

11237
2ej
61



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado

*Tratamiento de la Púrpura Trombocitopé-
nica Idiopática Crónica Refractaria en
Niños, con Administración de Colchicina*

T E S I S

*Que para obtener el Título de
Especialista en Pediatría Médica*

p r e s e n t a

César Augusto Fuentes Becerril



FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Pág
I.- Datos generales.....	1
1.- Título del proyecto	
2.- Objetivo	
II.- Diseño de la investigación.....	2
1.- Antecedentes científicos	
III.- Planteamiento del problema.....	8
IV.- Hipótesis.....	9
V.- Material y métodos.....	10
VI.- Análisis estadístico.....	12
VII.- Ruta crítica.....	13
VIII.- Resultados.....	14
IX.- Discusión.....	20
X.- Conclusiones.....	22
XI.- Bibliografía.....	23

DATOS GENERALES**1.- TITULO DEL PROYECTO:**

Tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática crónica refractaria en niños, con administración de colchicina.

2.- OBJETIVO:

Demostrar que la administración de colchicina es eficaz en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática crónica refractaria en niños.

1.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) fué descrita por primera vez por Werlhof en 1767. (1) Sin embargo, fué hasta 1883, que Kraus demostró que las manifestaciones hemorrágicas se debían a las cifras disminuidas de plaquetas (trombocitopenia).

La PTI en niños es un trastorno hemorrágico adquirido que resulta de la destrucción excesiva de plaquetas en la circulación. Se trata de un padecimiento en que el diagnóstico clínico se hace por exclusión de otras causas de trombocitopenia infantil, explica la mayor parte de los casos de trombocitopenia y se clasifica en forma aguda y crónica.

La variante aguda, es más frecuente y le corresponde del 85 al 90 por ciento de los casos; se caracteriza por aparición espontánea y repentina de petequias y equimosis en un niño por lo demás sano. En el 33 por ciento de los niños se advierten manifestaciones hemorrágicas que afectan las mucosas: epistaxis, melena o hematuria microscópica. (2) Entre el 50 y 85 por ciento de estos casos hay antecedentes de enfermedad febril, que casi siempre es infección inespecífica

de vías respiratorias superiores. La historia natural de esta forma aguda es el restablecimiento espontáneo y permanente en el transcurso de los seis meses de su inicio. (2,3)

La púrpura trombocitopénica crónica de la infancia, a la cual corresponden del 10 al 15 por ciento de los casos, afecta a niños de cualquier edad, aunque los mayores de 10 años corren mucho mayor riesgo de presentarla, a menudo tiene comienzo insidioso, -- persistente por más de seis meses y es más frecuente en mujeres. (4)

Pasaron muchos años antes de que Harrington y c9 laboradores, establecieran la naturaleza inmunológica del padecimiento, al demostrar un anticuerpo antiplaquetario responsable de la destrucción de las plaquetas en el sistema reticuloendotelial. (5)

En 1964 Shulman y colaboradores caracterizaron - al anticuerpo como una inmunoglobulina G subclase 3, - que es absorbido por las plaquetas, tiene especificidad de especie y afecta tanto a plaquetas autólogas - como a las homólogas. (6) Dixon y colaboradores en - 1975 determinaron la cantidad normal de anticuerpos - pegados a las plaquetas en menos de 0.4 pg de IgG.

Para establecer el diagnóstico de PTI crónica, la mayoría de los autores se basan en los criterios enunciados por Karpatkin (7):

- 1).- Aumento en la destrucción plaquetaria, lo cual se demuestra por la presencia de trombocitopenia y megatrombocitos en el frotis de sangre periférica.
- 2).- Aumento en el número de megacariocitos en la biopsia por aspiración de médula ósea.
- 3).- Presencia de anticuerpos antiplaquetarios.
- 4).- Exclusión de otros padecimientos como: lupus eritematoso sistémico, linfomas, septicemias, etc.
- 5).- Ausencia de esplenomegalia.

