



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO



11237

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

*HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA*

**"COMPARACION DE TRES MODALIDADES TERAPEUTICAS EN  
PACIENTES CON PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA  
AGUDA"**

TESIS

QUE PRESENTA PARA OBTENER EL  
DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE  
PEDIATRIA

**DRA. LIZBETH MAYEDA GAXIOLA.**

0351772

OCTUBRE 2005.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



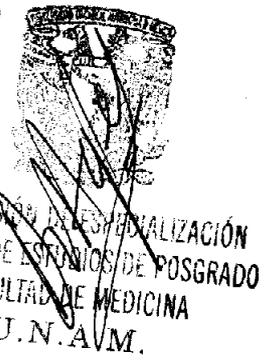
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**



**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“COMPARACIÓN DE TRES MODALIDADES TERAPÉUTICAS A  
BASE DE ESTEROIDES EN NIÑOS CON PÚRPURA  
TROMBOCITOPÉNICA INMUNOLÓGICA AGUDA (PTIA)”.**

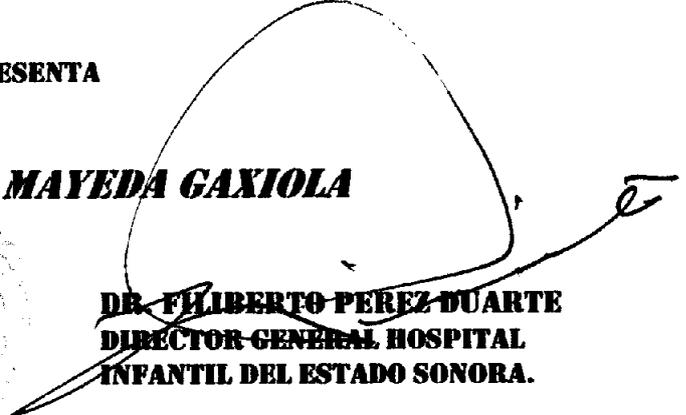
**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO  
EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA**

**PRESENTA**

**DRA. LIZBETH MAYEDA GAXIOLA**

  
**DR. RAMIRO GARCIA ALVAREZ  
JEFE DE LA DIVISION ENSEÑANZA  
E INVESTIGACION. Y PROFESOR  
TITULAR DEL CURSO.**

  
**DR. FILIBERTO PEREZ DUARTE  
DIRECTOR GENERAL HOSPITAL  
INFANTIL DEL ESTADO SONORA.**

**ASESOR:**

  
**DRA. MARÍA DEL CARMEN GONZÁLEZ PÉREZ .  
MEDICO ADSCRITO SERVICIO DE HEMATOLOGÍA. HIES.**

**HERMOSILLO, SONORA. OCTUBRE DE 2005.**

## INDICE.

	No. Pag.
<b>RESUMEN.</b>	
<b>INTRODUCCION.</b>	<b>1</b>
• Definición	
• Historia	
• Incidencia	
• Fisiopatología	
• Cuadro clínico	
• Diagnostico	
• Tratamiento	
<b>JUSTIFICACION.</b>	<b>18</b>
• Trascendencia	
• Planteamiento del problema	
• Hipótesis	
<b>OBJETIVOS.</b>	<b>20</b>
<b>MATERIAL Y METODOS.</b>	<b>21</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.</b>	<b>22</b>
<b>RESULTADOS.</b>	<b>27</b>
<b>DISCUSION.</b>	<b>32</b>
<b>TABLAS Y GRAFICOS.</b>	<b>34</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.</b>	<b>42</b>

## RESUMEN.

**Introducción:** La PTIa se presenta por la disminución plaquetaria, en presencia de autoanticuerpos antiplaquetarios. En el HIES se han manejado 126 casos con diferentes terapéuticas, y estamos obligados a desarrollar un Protocolo de manejo.

**Objetivo:** Comparar tres modalidades terapéuticas de esteroide a dosis altas y establecer cual es más eficaz y tiene menos efectos secundarios.

**Material y métodos:** Se incluirán al azar 15 pacientes en cada grupo: **Grupo A:** manejado con metilprednisolona a 30mg/kg/día por siete días; **Grupo B** con prednisona 40mg/kg/día por cinco días y **Grupo C** con metilprednisolona 30 mg/kg/día por tres días y prednisona 2 mg/kg/día por cuatro días. Anotando edad, sexo, datos de sangrado, tiempo de evolución, antecedentes relevantes como: Infección o vacunación previa, familiar con PTI y exposición a sustancia tóxicas. En cada paciente se realiza FSP, AMO, AELO, exudado faríngeo y BHC. Los días 1, 3, 7, 21, 28 y los meses: 2, 4, 6.

**Resultados:** En los 19 casos, predominaron los menores de seis años y la relación hombre/mujer fue de 1:0.9. En los ocho casos del Grupo A, seis lograron remisión y dos evolucionaron a la cronicidad; la cuenta plaquetaria promedio (CPP) a las 72 hrs. fue de 68,000/mm<sup>3</sup>, al día 7º de 197,000/mm<sup>3</sup> y posteriormente se mantuvo. En los cinco casos del Grupo B, todos lograron la remisión, la CPP a las 72 hrs. fue de 57,900/mm<sup>3</sup>, al día 7º de 129,000/mm<sup>3</sup> y posteriormente, se mantuvo mayor de 200,000/mm<sup>3</sup>. En los seis pacientes del Grupo C, cinco lograron la remisión y un evolucionó a recidivante, la CPP a las 72 hrs. fue de 88,100/mm<sup>3</sup>, al día 7º de 65,000/mm<sup>3</sup>, al día 21vo. de 202,000/mm<sup>3</sup> y al mes disminuyó a 114,000/mm<sup>3</sup>, manteniéndose en los meses subsecuentes por arriba de 195,000/mm<sup>3</sup>. En el total de la muestra: 16 casos (84%) remitieron, cuatro casos (21%) presentaron Síndrome de *Cushing* y la mortalidad fue nula.

**Conclusión.** La muestra aún es pequeña para definir cual terapéutica es más eficaz, pero de manera preliminar podemos decir que utilizar metilprednisolona los primeros tres días, logra una recuperación plaquetaria más rápida que cuando se utiliza prednisona.

Palabras Claves: Púrpura, trombocitopenia.

## INTRODUCCION.

Los vasos y las plaquetas se encuentran encargados del adecuado funcionamiento de la hemostasia primaria. Las plaquetas son elementos formes de la sangre, procedentes de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos en la médula ósea, cuya función fundamental es sellar cualquier solución de continuidad que se produzca en el endotelio vascular. Normalmente, las plaquetas no se adhieren o agregan, en tanto se mantenga la integridad vascular; pero cuando ocurre una lesión en el endotelio de los vasos, las plaquetas se activan y se adhieren al sub-endotelio debido a que ambos tienen cargas eléctricas opuestas y se produce una íntima interacción entre la glucoproteína Ib. de las plaquetas, la colágena subendotelial y el factor de *Von Willebrand*. Una vez que se adhieren las plaquetas activadas, centralizan sus gránulos, ocurre la contracción y la formación de pseudópodos al influjo de sus proteínas contráctiles. Todo esto, condiciona que liberen ADP y Tromboxano A<sub>2</sub>, que actúan agregando otras plaquetas y así determinan una mayor eficiencia de su participación en la hemostasia primaria. (1,2)

Las plaquetas tienen forma discoide, carecen de núcleo y tienen un conjunto de organelos, sistemas canaliculares y un cito esqueleto, que posibilitan el desarrollo de su función; su tamaño es de 2-4 micras de diámetro y 1.3 micras de grueso; tienen aspecto liso, pero con aberturas de un sistema de canalizaciones membranosas que comunican a toda la plaqueta semejando una esponja. (3,4).

