intereses: Ninguno declarado

Autor: José Luis Jiménez Martínez. Especialista en Medicina Interna. SERGAS. Hospital "Cristal Piñor". Ourense.

Contenido:

- ¿Qué es la neutropenia?
- ¿Cuáles son los mecanismos patogénicos?
- ¿En qué pensar y qué debemos hacer?
- ¿Qué es la trombopenia?
- ¿Cómo actuar ante el hallazgo de una trombopenia?

¿Qué es la neutropenia?

Se define como neutropenia una cifra de leucocitos inferior a $4 \times 10^9/L$. De mayor importancia, dada su implicación clínica en cuanto al riesgo de infección, es la neutropenia con un recuento inferior a $1.5 \times 10^9/L$. Se entiende como severa cuando está por debajo de $0.5 \times 10^9/L$.

¿Cuáles son los mecanismos patogénicos?

Producción disminuida	Destrucción aumentada
<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad por fármacos (idiosincrásica, citotóxica) • Displasia • Aplasia * • Infiltración neoplásica * • Congénita 	<ul style="list-style-type: none"> • Mecanismo inmune (conectivopatías, fármacos..) • Hiperesplenismo * • Aumento de consumo tisular (infecciones graves..) *
<p>Seudoneutropenia: alteraciones en la redistribución entre el "pool" circulante y el marginal (idiopático, virasis, parasitosis ...)</p> <p>(*) Prácticamente siempre asociadas a otras citopenias</p>	

¿En qué pensar y qué debemos hacer?

Desde un punto de vista práctico diferenciaremos dos situaciones que limitarán el diagnóstico diferencial y facilitarán el manejo: neutropenia aislada y neutropenia asociada a otras citopenias.

1. Neutropenia aislada

- ¿Se trata de un hallazgo casual en un hemograma, en un paciente sin historia de infecciones graves o de repetición y que no consume fármacos?

Es lo más frecuente. Conviene entonces ver si ya existía en hemogramas antiguos y/o se detectó neutropenia aislada en familiares. Si es así se tratará probablemente de una neutropenia benigna familiar idiopática crónica que no requerirá más estudios. También puede tratarse de una neutropenia cíclica, generalmente benigna, que se produce cada 3-4 semanas. En ésta habitualmente existe también un aumento de monocitos coincidiendo con el descenso de los neutrófilos. De cualquier forma interrogar si existe clínica de conectivopatía (síndrome seco,

Raynaud, artralgias...) o alteraciones tiroideas. Si no la hay no continuar averiguaciones e informar al paciente de que sus neutrófilos actuarán normalmente si existe una infección bacteriana y que no está más predispuesto a las mismas que la población general. Si el paciente es mayor de 65 años es conveniente realizar controles periódicos ya que pudiera evolucionar a un síndrome mielodisplásico.

- b. ¿Está el paciente tomando fármacos?
Cualquier fármaco puede inducir neutropenia por toxicidad medular o periférica, por un mecanismo idiosincrásico o citotóxico. Es más probable si la introducción del mismo es reciente. También es más probable en algunos grupos terapéuticos como los citostáticos, analgésicos, AINEs, antitiroideos y anticonvulsivantes. Ante esta situación debe retirarse el fármaco y realizar un control de hemograma a los siete días, momento en el que si la neutropenia tenía ese origen se habrá resuelto. En todo caso debe advertirse que durante ese tiempo si aparece fiebre, odinofagia o úlceras orales el paciente debe acudir de nuevo a la consulta para repetir el hemograma y actuar en consecuencia.
 - c. ¿Hay clínica de conectivopatía o disfunción tiroidea?
Realizar velocidad de sedimentación globular (VSG), factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA) y/o hormonas tiroideas y derivar a la especialidad correspondiente si se considera preciso.
 - d. ¿Está en el contexto de un cuadro febril?
Debemos pensar en un proceso vírico (sobre todo si existe una monocitosis – linfocitosis asociada o una alteración del “perfil” hepático) y en una salmonelosis. Realizar un frotis periférico, Paul Bunnell y serologías (EBV, CMV, Typhi...). En todo caso debe vigilarse estrechamente al paciente (sobre todo si es anciano o está inmunosuprimido) ya que cuadros sépticos graves ocasionalmente cursan con leucopenia y neutropenia. Por tanto si existen datos de deterioro hemodinámico, focalidad respiratoria o urinaria, derivar a urgencias. Además podemos estar ante un paciente previamente neutropénico que ha desarrollado una neutropenia febril. Si sospechamos esta eventualidad, derivar de entrada para ingreso hospitalario. En niños pequeños, aunque raras, existen formas congénitas o constitucionales de neutropenia que cursan con infecciones atípicas, graves y/o de repetición.
2. Neutropenia asociada a otras citopenias
 - a. ¿Tiene el paciente datos de hepatopatía?
Puede tener un hiperesplenismo y debemos investigarlo de forma específica (“perfil” hepático, proteinograma, ecografía...).
 - b. ¿Es un hallazgo casual o está asociada a un síndrome anémico, adenopático, hemorrágico o febril?
Es probable que se trate de un trastorno en la médula ósea. Conviene realizar un frotis de sangre periférica para confirmar las citopenias. Si se confirman y, sobre todo, si hay alteraciones en la serie roja o “blastos” en el frotis, podemos estar ante un síndrome mielodisplásico, una leucemia aguda o una infiltración de médula ósea por una neoplasia hematológica o extrahematológica y por tanto debemos derivar al paciente a consulta especializada.
 - c. ¿Existe clínica de colagenosis, disfunción tiroidea o de sepsis?
Manejar como en el anterior apartado ya que una colagenopatía puede cursar con varias citopenias, un hipertiroidismo con anemia – neutropenia y una sepsis con neutropenia, trombopenia por hiperconsumo y anemia por el proceso “inflamatorio”.