En los niños, el tratamiento de elección es la esplenectomía, ya que el bazo es el órgano principal de destrucción plaquetaria. (6) Además, existe evidencia de que el bazo es fuente de anticuerpos IgG que se conjugan a plaquetas. (8) Sin embargo, no todos los niños responden a este recurso terapéutico. Existe de un 20 a un 30 por ciento de niños con PTI crónica que después de la esplenectomía persisten con trombocitopenia sintomática. A éste cuadro se le conoce como púrpura trombocitopénica idiopática crónica refractaria. Para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática crónica refractaria, se recomienda el uso de corticoides y gammaglobulina intravenosa.

topénica idiopática crónica refractaria se han utilizado una gran diversidad de medicamentos, sin que ninguno de ellos haya demostrado su efectividad terapéutica. Así, a partir de la década de los sesentas Hurdles y colaboradores introducen el uso de inmunosupresores. (9) Desde entonces aparecen en la literatura - innumerables comunicados, la mayoría de ellos con resultados contradictorios. (9-12)

En un intento de encontrar un tratamiento efectivo en este grupo de pacientes, en los últimos años se han utilizado nuevos medicamentos. Con el Danazol, que es un andrógeno sintético, se han reportado de un 25- a un 75 por ciento de efectividad, al tener mínimos - efectos indeseables, sin embargo es muy costoso y al suspenderse el tratamiento no se mantiene la remisión de la trombocitopenia. (13) También se ha utilizado - la transfusión de plaquetas saturadas con vinblastina o con vincristina, (14,15) y la administración de altas dosis intravenosas de inmunoglobulinas, sin buenos resultados, (16) y más recientemente la administración de colchicina.

Las causas de que la colchicina incremente las - plaquetas de los pacientes con PTI no se conocen con-

precisión. Sin embargo, existe la posibilidad de que este efecto tenga relación con un menor reconocimiento de las plaquetas por los macrófagos, debido a modificaciones en los microtúbulos plaquetarios o alteraciones inmunes y del sistema macrofágico mononuclear. (17,18)

Otros efectos de la colchicina son: a nivel de la división celular es un agente antimitótico, también inhibe la liberación de los gránulos que contienen histamina de los mastocitos, la secreción de insulina de las células beta de los islotes pancreáticos. La colchicina se absorbe rápidamente después de su administración oral, y las concentraciones plasmáticas máximas aparecen en 30 minutos a 2 horas. Grandes cantidades de la droga y sus metabolitos entran al tracto intestinal con las secreciones biliares o intestinales, y esto unido al recambio rápido del epitelio intestinal explica probablemente la prominencia de las manifestaciones intestinales en el envenenamiento por colchicina. La toxicidad de este fármaco se manifiesta por náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Para evitar una toxicidad más seria, la administración de la droga se suspende en cuanto ocurren es-

tos síntomas, cediendo la sintomatología en pocas --
horas. La vía de eliminación es en un 80 por ciento--
por heces y el 20 por ciento por orina, lo que moti-
va a no administrarse en pacientes con enfermedad --
hepática o renal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El 35 por ciento de los pacientes con FTI crónica no responden al tratamiento con esplenectomía, -- por lo tanto son catalogados dentro del grupo de FTI crónica refractaria. En algunos de estos niños se ha intentado lograr la remisión con inmunosupresores -- sin ningún resultado. El tratamiento con colchicina de la FTI crónica refractaria ha sido evaluado en algunos casos pacientes (17,18,19) y por lo tanto la utilidad de este medicamento en nuestros pacientes no se ha investigado.

HIPOTESIS NULA (H₀)

No se modifica la cuenta de plaquetas en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica-refractaria tratados con colchicina.

HIPOTESIS ALTERNA (H₁)

Se incrementa la cuenta de plaquetas en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica-refractaria tratados con colchicina.

MATERIAL Y METODO

Ingresarán al estudio niños con diagnóstico de PTI crónica refractaria, que asisten al servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Del Centro Médico "La Raza", IMSS.

Los criterios de inclusión serán los enunciados por Karpatkin en relación a la PTI y que no respondieron a la esplenectomía. (7)

A todos los niños se les practicará biometria-hemática completa, incluyendo cuenta de plaquetas antes del inicio del tratamiento con colchicina y se les repetirá dicho estudio cada mes para valorar respuesta. También se les practicarán pruebas de funcionamiento hepático.

La colchicina se administrará a la dosis de 0.5 mg/m²/S.C. por día y por vía oral, repartida tres veces al día.