El número circulante normal, es de 150,000/mm<sup>3</sup> a 450,000/mm<sup>3</sup> en adultos y en niños de 145,000/mm<sup>3</sup> a 450,000/mm<sup>3</sup>; existe una producción diaria de 40,000/mm<sup>3</sup>, con una vida media, promedio de nueve días y la pérdida mínima diaria de 7000/mm<sup>3</sup> por consumo o destrucción durante la realización de sus funciones biológicas; a dichas pérdidas se suman

las debidas a destrucción por el Sistema Fagocítico Mononuclear (SFM). La masa plaquetaria total se distribuye fundamentalmente en dos compartimentos: El circulante (2/3) y el esplénico (1/3). Por tanto, el mantenimiento de un número adecuado de plaquetas está en función de un balance equilibrado entre producción y destrucción por un lado y de una adecuada distribución entre compartimiento vascular y esplénico. La alteración de este balance se debe a una producción deficiente, consumo o destrucción aumentada o bien aumento del compartimiento esplénico; y traen como consecuencia, una disminución del compartimiento circulante, convencionalmente se considera trombocitopenia al recuento plaquetario inferior a  $145,000 /\text{mm}^3$ . (5)

La Púrpura Trombocitopénica Autoinmune o Idiopática, ocurre cuando las plaquetas sufren destrucción prematura, como resultado de la presencia de auto anticuerpos antiplaquetarios o depósito de complejos inmunes en sus membranas. El lugar de destrucción generalmente es el sistema reticuloendotelial del bazo, y menos común el hígado. En muchos casos, la causa subyacente responsable de la producción de anticuerpos antiplaquetarios o de complejos inmunes es bien conocida y se conoce como Trombocitopenia auto inmune secundaria; sin embargo, cuando no hay factores etiológicos identificados la alteración se conoce como Púrpura Trombocitopenia Idiopática (PTI). (5,6)

El diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática es por exclusión, ya que los estudios clínicos y serológicos no tienen la sensibilidad o especificidad necesarias para su uso rutinario. Estas enfermedades se caracterizan por Trombocitopenia Periférica con un número aumentado de la megacariopoyesis en médula ósea, así como ausencia de esplenomegalia importante. La *Sociedad Americana de Hematología*, no recomienda realizar aspirado de médula ósea antes de iniciar manejo con esteroides en estos pacientes; sin embargo, esto aún es controversial en la práctica, ya que existen casos en los que no se

realizó el procedimiento y se pasó por alto el diagnóstico de Leucemia aguda; se inició esteroide solo, y esto es bien sabido, favorece selección de la clona maligna y resistencia a la quimioterapia. (7)

**DEFINICION.** El término Púrpura Trombocitopénica Idiopática, se refiere a una trombocitopenia sin factores etiológicos, exógenos aparentes y en la cual se han descartado Síndromes asociados a Trombocitopenia Secundaria. Este Síndrome se clasifica en dos grandes grupos:

- Púrpura Trombocitopénica Idiopática Aguda.
- Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica: Se considerará como Crónica, cuando el cuadro se prolonga por más de seis meses con tratamiento continuo. (6,8)

**HISTORIA.** Desde la primera descripción en 1753, por *Werlhof*, de una enfermedad hemorrágica como *morbis maculosus hemorrhagicus*, el diagnóstico y tratamiento de PTI ha estado en constante debate. En un principio, y hasta no hace muchos años, la PTI denominada Púrpura Trombocitopénica Idiopática, se consideraba una enfermedad hemorrágica, que ocurría tanto en niños como en adultos, y de la que se desconocía la etiopatogenia. La primera esplenectomía con éxito se llevó a cabo en Praga en 1916; casi 200 años más tarde de su primera descripción; tal y como fue referida por *Kasuelson*, actitud terapéutica, actualmente vigente con un sin fin de matizaciones, en cuanto al momento oportuno para llevarla a cabo. (9)

A partir de 1950, la teoría del mecanismo inmunopatogénico de la PTI fue cada vez más convincente, y así, *Harrington* en 1951, después de auto administrarse plasma de un paciente con PTI, desarrolló la enfermedad de forma transitoria. En 1980, se comprueba que la administración de inmunoglobulina intravenosa (IgG IV) aumentaba los recuentos

plaquetarios, tanto en las formas agudas como en las crónicas. Posteriormente, se comenzaron a detectar auto anticuerpos antiplaquetarios específicos que corroboraron este mecanismo como el desencadenante de la enfermedad. (9,10)

**INCIDENCIA.** La **PTI Aguda**, es aquella con un tiempo de evolución menor a seis meses; generalmente con resolución espontánea, afecta más frecuentemente a niños y adultos jóvenes; con una relación mujer/hombre 2-3:1; su incidencia máxima es en invierno y primavera (después del pico de incidencia de enfermedades virales); es más común entre los dos y seis años de edad. Aproximadamente, 7 a 28% de los niños con PTI aguda desarrollarán la variedad crónica. (11,12). **La PTI Crónica**, se caracteriza por un tiempo de evolución mayor de seis meses y requiere tratamiento para mejorar la Trombocitopenia; ocurre más frecuentemente en adultos y su incidencia es de 58 a 66 casos por millón cada año; afecta con mayor frecuencia a mujeres en edad fértil, con una relación hombre mujer 3:1 (11). Se mencionan factores predisponentes, como: edad mayor de 10 años y presentación insidiosa; una revisión de 251 casos de niños con PTI crónica en el período de 1952 a 2000, se observó remisión completa en 36% de los casos (102/282); es decir, incremento de la cuenta plaquetaria de  $100,000/\text{mm}^3$  o más en un tiempo mínimo de tres meses sin tratamiento. La PTI crónica en adultos, es completamente diferente a lo observado en niños; existiendo en los primeros, remisión espontánea en un 5% de los casos. No obstante, cifras plaquetarias de  $50,000$  a  $150,000/\text{mm}^3$  remitirán en un período aproximado de seis a 24 meses, posterior al diagnóstico y cuenta plaquetaria menor de  $20,000/\text{mm}^3$  requerirán esplenectomía. (10).

