



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO.

11227
53

HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA

BIBLIOTECA CENTRAL

ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO CON
GAMMAGLOBULINA Y TRATAMIENTO
CONVENCIONAL EN PURPURA TROMBOCI-
TOPENICA IDIOPATICA.

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

FLOR DE GUADALUPE PEÑALOZA
GONZÁLEZ

ISSSTE

281595

MEXICO D.F.

~~1988~~

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO.

HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA

ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO CON
GAMMAGLOBULINA Y TRATAMIENTO
CONVENCIONAL EN PURPURA TROMBOCI-
TOPENICA IDIOPATICA.

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

FLOR DE GUADALUPE PEÑALOZA
GONZÁLEZ

MEXICO D.F.

1998.

HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

AUTOR. FLOR DE GUADALUPE PEÑALOZA GONZÁLEZ


DR. ALEJANDRO VAZQUEZ LOPEZ

COORDINADOR DE CAPACITACION, INVESTIGACION
Y DESARROLLO


DRA. MARIA DE LOURDES ROMERO HERNANDEZ
JEFE DE INVESTIGACION

U. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
REVISADO
ENE 15 1989
JEFATURA DE LOS SERVICIO DE ENSEÑANZA

DRA. ALMA NIETO CHAVEZ.
TITULAR DEL CURSO Y
ASESORA DE TESIS



AGRADECIMIENTOS

1. A Dios, por permitirme terminar una etapa más de mi vida, dándome la oportunidad de concluir una especialidad. Y con el corazón agradecerle todo lo que ha hecho por mi.

2. - A mis padres, por creer en mi. Gracias a ellos he sido profesionalista y no tengo con que pagar su cariño y sacrificio.

3. - A mis hermanos, por su apoyo y cariño, ya que en los momentos más difíciles siempre han estado conmigo y se que toda mi vida estarán ahí para apoyarme.

4. A mis profesores y amigos, a quienes agradezco por su enseñanza así como por su amistad a lo largo de mi vida profesional.

INDICE

1.- RESUMEN	... 1
2.- SUMMARY	... 4
3.- INTRODUCCION	... 6
4.- MATERIAL Y METODOS	... 12
5.- RESULTADOS	... 14
6.- ANALISIS Y DISCUSION	... 20
7.- CONCLUSIONES	... 22
8 - BIBLIOGRAFIA	23

ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO CON GAMMAGLOBULINA Y
TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN PURPURA TROMBOCITOPENICA
IDIOPATICA.

DRA. FLOR DE GUADALUPE PEÑALOZA GONZALEZ.

MEDICINA INTERNA.

HOSPITAL REGIONAL IGNACIO ZARAGOZA.

RESUMEN.

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una trombocitopenia aislada con un número normal o aumentado de megacariocitos en la médula ósea sin otra enfermedad o alteración subyacente, no atribuible a afección viral o bacteriana ni a la acción de tóxicos químicos o medicamentos. Es un padecimiento que hasta el momento las alternativas terapéuticas son escasas y con resultados poco satisfactorios.

El objetivo del presente estudio es modificar la historia natural de la púrpura trombocitopénica idiopática, utilizando gammaglobulina y demostrar que esta es superior al tratamiento convencional y que cuenta con menos efectos colaterales llevando control por medio de toma de BH específicamente plaquetas

El estudio incluyó 24 pacientes , 21 fem. Y 3 masc. Con un rango de edad entre 16 y 60 años que cuentan con el Dx de PTI confirmado por BH y AMO; captados en la consulta Externa de Hematología del Hospital Regional Ignacio Zaragoza.

Se dividieron en tres grupos con un mínimo de 8 pacientes cada uno, asignándose de forma aleatorizada,

Grupo I Manejándose con Prednisona 1.5-2 Miligramos/Kgs/Día por 15 días.

Grupo 2 Dexametasona IV a dosis de 1 Miligramo/Kg/Día por 15 días y,

Grupo 3 que fue manejado con Gammaglobulina Humana a dosis de 400 Miligramos/Kg/Día por cinco días.