De las respuestas que se obtengan únicamente se considerarán evaluables las que provengan de aquellos casos que logren recibir el medicamento por un mínimo de 12 semanas, ya que este deberá ser suspendido en caso de diarrea, náuseas o vómito, -

que son las complicaciones más frecuentes dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento.

Criterios de respuesta: se considerarán de acuerdo a las categorías propuestas por Ambris y colaboradores. (19)

1.- BUENA RESPUESTA:

Remisión completa: son aquellos casos en los cuales se logren obtener cuentas de plaquetas mayores de $130 \times 10^9/L$. en forma sostenida (más de 12 semanas) - o transitoria (menos de 12 semanas).

2.- REMISION PARCIAL:

En quienes la cuenta de plaquetas se incrementa de 50 a $130 \times 10^9/L$.

- a) Excelente: cuenta de plaquetas de 71 a $130 \times 10^9/L$.
- b) Buena: cuenta de plaquetas de 50 a $70 \times 10^9/L$.

3.- MALA RESPUESTA:

Cuando la respuesta se considera como un fracaso: cuenta de plaquetas menor de $50 \times 10^9/L$.

ANALISIS ESTADISTICO

Una vez obtenidos los datos, se analizarán por medio del método de la χ^2 .

RUTA CRITICA

El tiempo de duración del trabajo será de 4 - meses, de los cuales tres meses se emplearán para el tratamiento con colchicina y un mes para el análisis de estadística y publicación.

RESULTADOS

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico " La Raza", IMSS entre los meses de febrero a Octubre de 1985.

Se estudiaron 8 pacientes, 5 del sexo femenino y 3 del sexo masculino con una relación de 1.6:1, - (gráfica I) con edad comprendida entre los 4 años y 16 años con una media de 11.2 años. (gráfica II)

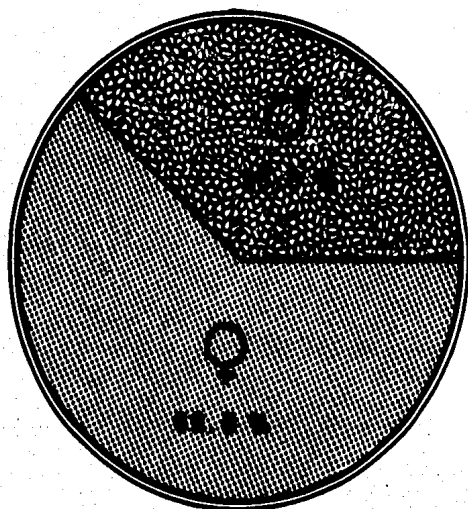
De acuerdo a los criterios propuestos por Ambrís y colaboradores, se establecieron 3 niveles de respuesta basados en la cuenta plaquetaria: buena - respuesta (completa y transitoria), remisión parcial (excelente y buena) y mala respuesta, tomando como control la cifra pretratamiento y la cifra al primer mes posterior de haber terminado el tratamiento. (gráfica III) Las respuestas obtenidas al término del estudio son: el 20 por ciento de los pacientes presentaron remisión completa transitoria, - el 20 por ciento remisión parcial excelente y el 60 por ciento con mala respuesta.

La prueba de χ^2 fué utilizada en el análisis -

estadístico para analizar la respuesta que se obtuvo durante el primero, segundo, tercer mes de tratamiento y en el mes posterior, así como en la fase basal, utilizando un alfa de 0.05. La cifra basal de plaquetas fue de $X = 35\ 000$, al mes $X = 157\ 125$ -- plaquetas, a los dos meses de $X = 100\ 857$ con un descenso que continuo al siguiente mes con una media de $X = 55\ 166$ plaquetas, suspendiéndose el tratamiento en este mes y al mes se incremento con una media de $X = 73\ 600$ plaquetas. (gráfica IV)