**FISIOPATOLOGIA.** Las manifestaciones de la enfermedad son consecuencia de la destrucción precoz de las plaquetas al estar éstas unidas a anticuerpos específicos del propio paciente; de tal manera, que estos inmunocomplejos van a ser captados por la fracción Fc. de los macrófagos del sistema reticuloendotelial (SER) principalmente del

bazo, lo que producirá su destrucción precoz. La inmunoglobulina causante de la enfermedad es generalmente una IgG (92%) acompañada de una IgM (42%), y en menor frecuencia IgA (9%). La severidad de la Trombocitopenia, es reflejo del balance entre la producción por los megacariocitos y su acelerada destrucción; demostrada mediante técnicas radioactivas con Cr51 o Indio III, sobre las propias plaquetas. En la PTI aguda, los anticuerpos se producen como respuestas normales a la infección desencadenante. Estos anticuerpos, posiblemente tienen una reacción cruzada con las plaquetas o con los propios megacariocitos, acelerando su lisis. En la forma crónica, los anticuerpos se dirigen contra las glucoproteínas de la membrana plaquetaria y es ahí, dónde se detectan con mayor frecuencia titulaciones altas y las recurrencias son más elevadas. (13). La inmunopatogénesis de esta enfermedad, se debe a un defecto a nivel de los linfocitos T CD4 (linfocitos T ayudadores) y la producción de interleucinas (IL-2), lo cual produce auto reactivación de los linfocitos B, y a su vez, producción de IgG (anticuerpos antiplaquetarios). En 1998, *Kuwana* y Col., observaron en pacientes con PTI crónica, una alteración del complejo glucoprotéico GPIIb/IIIa a nivel de la membrana plaquetaria; el cual es reconocido por los linfocitos T ayudadores; los cuales estimulan a la porción Fc de los Linfocitos B y producción de anticuerpos antiplaquetarios. Se realizó un mapeo del complejo GPIIb/IIIa-reactivo a células, usando seis fragmentos y se demostró que las células T, frecuentemente reconocen la porción amino-terminal de las 2 GP (GPIIb 18-259 y GP IIIa 22-262); se concluyó por lo tanto, que estas porciones del complejo glucoprotéico, son las responsables principales de la reactividad mediada por las células T y como consecuencia, la producción de anticuerpos.

## **CUADRO CLINICO.**

**LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA AGUDA**, se caracteriza por un inicio súbito; generalmente, existe el antecedente de infección, tres semanas previas a las manifestaciones hemorrágicas; tales como: rubéola, infecciones respiratorias de etiología viral (más común), virus de la varicela *zoster*, *Epstein Barr* y otras infecciones virales frecuentes; así mismo, puede ocurrir posterior a inmunizaciones. Como parte de la historia clínica, es también importante conocer si existen antecedentes familiares de trombocitopenia, transfusiones recientes. El tipo de sangrado es mucocutáneo con petequias y equimosis generalizadas y debe diferenciarse del condicionado por problemas de hemostasia secundaria. La Trombocitopenia en los niños, puede ser severa con manifestaciones hemorrágicas leves a diferencia del adulto y ser letal en menos del 0.01% de los casos; solo en los niños mayores de 10 años, al igual que en el adulto, el cuadro hemorragiparo es mas grave y evoluciona con más frecuencia a la cronicidad. En niños, generalmente se autolimita (90%) en cuatro ó seis semanas; puede existir fiebre de bajo grado y polo esplénico palpable (10%). (9)

**LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA CRÓNICA**; se caracteriza por inicio insidioso, con un tiempo de evolución mayor de seis meses; se caracteriza por una larga historia de manifestaciones hemorrágicas de leve a moderada; no es común, cuadros de infecciones previas, fiebre o esplenomegalia. Los pacientes con PTI crónica, usualmente presentan episodios de sangrado, que pueden durar de pocos días a semanas; intermitentes, o bien constantes; no se limita, y las recurrencias en ocasiones, se asocian a cuadros de inmunización previa. (9)

Las manifestaciones hemorrágicas de la Púrpura Trombocitopénica, son de tipo purpúrico. Aquellos en los cuales existen solo petequias y equimosis, se conoce como Púrpura Seca;

se habla de Púrpura Húmeda, cuando además de esto, existe sangrado de mucosas. En estos casos, la cuenta plaquetaria, generalmente es menor y hay mayor índice de complicaciones. La siguiente tabla, muestra una clasificación de PTI en pacientes de edad pediátrica establecida en el año de 1995, de acuerdo a las características clínicas.

TABLA No. 1. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA PTI (1995).

<b>ASINTOMÁTICO</b>	Plaquetopenia como hallazgo, en presencia de sangrado por otras causas.
<b>LEVE</b>	Equimosis y petequias; epistaxis leve y ocasional, que no interfiere con las actividades diarias.
<b>MODERADA</b>	Manifestaciones hemorrágicas más severas a nivel de piel y mucosas, epistaxis y menorragia.
<b>SEVERA</b>	Episodios de hemorragia (epistaxis, melena o menorragia), requiriendo hospitalización y/o transfusión de hemoderivados; síntomas serios que interfieren con las actividades diarias.

En general, la severidad y frecuencia de manifestaciones hemorrágicas está asociada a la cuenta plaquetaria. Es frecuente el sangrado después de traumatismo en pacientes con cuenta plaquetaria mayor de 50,000/mm<sup>3</sup> y menor de 150,000/mm<sup>3</sup>; en pacientes con cuenta plaquetaria entre 10,000 y 50,000 /mm<sup>3</sup> presentan hemorragias espontáneas y el grado de severidad es variable, tales como: equimosis y petequias; una cuenta plaquetaria menor de 10,000/mm<sup>3</sup> se asocia a un alto riesgo de morbilidad, aunque actualmente el índice de mortalidad es bajo. Los pacientes con alto riesgo de sangrado, incluyen aquellos con historia previa de hemorragias, trastornos hemorrágicos adyacentes y edad menor de dos años.

Las manifestaciones hemorrágicas en la piel, se caracterizan por la presencia de petequias (lesiones de tamaño variable, rojo púrpura, lisas, que no desaparecen a la digito-presión, intermitentes, en brotes); son más evidentes en áreas de estasis vascular y por debajo de sitios presión y áreas de declive del cuerpo (alrededor de los tobillos), así como áreas de prominencias óseas; se pueden observar petequias en cara y cuello, como resultado de algún esfuerzo

tusígeno, y generalmente, se confunden con rash. Las equimosis se pueden presentar en cualquier parte del cuerpo y corresponden a hematomas subcutáneos; generalmente se observan en tórax, muslos y sitios de venopunción; son frecuentes las hemorragias gingivales y epistaxis; así como lesiones hemorrágicas en mucosas de cavidad oral, aún en ausencia de hemorragias subcutáneas. El tracto genitourinario, es un sitio frecuente de sangrado, así como la menorragia, este último, como único síntoma de PTI, manifestado al inicio de la pubertad; puede haber hemorragias gastrointestinales manifestadas en forma de melena y con menor frecuencia, hematemesis. La Clasificación de *Internacional Childhood ITP Study Group (ICIS)*, en la cual se toma en cuenta: características clínicas, cuenta plaquetaria y tratamiento, ya no recomienda el uso de esteroides en los pacientes con más de 20,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. (15)