De los 8 pacientes manejados con Prednisona. 3 presentaron Hiperglicemia secundaria que llevó a uno de ellos a coma hiperosmolar. en cuanto al incremento en la cifra plaquetaria fue relativa y dependiente de la dosis de prednisona.

De los 8 tratados con dexametasona se observó en uno de ellos Rash maculopapular y la respuesta plaquetaria no se modifico.

En cuanto a los pacientes tratados con gammaglobulina se observó una respuesta espectacular en el número de plaquetas.

Se concluye que los pacientes tratados aleatoriamente con dosis convencional de Gammaglobulina humana tuvieron una mejor respuesta plaquetaria sin efectos colaterales, la Prednisona una respuesta relativa y con la Dexametasona no se observó ningún cambio.

SUMMARY.

The Idiopathic Thrombocytopenic Púrpura (ITP) is an isolated thrombocytopenic with a normal or increased number of megacariocyte in the bone marrow, without an other illness, or underlying alteration not attributable to viral or bacterial affection or to the action of toxic chemical or medicine.

The objective of this current study is to modify the natural history of the ITP using Gammaglobulin and to demonstrate that this is superior to the conventional treatment and has got less side effects, taking control by means of BH consumption specifically blood platelet

This study included 24 patients, 21 females and 3 males with an age range between 16 and 60 with a previous ITP diagnostic which was endorsed by BH and bone marrow aspiration (BMA).

The patients were randomly chosen at the Hematology check service They were divided into 3 groups with a minimun of 8 patients each noming group 1 for prednisona, group 2 for dexametasone and group 3 for Gammaglobuline supplying prednisone at 1.5-2 mgs per Kg per day fortnightly dexametasone IV with a dose of 1 mg per Kg per day fortnightly and the last group was supplied with

Kg per Day fortnightly and the last group was supplied with Human Gammaglobulin with a dose of 400 mgs per Kg per day for 5 days.

Of the 8 patients treated with prednisone three of them showed secondary hyperglycemia that lead 1 patient to a hyperosmolar comma as for the platelet count it was relative and dependent of the prednisone dose.

From de 8 patients supplied with dexametasone it was observed that 1 patient showed maculopapular rash and the platelet response wasn't modified.

From the patients that were supplied with gammaglobulyn an excellent response in the platelet number was observed.

In conclusion, the patients treated randomly with Human Gammaglobulyn showed an excellent plateletal response without any sideeffects prednisone showed a relative response and no changes were observed with dexametasone.

INTRODUCCIÓN.

El mecanismo patogénico fundamental se debe a la eliminación prematura y seleccionada de las plaquetas cubiertas por anticuerpos, por parte de las células del sistema mononuclear fagocítico (SNF).

El principal lugar de eliminación es el bazo, la trascendencia de éste órgano en la fisiopatología de la PTI no solo debe ser el lugar donde se eliminan la mayor parte de las plaquetas sino que es, además una de las fuentes de producción de Ac.

En aquellos enfermos cuyas plaquetas tienen pequeñas cantidades de IgG en su superficie, el principal lugar de destrucción de las mismas es el bazo.

En enfermos que tienen IgM fijada en su superficie además de IgG (22% de los casos) muy altas concentraciones de IgG o bien c3 además de IgG, el hígado probablemente es el órgano donde se eliminan la mayor parte de las plaquetas ya que contiene células con receptores para IgM y c3.

El tratamiento en la PTI se inicia como norma con glucocorticoides los cuales actúan inhibiendo la función secuestradora de SMF y de fijación de auto ac

sobre las plaquetas. Otro mecanismo posible es el bloqueo de la producción de Ac frente a un Ag previamente reconocido.

Además hay que considerar el efecto hemostático sintomático directo que tiene los glucocorticoides sobre la pared capilar disminuyendo su fragilidad.

La esplenectomía elimina el lugar potencial de destrucción de plaquetas lesionadas así mismo, uno de los órganos que produce mayor cantidad de Ac. El primer efecto es muy evidente por el hecho de que se logra un incremento de la cifra de plaquetas a las pocas horas o incluso inmediatamente después de la esplenectomía.

Se ha descrito como una opción para el tratamiento de la PTI refractaria puiosos de altas dosis de dexametasona, pero los resultados son controversiales. Dosis altas de 40 mgs por día por 4 días cada mes, se administraron en 18 pacientes.