¿Qué es la trombopenia?

Se define por una cifra plaquetaria inferior a $150 \times 10^9/L$. En las embarazadas el límite bajo de la normalidad se sitúa en $120 \times 10^9/L$. Puede aparecer como un hallazgo casual en el hemograma o en el contexto de manifestaciones hemorrágicas espontáneas cutáneomucosas y/o de órganos internos. Salvo situaciones que puedan producir una disfunción añadida (uso de AAS, AINEs...) no se producirá clínica hemorrágica espontánea si las plaquetas no son inferiores a $20-30 \times 10^9/L$. Las hemorragias podrán aparecer tras exploraciones cruentas o cirugía sólo si las cifras son inferiores a $50-60 \times 10^9/L$. Esta correlación puede cambiar en algunas trombopenias inmunes crónicas en las

que no hay signos hemorrágicos aunque las plaquetas sean muy bajas y, por otra parte, cifras superiores en las leucemias agudas y mielodisplasias cursan con sangrado por alteraciones funcionales de las mismas.

¿Cómo actuar ante el hallazgo de una trombopenia?

Comprobarla en un frotis y estudio microscópico. Es frecuente la discordancia entre las dos técnicas causada por agregados, a veces inducidos por EDTA (anticoagulante que suele usarse en los tubos de hemogramas) o por “satelitismo” plaquetario condicionando una falsa trombopenia. En ese caso, dado que es probable que persista esta anomalía, por otra parte sin significación patológica, debe considerarse este hecho en próximos hemogramas y/o pedir siempre frotis recogiendo la muestra en un tubo con citrato para evitar nuevamente los agregados. Anotarlo en los informes clínicos de la historia y en los que obren en poder del paciente.

También puede ocurrir que la valoración microscópica detecte un error en el conteo automático por alteraciones en el tamaño plaquetar. Existen megatrombocitopenias constitucionales en las que podemos encontrar la misma anomalía en otros miembros de la familia y no se asocian a clínica hemorrágica. Siempre cursan con trombopenias leves (recuentos comprobados por encima de 80.000) y solo requieren que lo anotemos en los informes para que sea considerado en algunas situaciones, como la cirugía mayor. Otras alteraciones del tamaño como los estados hiperregenerativos tras quimioterapia o raros síndromes como Bernard-Soulier son poco frecuentes. En todo caso las trombopenias moderadas con anomalías del tamaño plaquetar que cursen con sangrado, deben remitirse a Hematología.

Una vez confirmada la trombopenia, si se asocia a otras citopenias, debemos pensar en:

1. Hiperesplenismo y descartar, si procede, una hepatopatía (pruebas hepáticas, ecografía, VHC)
2. Hemopatías primarias (mielodisplasia, infiltración de médula ósea...).
3. Considerar colagenopatía, hipertiroidismo o sepsis si hay datos que las sugieran, aunque estas posibilidades no son frecuentes.

Si se trata de una trombopenia aislada confirmada, debemos pensar:

1. En un origen central o por defecto de producción:
 - a. Invasión medular (leucemias, linfomas, metástasis ...)
 - b. Depresión medular por fármacos, tóxicos profesionales, radioterapia e infecciones.
2. En un origen periférico de carácter inmunológico:
 - a. Fármacos
 - b. PTI (púrpura trombopénica idiopática)
 - c. Asociado a LES (Lupus eritematoso sistémico), a infección por VHC, VIH o a linfomas.
3. En un origen periférico por hiperconsumo :
 - a. CID (Coagulación intravascular diseminada)
 - b. PTT (púrpura trombótica trombopénica)
 - c. Síndrome hemolítico urémico
 - d. Sepsis

Para avanzar en el estudio de estas posibilidades diagnósticas deberemos realizar varias pruebas. Un estudio de médula ósea para diferenciar, según el estado de los megacariocitos, su origen periférico o central. Dentro de las trombopenias periféricas se harán anticuerpos antiplaquetarios (aunque su valor es muy relativo, depende mucho de la técnica de realización y hay numerosos falsos negativos e incluso positivos), ANA, LDH, estudios de hemostasia secundaria, hemólisis, pruebas de imagen..., para aclarar más la etiología y su carácter inmunológico o no inmunológico. En general este estudio debe realizarse en la consulta especializada (Medicina Interna o Hematología).