**TABLA No. 2. ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DE PTI POR ICIS.**

<b>ESTADIO</b>	<b>SÍNTOMAS/CUENTA PLAQUETARIA</b>	<b>TRATAMIENTO</b>
<b>I. Asintomático</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin datos de sangrado.</li> <li>• Plaquetas &gt; 20,000/mm<sup>3</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin tratamiento</li> </ul>
<b>II. Leve</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equimosis, petequias.</li> <li>• Epistaxis ocasional.</li> <li>• Mínima o nula dificultad para la actividad diaria.</li> <li>• Plaquetas &gt; 10, 000-20,000/mm<sup>3</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observación.</li> </ul> Objetivo: actividad diaria normal, sin tratamiento. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevención.</li> </ul>
<b>III. Moderada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equimosis, petequias.</li> <li>• Lesiones en mucosas.</li> <li>• Epistaxis.</li> <li>• Plaquetas &gt; 10,000/mm<sup>3</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento en caso de sangrado activo.</li> </ul> Objetivo: Alcanzar estadio I o II.
<b>IV. Severa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangrado: Epistaxis, melena y/o hemorragia, que requiere hospitalización y/o transfusión.</li> <li>• Dificultad para actividad diaria.</li> <li>• Plaquetas &lt;10,000/mm<sup>3</sup>, y/o descenso de hemoglobina 2g/dl.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento y sustitución de hemoderivados (plaquetas o glóbulos rojos).</li> </ul>

La hemorragia intracraneal es la complicación más grave de la Púrpura Trombocitopénica Idiomática; afortunadamente, es rara y afecta menos del 0.01% de los pacientes; usualmente, la hemorragia es subaracnoidea y de tamaño variable, desde petequias hasta extravasación extensa con microhemorragias retinianas, así como hemorragia subconjuntival. Una revisión bibliográfica, refiere de 1954 a 1998, sólo 75 casos reportados, con edad de seis meses a 20 años: 65% femeninos; con tiempo transcurrido del diagnóstico al evento: promedio de 32 días, pero sólo el 10% en los primeros días; la mayoría de los pacientes ya tenían años con la enfermedad. El 71.4% con cuenta plaquetaria menor de  $10,000/\text{mm}^3$ , la supervivencia fue del 45% con secuelas neurológicas importantes, como son: crisis convulsivas, hemiplejía, parálisis de pares craneales, ceguera, etc. (10). En la mayoría de los casos el diagnóstico fue mediante estudios por imagen y/o en el transoperatorio; en sólo uno de los casos el diagnóstico fue clínico, debido al importante deterioro neurológico (hemiparesia derecha, afasia, papiledema y estupor) (10). El riesgo de esta complicación aumenta con la duración y grado de trombocitopenia; en una revisión de 54 casos, la hemorragia intracraneana ocurrió más de cuatro semanas después del diagnóstico en aproximadamente el 50% de los pacientes y se reportan 15 casos, en los cuales esta ocurrió después de seis meses o más; se mencionan algunos factores de riesgo, tales como: malformación arteriovenosa o traumatismo craneoencefálico; así como: asociación medicamentosa; se ha demostrado que la incidencia es mayor en pacientes con PTI crónica. (18).

**PÚRPURA POST-TRANSFUSION.** Se caracteriza por la presencia de Púrpura Trombocitopénica Aguda; la cual ocurre aproximadamente una semana posterior a transfusión sanguínea, paquete globular y/o plasma. La trombocitopenia se debe a la presencia de aloanticuerpos específicos plaquetarios y anti HPA-1<sup>a</sup> (PLA1); se cree que los

aloanticuerpos no solo destruyen los elementos transfundidos, sino también las plaquetas autólogas; afecta más frecuentemente a mujeres, las cuales previamente han sido sensibilizadas durante el embarazo; la trombocitopenia es severa y puede durar varias semanas. Se confirma el diagnóstico mediante la demostración de anticuerpos antiplaquetarios séricos; la gran mayoría de los anticuerpos, son los dirigidos contra la HPA-1<sup>a</sup>. La administración de altas dosis de gammaglobulina IV, es efectiva en la mayoría de los casos; pueden existir recurrencia en algunos pacientes, aunque la variedad en estos casos es una PTI leve, la cual remite con la readministración de gammaglobulina IV. Se ha demostrado efectividad también con la administración de Rhogam. El curso clínico en pacientes no tratados, puede resultar en hemorragia fatal. (19)

**DIAGNOSTICO.** Es frecuente la Trombocitopenia intensa (recuento plaquetario menor de 20,000/mm<sup>3</sup>) y el tamaño plaquetario es normal o está aumentando, lo que refleja el incremento del recambio de plaquetas. En la PTI aguda, la hemoglobina, el recuento leucocitario y la forma leucocitaria, son normales. La hemoglobina puede estar reducida si ha habido hemorragias nasales profusas o menorragia. El examen de médula ósea, cuando se lleva a cabo, revela una serie granulocítica y eritrocítica normales, con un número de megacariocitos característicamente aumentados, ocasionalmente normales, abundantes megacariocitos inmaduros, lo que refleja el aumento del recambio plaquetario.

Las indicaciones para aspirado de médula ósea, son un recuento leucocitario anormal, anemia inexplicable, hallazgos indicativos de enfermedad hematopoyética en la anamnesis y/o la exploración física; así como una cuenta plaquetaria anormal. La prueba de anticuerpos antinucleares es más a menudo positiva en adolescentes con PTI y puede indicar una mayor probabilidad de que el proceso evolucione con el tiempo en estos pacientes a una PTI crónica. Debe realizarse una prueba de *Coombs* si existe una anemia

inexplicada, con el fin de descartar un Síndrome de *Evans* (anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia). (3, 5,11)

**DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.** En el caso del niño de aspecto sano con trombocitopenia moderada o grave y hemograma completo, por lo demás normal; el diagnóstico diferencial es limitado e incluye la exposición a medicación inductora de anticuerpos dependientes del fármaco; secuestro esplénico, debido a una hipertensión portal previamente no identificada, y rara vez, procesos aplásicos en sus fases iniciales: como Anemia de *Fanconi*. La Trombocitopenia Autoinmunitaria, puede ser una manifestación inicial de Lupus Eritematoso Sistémico, Infección por VIH, rara vez de un Linfoma. Debe considerarse la posibilidad de un Síndrome de *Wiskott Aldrich* en varones jóvenes con recuentos plaquetarios bajos; en especial, si hay antecedentes de eccema y de infecciones recurrentes. (5,11)

**TRATAMIENTO.** El objetivo del tratamiento médico, consiste en alcanzar una cifra de plaquetas competentes desde el punto de vista hemostático, y posteriormente, mantener dicha remisión. (14, 15,16)

Los esteroides, son la primera línea terapéutica convencional; *Dameshek*, fue el primero en utilizar prednisona en 1958. Se ha observado remisión completa o parcial (más de  $50,000/\text{mm}^3$ ) en pacientes tratados con prednisona a dosis estándar de 1 mg/kg/día, la cuenta plaquetaria se incrementa un período aproximado de una semana, observando un pico máximo de dos a cuatro semanas; aquéllos pacientes en los cuales no hay un incremento plaquetario posterior, se considerará la esplenectomía, o bien, otras formas de tratamiento. El mecanismo de acción de los esteroides en pacientes con Púrpura Trombocitopénica, es complejo; el incremento plaquetario se debe a uno o más de los siguientes mecanismos:

- Disminuye el aclaramiento esplénico de plaquetas opsonizadas por anticuerpos.
- Disminuye la producción de anticuerpos por el bazo.
- Disminuye la producción de anticuerpos por la médula ósea.
- Aumento de la producción plaquetaria de médula ósea por mecanismos, aun no determinados. (16,17,18)

## **ESPLENECTOMÍA.**

**TRATAMIENTO PRE-ESPLENECTOMÍA:** Las opciones son: esteroides vía oral (incluyendo pulsos de dexametasona), inmunoglobulina intravenosa o anti-D (Rhogam en niños Rh+). Si no existe mejoría, se recomienda incremento rápido de cifra plaquetaria, con la finalidad de mantener seguridad hemostática y preparación para la cirugía, disminuyendo con ello el sangrado trans y postoperatorio en niños con cifra plaquetaria menor de  $30,000/\text{mm}^3$ , aprobado por la ASH guidelines; el tratamiento profiláctico se considera inapropiado en aquellos pacientes con cuenta plaquetaria mayor de  $100,000/\text{mm}^3$ . Los esquemas usados son:

- Prednisona (dosis elevadas/esquema corto):  $4\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  por cuatro días; dosis máxima:  $180\text{mg}/\text{día}$ .
- Inmunoglobulina (dos dosis):  $0.8\text{--}1\text{ gr}/\text{kg}/\text{dosis}$ , ó
- Inmunoglobulina anti D (dos dosis):  $75\text{mg}/\text{kg}/\text{dosis}$  en pacientes Rh+.
- Pulsos de dexametasona vía oral. (10)

Los candidatos son: pacientes con PTI severa (menor de  $10,000/\text{mm}^3$  plaquetas) con nula respuesta al tratamiento esteroideo, administrado por seis semanas; Púrpura Trombocitopénica Idiopática recurrente y pacientes con cuenta plaquetaria menor de  $30,000/\text{mm}^3$  durante un periodo de seis a 12 meses, a pesar de tratamiento con esteroides, inmunosupresores o inmunoglobulinas (Rhogam-IgIV humana). La técnica sugerida, es la

cirugía laparoscópica, por menor riesgo de trauma durante el transoperatorio, menos dolorosa, disminuye los días de estancia intrahospitalaria, incorporación a la actividad diaria en corto tiempo. (10)

Se considera esplenectomía exitosa o remisión, cuando la cuenta plaquetaria es mayor de 100, 000/mm<sup>3</sup>, el incremento de la cuenta plaquetaria se observa a las 24 ó 48 horas posterior a la cirugía y puede observarse de manera transitoria más de 1,000,000/mm<sup>3</sup> durante 10 días, sólo en caso de llegarse a más de 1,500,000/mm<sup>3</sup> se considerará el manejo con anti-agregante plaquetario.

**TRATAMIENTO POST-ESPLENECTOMÍA (PROFILAXIS).** Los riesgos relacionados con la cirugía son mínimos, y se reducen riesgos de infección postesplenectomía, si se han aplicado vacunas contra gérmenes encapsulados, como son: neumococo, meningococo y *haemophylus influenzae* Tipo B, dependiendo de la edad y la historia de inmunizaciones. Es recomendable el procedimiento en pacientes mayores de cinco años; seguido siempre de manejo profiláctico con antibióticos de depósito vs. penicilina oral (antibiótico equivalente en pacientes alérgicos) por un tiempo de cinco años; mínimo un año postesplenectomía, o hasta llegar a la adolescencia. (9,14, 18,19)

**MECANISMO DE ACCIÓN.** La efectividad de la esplenectomía en pacientes con PTI, se atribuye a la exclusión del órgano, como responsable de la destrucción de plaquetas sensibilizadas por anticuerpos; el aumento de la cuenta plaquetaria, se correlaciona con el incremento de la vida media de las mismas; no así, incremento en su producción. La esplenectomía puede también, disminuir la producción de anticuerpos plaquetarios; sin embargo, este efecto es mínimo. (14)

**FRACASO POSTESPLENECTOMÍA.** El tratamiento y conducta en pacientes con recaídas, manifestaciones hemorrágicas y trombocitopenia severa, una vez esplenectomizados, es totalmente diferente:

- Se deberá examinar exhaustivamente el frotis de sangre periférica en búsqueda de anticuerpos de *Howell -Jolly*.
- Búsqueda de bazos accesorios (mediante estudios de imagen).
- Las opciones terapéuticas incluyen:
  - 1) Esteroides y dosis extras de inmunoglobulina intravenosa;
  - 2) Terapia inmunosupresora combinada (Ej: vincristina a 1.5mgm<sup>2</sup>/sem. máximo dos dosis; metilprednisolona IV 100mgm<sup>2</sup>/sem. y ciclosporina VO 5-7 mg/kg/día/dos dosis). La vincristina y metilprednisolona, deberán administrarse semanalmente hasta que la cuenta plaquetaria alcance cifras por arriba de 50,000/mm<sup>3</sup>; se continuará con metilprednisolona durante tres a seis meses, hasta que la cuenta plaquetaria se normalice.
  - 3) Anticuerpo monoclonal (Anti CD 20). (10)

Se ha usado la siguiente terapia combinada en pacientes adultos con PTI crónica:

- Ciclofosfamida IV: 400-650mg/m<sup>2</sup> +
- Vincristina: 2 mg/día. Ambos del 1º. al 8º. día +
- Prednisona: 40mg/m<sup>2</sup>, durante los días 1º. al 4º.
- Procarbazina VO: 100mg/m<sup>2</sup>, durante los días 1º. al 4º. +
- Etoposido: 100mg/m<sup>2</sup> IV durante los días 14º. al 16º.

**TRATAMIENTO EN PTI REFRACTARIA.** Los pacientes asintomáticos y con cuenta plaquetaria entre  $30,000/\text{mm}^3$  y  $50,000/\text{mm}^3$ , se pueden manejar con observación; pacientes sintomáticos con cuenta plaquetaria menor de  $30,000/\text{mm}^3$  con respuesta inicial al tratamiento esteroideo, se puede iniciar un nuevo ciclo a dosis mínima, de tal manera que el paciente esté libre de hemorragia, aún cuando la cuenta plaquetaria no sea mayor de  $30,000/\text{mm}^3$ ; las terapias adicionales en estos casos, incluyen: inmunoglobulina intravenosa, pulsos de dexametasona o metilprednisolona, anti-D, inmunosupresión con azatioprina, ciclofosfamida, vincristina, danazol o interferón alfa. (14)

**TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.** Se ha reportado éxito con el uso de metilprednisolona a dosis elevadas y quimioterapia con ciclofosfamida. Los pulsos con altas dosis de dexametasona han mostrado efectividad en un pequeño número de pacientes, pero esto no ha sido totalmente confirmado por otros autores. Se ha observado remisión en 16 a 55% de los pacientes con el uso de ciclofosfamida (monoterapia) vía oral o intravenosa; sin embargo, esta droga debe ser administrada por varias semanas antes de observar resultados y debe continuarse por un período indefinido hasta obtener la remisión, debido a que los efectos colaterales, como: leucopenia, alopecia y cistitis, son frecuentes. Azatioprina, actinomicina y otros agentes inmunosupresores, han sido utilizados solos o en combinación con esteroides con diferentes reportes de éxitos. (14)