Del mismo modo un largo periodo de remisión fue presentado en solo 3 de los 8 pacientes que continuaron de 7 a 16 meses. Estos resultados sugieren que las altas dosis de dexametasona puede ser una alternativa aunque pobre para el tratamiento de la PTI refractaria en la cual el bajo costo de la droga con los efectos sean limitados es una importante consideración.

Se habla de que el tratamiento con prednisona se inicia también con dosis altas (1.5 a 2 mgs/Kg/día) o dosis equivalente con otro tipo de glucocorticoide durante 15 días. Como norma en la tercera semana de tratamiento se suprime gradualmente la medicación.

En general, con esta pauta la sintomatología hemorrágica cesa o disminuye notablemente, y en 60-70% de los casos se corrige la cifra de plaquetas. Las iniciales deben ser altas, pero en los pocos enfermos que no responden no hay que administrarlas más de tres semanas. Ya que se favorecería la aparición de un Sx de Cushing, diabetes, psicosis, necrosis aséptica de la epífisis óseas e infecciones.

Tras el tratamiento de ataque, como terapéutica de mantenimiento sintomática pueden administrarse pequeñas dosis de glucocorticoides (como máximo 0.25 mgs/Kg/día ó días alternos a la prednisona), cuya administración en periodos discontinuos pueden mantener al enfermo en estado de remisión clínica.

Ésta medicación puede simularse o asociarse con antifibrinolíticos sintéticos por vía oral. Si después de un periodo de remisión clínica se produce un nuevo brote hemorrágico se puede repetir el tratamiento intensivo inicial, pero ante la aparición de un tercer brote después de un corto periodo de remisión, procede la indicación de esplenectomía o quimioterapia inmuno supresora. Si el

tratamiento de ataque no surte efecto, lo cual es infrecuente, también está indicada la esplenectomía. Se realizó un estudio en donde los pacientes tenían un conteo de plaquetas de 16,900 ce/mic 36 meses antes de la esplenectomía. 9 meses después mostraron un conteo de plaquetas de 284,000.

La esplenectomía debe plantearse en las siguientes situaciones:

- 1.- Falta de respuesta clínica tras la administración de glucocorticoides.
- 2.- Repetición de los brotes hemorrágicos en un plazo inferior a 6 meses después de dos remisiones con dosis de ataque de estos fármacos.
- 3.- Insuficiente efecto de la dosis de mantenimiento. Sin embargo, existen casos en los que la esplenectomía debe de indicarse incluso antes como en enfermos diabéticos y con úlcera gástrica y en personas mayores de 50 años con HAS en quienes los peligros de hemorragia cerebral son mayores y hay una tendencia aumentada a la osteoporosis. La remisión parcial y temporal de la cifra de plaquetas tras la esplenectomía más o menos duradera (a veces incompleta) es del 90%. Se debe señalar el riesgo de infección grave, fundamentalmente neumocócica, tras la esplenectomía, sobre todo en los niños, por lo que esta debe ser excepcional en pacientes menores de 14 años

Se investigó el efecto de altas dosis de terapia con Inmunoglobulina Humana observando niveles de factor de estimulación de colonias de macrófagos (FECM) en 13 pacientes con PTI.

Los niveles de FECM y la interleucina 6 fueron determinados por un ensayo de enzima de enlace inmunoabsorbentes. La medición más menos del nivel de FECM en los pacientes fue de 25 más menos 439 U/ml y el nivel en 8 pacientes fue de 903.6 U/ml.

Los niveles de FECM en el suero fueron correlacionados con los niveles de interleucina 6 ($r=0.66$, $p < 0.05$).

Después de la inmunoglobulina los niveles de FECM disminuyeron pero no significativamente y la interleucina 6 disminuyó significativamente. Se encontró que altas dosis de inmunoglobulina causó trombocitosis por el decremento de los niveles de FECM en la PTI.

En general se habla del tratamiento con esteroides por ser barato. en otro estudio realizado se dieron pulsos de altas dosis de esteroides en 10 pacientes con PTI se trataron con 6 ciclos de dexametasona 40 mgs por día por 4 días cada 28 días.