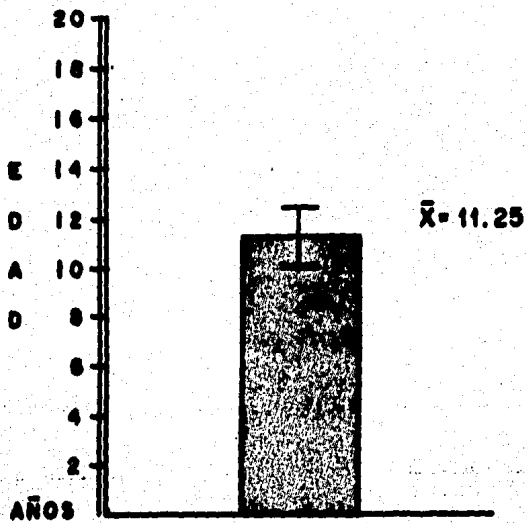
El resultado de la X^2 fué de 3.148 el cual es significativo en esta muestra para los pacientes -- con PTI crónica refractaria.

En dos de los pacientes se agregó prednisona al tratamiento, dado que al inicio mostraron niveles mínimos de plaquetas de 1000 y 2000 por mm^3 , -- llama la atención un incremento notable en el número de plaquetas de 699 000 y 186 000 por mm^3 y en el segundo mes a 366 000, sin embargo se excluyeron -- del estudio por no cumplir el requisito de tener como mínimo 12 semanas de tratamiento.

PTI CRONICA REFRACTARIA**FRECUENCIA POR SEXO****GRAFICA -I**

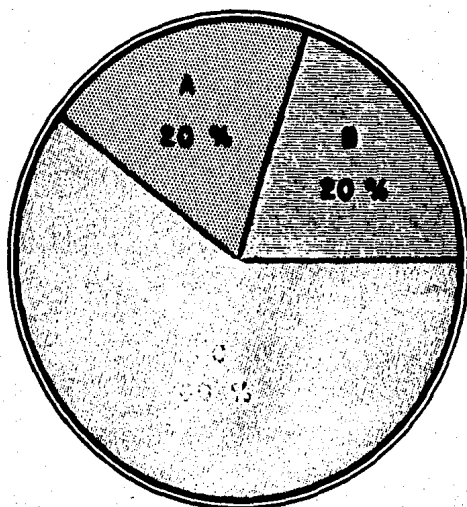
PTI CRONICA REFRACTARIA

FRECUENCIA POR EDAD



GRAFICA - II

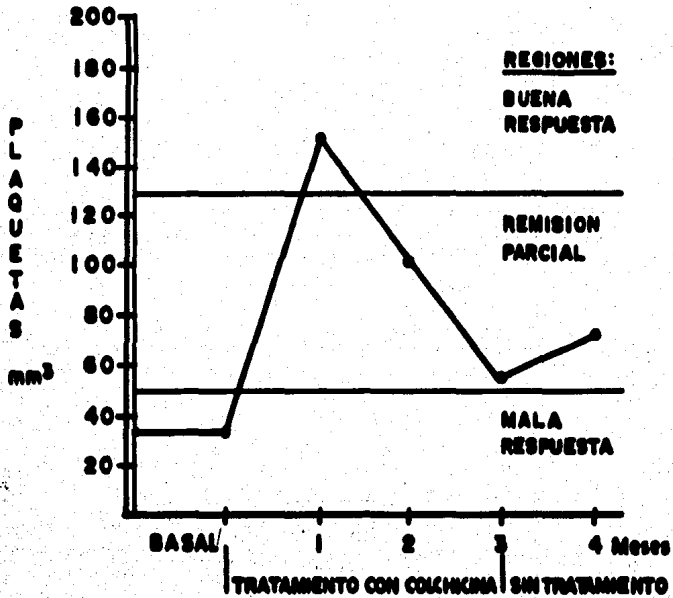
PTI CRONICA REFRACTARIA
RESULTADOS DEL TRATAMIENTO



- A.- BUENA RESPUESTA**
B.- REMISION PARCIAL
C.- MALA RESPUESTA

GRAFICA - III

PTI CRONICA REFRACTARIA RESULTADOS DEL TRATAMIENTO



GRAFICA - IX

DISCUSION

A principio de la década de los sesentas Hurdles y colaboradores introducen el uso de inmunosupresores. Desde entonces aparecen en la literatura mundial innumerables comunicados, la mayor parte de ellos contradictorios. Sin embargo Harrington, Melo y Ahn en 1981, Stthrother y colaboradores en 1982 y Ambris y colaboradores en 1982 reportan resultados satisfactorios en el tratamiento de la PTI crónica-refractaria con colchicina, los reportes de este tipo de tratamiento en niños son escasos y en los existentes se reporta un 48 por ciento divididos en un 20 por ciento con buena respuesta transitoria y un 20 por ciento con respuesta parcial excelente, - el restante 60 por ciento con mala respuesta.