La vincristina y vinblastina administradas vía intravenosa semanalmente, puede ser tan efectiva como la ciclofosfamida, pero actúan más rápido; generalmente incrementando la cuenta plaquetaria dentro de siete días. Su mecanismo de acción en portadores de PTI postulado, es la inhibición de eventos dependientes de microtúbulos (eventos necesarios para la interacción fagocitaria macrocito-monocito). Se ha logrado inducir remisiones con la administración de plaquetas "cargadas" con vincristina o etopósido; sin embargo,

igualmente buenos resultados se han obtenido con una infusión lenta de vinblastina. La vinblastina produce neuropatía periférica con menor frecuencia, pero causa mielosupresión y su efecto terapéutico es más transitorio. (4,14)

**INMUNOGLOBULINAS A ALTAS DOSIS.** Utilizadas por primera vez en 1981, pueden inducir remisión en pacientes con sangrado profuso o con PTI refractaria a tratamiento. Este tipo de terapia ha sido la más efectiva en lactantes y niños pequeños; un grupo de edad en que es difícil valorar la respuesta a tratamiento, debido al alto índice de remisión espontánea. Se han utilizado dosis desde 0.5g/kg. hasta 1.0g/kg, sin observar diferencias significativas en el incremento de la cuenta plaquetaria. (14, 15, 18)

El mecanismo de acción de inmunoglobulina intravenosa no es claro; algunos estudios sugieren el bloqueo del receptor Fc. a nivel de las células reticuloendoteliales y la supresión de la producción y fijación de anticuerpos (lo que a su vez puede resultar en la formación de anticuerpos anti-idiotipo, fijando los anticuerpos antiplaquetarios y modulando la respuesta inmune). No existe evidencia que avale que la reducción de anticuerpos antiplaquetarios sea la responsable de los efectos inmediatos terapéuticos. (14)

La terapia con Ig intravenosa, sigue siendo muy costosa. La respuesta rápida con este tratamiento la torna en el manejo ideal para los pacientes con sangrado abundante o como medida prequirúrgica. Sin embargo, su papel en la terapéutica a largo plazo, aún es incierto. El principal efecto secundario es la cefalea; también puede haber mialgias y exantemas. (14)

**Anti-D. (RhoGam).** Esta inmunoglobulina ha sido estudiada en niños con PTI aguda y PTI crónica refractaria, como una alternativa a la inmunoglobulina intravenosa.

El mecanismo de acción es parcialmente conocido; sin embargo, se cree que el anticuerpo cubre la célula hemática de los pacientes Rh positivo y bloquea la destrucción plaquetaria por parte del sistema reticuloendotelial o modula al sistema inmune, causando un

incremento en la cuenta plaquetaria. Los niños responden mejor que los adultos, y los no esplenectomizados, responden mejor que los esplenectomizados. Las plaquetas incrementan hasta las 48-72 hrs., por lo tanto, no será efectivo como tratamiento de urgencia. (14)

Los efectos duran de varias semanas a meses y los pacientes tienen buena respuesta al tratamiento. Incluso, se han utilizado regímenes de sostén con aplicaciones semanales intramusculares.

Solo ocasionalmente, habrá una reducción mantenida. La mayoría de los pacientes tienen un descenso de hemoglobina con datos de hemólisis, incremento de haptoglobina, deshidrogenasa láctica y bilirrubinas. (14)

TERAPIA DE EMERGENCIA. Es utilizada en aquellos pacientes con PTI crónica o recidivas; con trombocitopenia severa, signos y síntomas de sangrado que comprometen la vida, como: hemorragia intracraneala. El tratamiento está encaminado a un incremento rápido de la cuenta plaquetaria, por lo que se recomienda:

- Concentrados plaquetarios previa dosis de metilprednisolona (30mg/kg/día. Dosis máxima 1gr/Kg. durante 20 a 30 minutos); se continua:
- Gammaglobulina intravenosa (1 gr/kg).
- Se continuará metilprednisolona y gammaglobulina intravenosa, de acuerdo al cuadro clínico, por lo menos uno o dos días.

Dependiendo de las circunstancias clínicas, se considerará esplenectomía de urgencia; se ha observado mejoría mediante transfusiones plaquetaria repetidas, previa administración de gammaglobulina. (10)

## **JUSTIFICACION.**

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES); se han manejado en los últimos 10 años, 126 casos de esta patología; siendo por lo tanto, el padecimiento hemorragíparo más frecuente; durante su curso agudo esta entidad es capaz de condicionar sangrado severo, e incluso la muerte; por lo tanto, estamos obligados a desarrollar Protocolos que determinen cuál es el esquema terapéutico más efectivo y con menor toxicidad.

No hay consenso terapéutico.

## **TRASCENDENCIA.**

El estudio prospectivo nos permitirá una identificación clínica correcta e inmediata; establecer los estudios razonablemente necesarios; así como, establecer el esquema terapéutico adecuado.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿Que modalidad terapéutica permite una recuperación rápida, reduce el riesgo de recurrencia y condiciona menos efectos colaterales en pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática Aguda?

## **HIPOTESIS.**

Los pacientes pediátricos con Púrpura Trombocitopénica Idiopática Aguda, que son tratados con esteroides intravenosos durante las primeras 72 horas, seguido de la administración oral de los mismos, hasta lograr incremento de la cuenta plaquetaria a más de  $100,000/\text{mm}^3$ ; presentan remisión del cuadro más rápido, con menor riesgo de recurrencia y menos efectos indeseables.

## **OBJETIVO.**

### **GENERAL:**

- Comparar la eficacia de tres modalidades terapéuticas con dosis altas de esteroide, tomando en cuenta la remisión del cuadro clínico y la cuenta plaquetaria.

### **ESPECÍFICOS:**

- Establecer la modalidad terapéutica más eficaz.
- Conocer los efectos colaterales de altas dosis de esteroides usados por períodos cortos.
- Determinar la necesidad de tratamiento de emergencia (gammaglobulina y/o hemoderivados).

## MATERIAL Y METODOS.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico reciente de *Púrpura Trombocitopènica Idiopàtica Aguda*, que acudieron al Hospital Infantil del Estado de Sonora, en el período del 15 de Abril 2004 a 15 de Mayo 2005.

## **CRITERIOS DE INCLUSION.**

- Edad mayor a un mes y menor a 18 años.
- Ambos sexos.
- Diagnóstico reciente de Púrpura Trombocitopénica Inmunológica Aguda (PTIA).
- Cuenta plaquetaria  $\leq 30,000\text{mm}^3$ .
- No tratamiento previo.
- Expediente clínico completo.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con tratamiento previo o en etapa de resolución.
- Pacientes con PTIA refractaria o recidivante.
- Pacientes con PTIA y sangrado activo que comprometa la vida, como: hemorragia intracraneal y sangrado en órganos intrabdominales. Estos pacientes recibirán gammaglobulina intravenosa a  $1\text{gr/kg./día}$  por dos días e inmediatamente concentrados plaquetarios: cuatro unidades  $\text{m}^2\text{sc/dosis}/12$  ò  $24$  horas, de acuerdo al estado del paciente y la cifra plaquetaria alcanzada.
- Pacientes que no permitan la realización de aspirado de médula ósea al momento del ingreso.
- Seguimiento incompleto.
- Expediente incompleto.
- PTI secundaria.