En Atención Primaria desde un punto de vista práctico conviene diferenciar si se trata de trombopenias asintomáticas y moderadas o no:

1. ¿Qué hacer si la trombopenia confirmada es asintomática y moderada (mayor de $80 \times 10^9/L$)?
 - a. Si el paciente está tomando fármacos deben ser retirados y evaluado con hemograma y frotis periférico en una semana. Los fármacos pueden inducir trombopenia tanto de origen central como periférico por mecanismos de toxicidad directa o induciendo fenómenos inmunológicos. Es mas probable su implicación si son de reciente instauración o se trata de citostáticos, sales de oro, rifampicina, AINEs, AAS, sulfamidas, quinidina y diuréticos. Una condición similar se da con el alcohol que puede explicar una trombopenia por toxicidad específica. En este caso debe prohibirse y evaluar con un hemograma tras 15 días de abstinencia, sin perjuicio de descartar una hepatopatía establecida.
 - b. Si no los está tomando debe hacerse exploración física (esplenomegalia, adenopatías ...) analítica general y en pacientes jóvenes, ANA. Otras exploraciones dependerán de la clínica exclusivamente. Si no existen datos llamativos podría vigilarse con controles clínicos y hemograma. Si progresa la trombopenia, aparecen otras citopenias o nuevos datos, enviar a una consulta especializada.

En todo caso debe prohibirse el uso de AAS y AINEs y alertar sobre la necesidad de acudir lo antes posible a la consulta si aparece clínica hemorrágica.

En pacientes jóvenes, algunos casos derivarán a una PTI con mayor o menor expresividad clínica, típicamente exacerbada en el contexto de una virusis u otra infección intercurrente. Por el contrario en los mayores de 60 años es relativamente frecuente que una trombopenia inicialmente moderada, sobre todo si se asocia a macrocitosis, evolucione hacia un síndrome mielodisplásico con afectación asociada de la serie roja y/o blanca.
2. ¿Qué hacer si la trombopenia confirmada es moderada o severa aunque asintomática?
 - a. En general, el estudio (médula ósea, anticuerpos antiplaquetarios ...) convendrá realizarlo en la consulta especializada. En todo caso si hay síntomas, signos clínicos o alteraciones analíticas que orienten hacia colagenosis, infección por VHC, hepatopatía ... podría completarse el estudio en Atención Primaria antes de una posible derivación.
 - b. Aunque las cifras sean muy bajas conviene considerar que es muy infrecuente el sangrado en órganos internos sin manifestaciones previas de diátesis hemorrágica cutáneomucosa. No van a transfundirse plaquetas sin síntomas hemorrágicos de forma profiláctica salvo que éstas sean menos de 10.000 o deba practicarse alguna intervención quirúrgica. Por todo ello en esta situación no debe enviarse el paciente a urgencias sino de forma preferente a consulta especializada.
3. ¿Qué hacer si la trombopenia se asocia a manifestaciones hemorrágicas?

El paciente debe enviarse al Servicio de Urgencias. Si la trombopenia es aislada y no existen antecedentes podemos estar ante el primer brote de un PTI. Si hay alteraciones de otras series, ante una leucemia aguda. Si hay alteraciones asociadas en el estudio de coagulación, ante un cuadro de hiperconsumo como una CID, asociada o no a sepsis.

En todo caso si es conocido el diagnóstico de PTI y estamos ante un brote de trombopenia severa y púrpura se debe enviar al paciente con urgencia a la consulta de su especialista en cuanto sea posible.

Bibliografía:

Bonifazi F, Stanzani M, Bandini G. A case of pseudothrombocytosis. *Haematología* 1999; 84: 275

Castillo R, Casals FJ. Púrpuras angiopáticas, trombopénicas y trombopáticas. En : Sans Sabrafen J eds. *Hematología Clínica*. 3ª ed. Barcelona: Doyma; 1992: p.515-532.

Dacie JV, Lewis SM. *Practical Haematology*. 7 th ed. Edimburg: Churchill Livingstone; 1991

Gastao L. Alteraciones cuantitativas de los granulocitos. En: *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología*. Vol II. Universidad Salamanca; 1.992: p.33-40

Giralt M. Neutropenias y agranulocitosis. En: Sans-Sabrafen. *Hematología Clínica*. 3 ed. Barcelona: Mosby/Doyma; 1994: p.262-272.

Julia A, Olona M, Bueno J, Revilla E, Rossello J, Petit J et al. Drug induced agranulocytosis. Br J Haematol 1991; 79: 366-371.

Martínez R, Morales D, Asenjo S. Púrpuras trombopénicas y vasculares. Medicine 1992; 6(15): 671-679

McMillan R. Immune thrombocytopenia. Clin Hematol 1983; 12: 69-88.

Pujol-Moix N, Picó M. Clínica y diagnóstico general de las trombocitopenias. En: Pujol-Moix N. Eds. Trombocitopenias. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2.001: p. 91-107

Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. JAMA.1986; 256(13):1749-57

Schultz W. Neutropenia. En: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Lukens JN, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 9a ed. Filadelfia: Lea Febiger;1993: p.1.589-1.612.