Los resultados obtenidos con una X^2 de 3.148 - es estadísticamente significativa para la muestra obtenida, nos permite rechazar la hipótesis de nulidad y por lo tanto aceptar la hipótesis alternativa. Con lo que se demuestra que la colchicina es útil en el tratamiento de los pacientes con PTI cró

nica refractaria. Los hallazgos en dos de los pacientes que se trataron con prednisona por presentar niveles de plaquetas de 1000 y 2000 por mm^3 al agregar la colchicina mostraron niveles calificados dentro del rango de buena respuesta en dos meses, sin embargo no se completo el esquema de 3 meses por lo que no se les incluyó en el estudio. Es un buen antecedente para estudios posteriores de pacientes que -- reciban ambos medicamentos, el haber encontrado un incremento de plaquetas tan importante.

En este estudio no encontramos en ninguno de -- los niños tratados reacciones colaterales, tanto clínica como por laboratorio, siendo por lo tanto el -- uso de la colchicina inocuo y además barato y fácil de conseguir.

CONCLUSIONES

1).- La colchicina es útil en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática crónica refragataria.

2).- Induce remisión parcial en un 20 por ciento y en otro 20 por ciento de los pacientes buena respuesta.

3).- Es inocua y barata.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ortega J J: Sobre la patogenia de la púrpura - trombocitopénica idiopática en el adulto y en el niño. *Sangre* 1979;24:174-186
- 2.- Lusher J, Lyer R: Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* 1966;68:971-975
- 3.- McClure P D: Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: Diagnosis and management *pediatrics Pediatrics* 1975;55:68-74
- 4.- Simons S M, Main O M, Yaish H M: Idiopathic -- thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* -- 1975;87:16-21
- 5.- Harrington W J, Spragna C C, Minnich V: Immunologic mechanisms of idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1953;38:433---465
- 6.- McMillan R, Luiken G A, Levy R: Platelet anti - body against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1978;239:2460-2468
- 7.- Karpatkin S: Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1980;56:329-343

- 8.- McMillan R: Chronic idiopathic thrombocytopenic-purpura. *N Engl J Med* 1981;304:1135-1142
- 9.- Ortega J J: Terapéutica inmunosupresora en la púrpura trombocitopénica idiopática. *Sangre* 1973;-- 18:48-59
- 10.- Ortega J J, Saens A A: Púrpura trombocitopénica idiopática en la edad infantil. *Sangre* 1977;22:169-190
- 11.- Aviles M A: Inmunodepresión en púrpura trombocitopénica idiopática crónica. *Sangre* 1983;22:141--147
- 12.- Bouroncle B, Doan C A: treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1969;207₁ 2049-2052
- 13.- Ahn Y S: Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1983;-- 308: 1396-1399
- 14.- Ahn Y S, Harrington W S: Slow infusion of vinca alkaloids in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1984;100:192-196
- 15.- Ambrís R, Escobedo J, Morales M: Plaquetas saturadas con vinblastina y vincristina en la púrpura trombocitopénica idiopática. Factores pronósticos.-

- 15.- Rev Invest Clin 1983;35:213-218
- 16.- Abe T, Matsuda J, Kawasugi K, Yoshimura Y: Clinical effect of intravenous immunoglobulin on chronic-idiopathic thrombocytopenic purpura. Blut 1983;47:-69-75
- 17.- Melo J, Harrington W J, Ahn Y S: Colchicine -- therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura. --- Blood 1981;58 (suppl 1): 200-207
- 18.- Stthrother S V, Zuckerman K S, Lobuglio A F: -- Colchicine therapy of autoimmune thrombocytopenic.- Blood 1982;60(suppl) 192-199
- 19.- Ambris R, Pizzuto J: Colchicina en la púrpura-trombocitopénica crónica refractaria. XXV Jornada - Anual de la Agrupación Mexicana para el estudio de-la hematología. 1984;1:173-187