## **MARCO MUESTRAL.**

Pacientes de edad pediátrica que ingresen al Servicio de Urgencias o Medicina Interna con diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática, en el período del 15 de abril 2004 a mayo de 2006. Se incluirán al azar, los pacientes en cada uno de los grupos y los tres grupos deberán de incluir al final, un total de 15 pacientes.

Se tomará en cuenta en su historia clínica: edad, sexo, tiempo de evolución, tratamientos previos, antecedente familiar de Trombocitopenia, antecedente de infección previa y/o exposición a fármacos (cloranfenicol, anticonvulsivos, aspirina, AINES), exposición a derivados del benceno o insecticidas, presencia de otra patología e inmunizaciones previas. Se consignará además, peso, datos de sangrado, visceromegalias u otras alteraciones a la exploración. (Ver Anexo 1)

LABORATORIOS: Se realizarán a todos los pacientes al ingreso: Biometría hemática completa, frotis de sangre periférica, aspirado de médula ósea, tiempos de coagulación, tiempo de sangrado (con Método de Ivy), antiestreptolisinas y cultivo faríngeo. (Ver anexo 2). Durante el seguimiento se realizarán nuevamente: biometría hemática los días: 3, 7, 21, 28, a los: 2, 4 y 6 meses. Y sólo en caso necesario, se repetirán el resto de los exámenes de ingreso. (Ver anexo 2).

ESTABLECIMIENTO DE GRUPOS: La modalidad terapéutica en cada paciente será al azar: se formarán con los 45 pacientes, tres grupos dónde recibirán esteroides en diferentes modalidades.

- Todos los pacientes con cuenta plaquetaria menor de  $30,000/\text{mm}^3$  iniciarán el tratamiento designado al azar. Y, los pacientes con Trombocitopenia mayor de  $30,000/\text{mm}^3$  se mantendrán en vigilancia y si la cuenta disminuye, ingresarán al protocolo.
- Solo los pacientes con menos de  $20,000/\text{mm}^3$  plaquetas, se manejaran hospitalizados, los pacientes con más de  $20,000/\text{mm}^3$  pero menos de  $30,000/\text{mm}^3$  se manejarán de manera ambulatoria.
- Todos los pacientes deberán de contar durante el seguimiento con la biometría hemática de los días 3, 7, 21, 28 y los meses 2, 4 y 6, y en algún otro día, si el cuadro lo amerita.
- Todo paciente con más de  $100,000/\text{mm}^3$  plaquetas en el día tres pasará a vigilancia.
- Todo paciente que al terminar su esquema de manejo muestre una cuenta plaquetaria mayor de  $80,000/\text{mm}^3$  pasará a vigilancia.

**GRUPO A.** Recibirán metilprednisolona a 30mg/kg/día y al 7º. Día se suspenderá el medicamento; si al final del curso, las plaquetas se mantienen por arriba de 80,000/mm<sup>3</sup> solo se mantendrá en vigilancia; de no ser así, se aplicará un segundo ciclo del mismo tratamiento.

- La metilprednisolona se administrará diluida con solución mixta en una hora; previa toma de la tensión arterial y se monitorizará durante la administración c/20 minutos.
- Si la biometría de las 72 horas (día 3º.), muestra una cuenta plaquetaria mayor de 100,000mm<sup>3</sup> se suspenderán las dosis de metilprednisolona subsecuentes pasando a vigilancia; de no ser así, se completarán los siete días de manejo establecido.

**GRUPO B.** Se les administrará a los pacientes prednisona 4mg/kg/día por cinco días; al 5º. Día, se suspenderá el medicamento si la cuenta plaquetaria es mayor de 80,000; se continuará solo con vigilancia, de no ser así se dará un segundo ciclo del mismo esquema.

**Grupo C.** Se le administrará a los pacientes; metilprednisolona 30mg/kg/día por 72 horas, se le tomará biometría hemática de control, y si en ese momento:

1. La cuenta plaquetaria es mayor de 20,000/mm<sup>3</sup> pero menor de 100,000/mm<sup>3</sup>, se egresará con prednisona 2 mg/kg/día por cuatro días más.
2. Si la cuenta plaquetaria es menor de 20,000mm<sup>3</sup>, se continuará con metilprednisolona igual y se revalorará a las siguientes 72 horas.
3. Si la cuenta plaquetaria es mayor de 100,000mm<sup>3</sup>, se pasará a vigilancia.

Si el paciente requirió cuatro días de prednisona vía oral, se tomará biometría hemática en el 7º. Día; si en ese momento cuenta con más de 80,000/mm<sup>3</sup>, pasará a vigilancia.

**CONSIDERACIONES ETICAS.** Ya que el uso de esteroides es el tratamiento de elección en el tipo de pacientes que ingresarán al estudio y los esquemas que compararemos son aprobados, más no han sido comparados por un mismo investigador; solo se requiere la autorización para la realización de aspirado de médula ósea con previo conocimiento de las complicaciones que pueden presentarse (hematomas e infecciones).

**COSTO.** No significa ninguna modificación en el presupuesto hospitalario; queda incluido en el programa normal de atención a pacientes hospitalizados y de consulta externa.

## RESULTADOS.

Se incluyeron en el estudio un total de 20 pacientes con Púrpura Trombocitopénica Inmunológica Aguda, los cuales acudieron al Hospital Infantil del Estado de Sonora en el período comprendido del 15 de abril 2004 al 15 de mayo de 2005. A todos se les realizó biometría hemática completa, aspirado de médula ósea, y sólo a 12 pacientes, se les tomó antiestreptolisinas y a 10 pacientes, exudado faríngeo; ya que estos dos últimos exámenes de laboratorio solo se realizan de lunes a viernes y un número importante de pacientes ingresó en fin de semana. En tres de los pacientes, por ser adolescentes, se solicitó perfil inmunológico completo, que incluyo búsqueda de células LE, anticuerpos antiplaquetarios y anticuerpos antinucleares; resultando que uno de ellos cursaba con Lupus Eritematoso, por lo cual se excluyó del estudio. (Gráfico No. 1).

Por lo tanto, el tamaño de la muestra a la fecha mencionada fue de 19 casos (equivalente 42.2% del universo planeado; el estudio continúa abierto). La distribución por sexo, fue homogénea; 10 pacientes del sexo masculino y nueve del sexo femenino. (Gráfico No. 2). Se clasificaron en tres grupos, de acuerdo a la edad: Grupo de menores de seis años, siendo un total de 12 pacientes (63%); Grupo de seis a 12 años, siendo cinco casos (26%) y grupo de mayores de 12 años, siendo seis casos (31%). (Gráfico No.3).

Los factores predisponentes encontrados en nuestra serie, fueron: antecedente de infección previa al cuadro agudo en 14 pacientes (73.6%), de las cuales las infecciones de vías aéreas superiores fueron las más frecuentes observándose en 11 pacientes (57.8%); seguido de infecciones gastrointestinales en dos pacientes (10.5%) y urosepsis en un sólo paciente (5.2%). Además, encontramos el antecedente de la aplicación de triple viral en un paciente

(5.2%) y la exposición a derivados del benceno en un paciente (5.2%). En seis (31.5%) pacientes no se documentó la existencia de algún factor predisponente. (Tabla No. 1).