En cuanto a los resultados todos los pacientes incrementaron su cuenta de plaquetas, antes del tratamiento tenían 1200 x mm³.

Después del tratamiento 248,000 no representaron serios efectos colaterales

En un estudio realizado se estudiaron a 30 pacientes con PTI, la respuesta de ambos tratamientos fue clasificada en base al recuento de plaquetas Pobre-menor de 50,000 mm³, Buena 50-150.000 mm³; Excelente mayor de 150,000 mm³. Nueve pacientes quienes tuvieron pobre respuesta, la inmunoglobulina IV tuvieron pobre respuesta a la esplenectomía en un año. De los 21 pacientes con buena o excelente respuesta a la Inmunoglobulina 19 tuvieron una excelente respuesta a la esplenectomía.

El objetivo del presente estudio es modificar la historia natural de la PTI utilizando Gammaglobulina. Demostrar que la Gammaglobulina es superior al tratamiento convencional en los pacientes con PTI, y comprobar que la gammaglobulina cuenta con menos efectos colaterales que el tratamiento convencional, así como mejora la calidad de vida del paciente con PTI, observando los factores de riesgo y haciendo seguimiento de los 3 grupos por si existe evidencia de reacciones adversas.

El problema que se planteó en el estudio es saber si el tratamiento con Gammaglobulina es superior al tratamiento convencional en pacientes con PTI.

MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron un total de 24 pacientes con un rango de edad entre 16 y 60 años con diagnóstico por exclusión de púrpura Trombocitopénica Idiopática.

Los pacientes fueron distribuidos en 3 grupos en forma aleatorizada a su ingreso a la consulta externa de Hematología del Hospital Regional Ignacio Zaragoza se realizó a cada paciente Biometría Hemática completa, Química sanguínea, Pruebas de función Hepática, serología para Hepatitis y VIH, Ac antinucleares, perfil y Aspirado de Médula ósea.

Antes de aplicar cualquier fármaco los pacientes se clasificaron como grupo 1 para prednisona manejándose a dosis de 1.5-2 mgs/kg/día por 15 días, grupo 2 con dexametasona IV a dosis de 1 mgs/kg/día por 15 días y grupo 3 para Gammaglobulina a dosis de 400 mg/kg/día por 5 días. Se excluyeron a los pacientes con púrpura secundaria a enfermedades inmunológicas, mielodisplásicas, hepatitis o asociados a algún fármaco.

Se eliminaron a los pacientes que a pesar del tratamiento requirieron esplenectomía.

Se hizo seguimiento de cada uno de los pacientes de los diferentes grupos para detectar evidencia de reacciones adversas.

Se citaron cada 2 semanas y el día 16 se toma la Biometría Hemática de control.

Se tomó la respuesta de los tratamientos en base al recuento de plaquetas, clasificó, Pobre=menor de 50,000 mm³; Buena=50-150,000 mm³; y excelente mayor de 150,000 mm³.

RESULTADOS.

De un total de 24 pacientes incluidos en el estudio todos cumplieron con los requisitos establecidos en material y métodos.

Al término del estudio se pudo observar que presentó una mejor respuesta en los pacientes tratados con Gammaglobulina, de 8 pacientes respondieron el 80%.

Los pacientes sometidos a tratamiento con prednisona respondieron transitoriamente en un 40% y los pacientes sometidos a dexametasona no se reportaron cambios en la cifra plaquetaria.

En el tratamiento con Gammaglobulina se excluyeron 2 pacientes una porque posteriormente al inicio del tratamiento, 6 meses después. se diagnóstico LES por ANA.

Y otra paciente falleció en el postoperatorio de una colecistectomía.

En pacientes tratados con dexametasona uno de ellos presentó rash maculopapular en otro se presentó nauseas, vómito y taquicardia y en otro hiperglicemia.

En cuanto al tratamiento con prednisona un paciente presentó hiperglicemia y otro Estado Hiperosmolar.

PACIENTES TRATADOS CON PREDNISONA.
GRUPO I.

CASO	DOSIS	No. DE PLAQUETAS INICIALES	EFFECTOS COLATERALES	RESPUESTA EN No. DE PLAQUETAS	EVOLUCION
1	1.5-2 mgs/kg/día	16.000	NINGUNO	26.000	POBRE
2	"	6.000	NINGUNO	80.000	BUENA
3	"	60.000	DMSEC	45.000	POBRE
4	"	12.000	HIPERGLICEMIA	36.000	POBRE
5	"	45.000	C. HIPEROSMOLAR	120.000	BUENA
6	"	68.000	NINGUNA	200.000	EXCELENTE
7	"	7.000	NINGUNA	350.000	EXCELENTE
8	"	14.000	NINGUNA	20.000	POBRE

PACIENTES TRATADOS CON DEXAMETASONA

GRUPO II

CASO	DOSIS	No. DE PLAQUETAS INICIALES	EFFECTOS COLATERALES	RESPUESTA EN No. DE PLAQUETAS	EVOLUCION
1	1 mgs/kg/día	6.000	NINGUNO	12.000	POBRE
2	"	16.000	NINGUNO	14.000	POBRE
3	"	9.000	RUSH MACULOPAPULAR	150.000	BUENA
4	"	14.000	NINGUNO	20.000	POBRE
5	"	7.000	NAUSEAS, VOMITO, TAQUICARDIA	7.000	POBRE
6	"	4.000	NINGUNO	16.000	POBRE
7	"	2.000	HIPERGLICEMIA	10.000	POBRE
8	"	48.000	NINGUNA	35.000	POBRE

PACIENTES TRATADOS CON INMUNOGLOBULINA HUMANA.

GRUPO III.

CASO	BOSIS	No. DE PLAQUE-TAS INICIALES	EFECTOS COLA-TERALES	RESPUE-S-TA EN No. DE PLAQUE-TAS	EVOLUCION
1	400 mgs/kg/día	16.000	NINGUNA	180.000	EXCELENTE
2	"	56.000	NINGUNA	250.000	EXCELENTE
3	"	5.000	DIAGNOS-TICO LES	30.000	POBRE
4	"	12.000	FALLECIO	24.000	POBRE
5	"	5000	NINGUNA	380.000	EXCELENTE
6	"	43.000	NINGUNA	280.000	EXCELENTE
7	"	14.000	NINGUNA	125.000	BUENA
8	"	6.000	NINGUNA	400.000	EXCELENTE

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

ANALISIS Y DISCUSION

Los resultados de la evaluación de este estudio demostraron que la cifra plaquetaria presenta una elevación espectacular en el tratamiento con Gammaglobulina no presentando ninguno de los pacientes algún efecto secundario.

Estudios previos que se refieren a la terapéutica con Gammaglobulina por vía IV a dosis elevadas (0.4 grs/kg/día durante 5 días) han producido incrementos bruscos, aunque transitorios de la cifra de plaquetas en un número considerable de casos.

Al parecer la respuesta más evidente se observa en enfermos esplenectomizados y en niños.

Se le podría considerar un recurso para el control de brotes hemorrágicos agudos o que no responden a los glucocorticoides y para la preparación para intervenciones quirúrgicas.

Lógicamente se continúan los estudios con Inmunoglobulina en donde se piensa que la respuesta a ésta predice la respuesta a la esplenectomía.

Al final se obtuvo que la Gammaglobulina presenta un incremento en el número de plaquetas a diferencia de prednisona donde se observó una respuesta relativa y nula en dexametasona.

CONCLUSIONES.

Se concluye que la Gammaglobulina es un tratamiento eficaz en el tratamiento en la PTI.

Así como se encontró que es superior al tratamiento convencional a base de prednisona y dexametasona.

En algunos estudios se habla de que la respuesta a la Gammaglobulina predice la respuesta a la esplenectomía.

En el tratamiento con Gammaglobulina no se presentó ningún efecto colateral a comparación con tratamiento convencional en donde varios pacientes presentaron hiperglicemia secundaria.

5 - Law C. Marcaccio M, et al. High dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE; 1997. May 336-21. 1494-8.

6.- Shimomura T. Fujimura K.et. al. High-dose, dexamethasone in adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY 93(2). 491-2, 1996 MAY.