En cuanto al cuadro clínico, el signo predominante fue equimosis, observado en 14 de los pacientes (73.6%), seguido de petequias en 11 casos (57.8%), púrpura húmeda en cinco casos (26.3%), gingivorragia en cuatro casos (21%) y sangrado de tubo digestivo en dos casos (10.5%) (Tabla No. 2). Con respecto a los exámenes de laboratorio, se realizó aspirado de médula ósea en los 19 pacientes (100%); en 16 (84%) de ellos, se observó hiperplasia de megacariocitos maduros e inmaduros, y en tres (16%) pacientes, el resultado fue normal; el frotis de sangre periférica se revisó en ocho pacientes (42%) y en todos se observó trombocitopenia severa compatible con el diagnóstico; el exudado faríngeo, se le tomó a 10 pacientes (52.6%), reportándose positivo para *Streptococcus beta hemolítico* en ocho pacientes (80%); la titulación de antiestreptolisinas se realizó a 12 pacientes (63%), resultando positivo en tres casos (25%); de los anticuerpos antiplaquetarios realizados a tres pacientes (15.7%), sólo uno se reportó positivo (33.3%) (Tabla No. 3).

La mayoría de los pacientes al momento del ingreso, contaron con una cuenta plaquetaria menor de  $20,000/\text{mm}^3$  por lo cual, recibieron tratamiento intrahospitalario (18 pacientes), y sólo un paciente con cuenta plaquetaria mayor de  $20,000/\text{mm}^3$ , pero menor de  $30,000/\text{mm}^3$  ingreso a Protocolo, recibiendo tratamiento ambulatorio.

El esquema terapéutico asignado a cada paciente se realizó al azar previo sorteo; siguiendo la secuencia al momento del ingreso (Ver Cuadro No. 1). Los pacientes incluidos en el **Grupo A** que recibieron metilprednisolona: 30mg/kg/día por siete días, fueron un total de ocho: dos pertenecientes al sexo masculino y seis al sexo femenino; la edad promedio fue de 5.2 años (0.1-17) y la cuenta plaquetaria promedio al momento del ingreso fue de  $6,600/\text{mm}^3$  ( $1,000-20,000/\text{mm}^3$ ). En el **Grupo B**, que recibieron prednisona a 4mg/kg/día por cinco días, se

incluyeron un total de cinco pacientes: tres del sexo masculino y dos femeninos; con un promedio de edad de 5.4 años (0.08-16) y la cuenta plaquetaria promedio de  $14,200/\text{mm}^3$  ( $1,000-30,000/\text{mm}^3$ ). En el Grupo C, que recibieron metilprednisolona 30mg/kg/día por tres días + prednisona: 2mg/kg/día por cuatro días, se incluyeron un total de seis casos: cinco del sexo masculino y un paciente del sexo femenino; la edad promedio fue de 6.3 años (1.9-10) y la cuenta plaquetaria promedio al ingreso de  $14,900/\text{mm}^3$  ( $5000-23,500/\text{mm}^3$ ) (Tabla No. 4).

Cuadro No. 1. **DISTRIBUCIÓN DE ESQUEMA TERAPÉUTICO.**

1	B	16	A	31	C
2	A	17	A	32	B
3	A	18	C	33	C
4	C	19	C	34	C
5	A	20	A	35	A
6	B	21	A	36	B
7	B	22	A	37	C
8	A	23	B	38	C
9	C	24	B	39	B
10	A	25	B	40	B
11	B	26	A	41	C
12	C	27	C	42	C
13	C	28	B	43	A
14	A	29	B	44	B
15	B	30	C	45	A

En los ocho pacientes incluidos en el Grupo A, se observó un promedio de  $68,000/\text{mm}^3$  ( $500,000/\text{mm}^3-286,000/\text{mm}^3$ ) plaquetas a las 72 horas de iniciado tratamiento y un promedio de plaquetas en al 7º. día de iniciado el tratamiento de  $68,000/\text{mm}^3$  ( $40,000/\text{mm}^3-350,000/\text{mm}^3$ ), y el promedio de la cuenta plaquetaria en las siguientes semanas y meses, se mantuvo por arriba de  $230,000/\text{mm}^3$  plaquetas. Pero la remisión total sólo se logró en seis de los ocho casos, evolucionando dos pacientes a la cronicidad; estos pacientes requirieron de la utilización de gammaglobulina IV humana por mantener cuentas plaquetarias

persistentemente por debajo de  $2,000/\text{mm}^3$  a pesar del manejo con metilprednisolona y uno requirió además de la administración de concentrados plaquetarios.

En los cinco pacientes del Grupo B, la cuenta plaquetaria promedio a las 72 horas fue  $57,900/\text{mm}^3$  ( $8,000/\text{mm}^3$ – $100,000/\text{mm}^3$ ) y la cuenta plaquetaria promedio al 7º día del manejo fue de  $129,000/\text{mm}^3$  ( $25,000/\text{mm}^3$ – $273,000/\text{mm}^3$ ), con una cuenta plaquetaria en las semanas y meses subsecuentes por arriba de  $181,000/\text{mm}^3$ . En todos los pacientes de este grupo, se logró la remisión total del cuadro; ninguno tuvo una evolución crónica o recidivante y sólo un paciente requirió de la administración de concentrados plaquetarios.

En los seis pacientes incluidos en el Grupo C, la cuenta plaquetaria promedio a las 72 horas fue de  $88,100/\text{mm}^3$  ( $1,000/\text{mm}^3$ – $239,000/\text{mm}^3$ ); a los siete días, el promedio descendió a  $65,000/\text{mm}^3$  ( $20,000/\text{mm}^3$ – $109,000/\text{mm}^3$ ) y al día 21º el promedio incrementó a  $202,000/\text{mm}^3$ ; sin embargo, a los 28 días la cuenta plaquetaria promedio disminuyó a  $114,000/\text{mm}^3$  ( $32,000/\text{mm}^3$ – $240,000/\text{mm}^3$ ), manteniéndose en los meses subsecuentes por arriba de  $195,000/\text{mm}^3$ . La remisión total se logró en cinco de los seis casos: un paciente evolucionó a recidivante y en un paciente se requirió manejo con gammaglobulina y concentrados plaquetarios por presentar sangrado de tubo digestivo severo (Gráfico No. 4. Tabla 5).

Analizando la respuesta obtenida en los tres diferentes esquemas de manejo, podemos concluir hasta este momento, que utilizar metilprednisolona en las primeras 72 horas del manejo, logra una recuperación plaquetaria más rápida, en comparación con el uso de prednisona; pero estas cifras solo siguen incrementando si se continúa con la misma droga en los días subsecuentes, ya que si se continúa con prednisona, observamos un descenso importante de la cuenta plaquetaria en los días subsecuentes. (Gráfico No.4. Tabla No.5). Para definir realmente cual de los tres esquemas es más eficaz y menos tóxico, debemos

completar este estudio, donde se tiene programado al azar, aplicar los tres diferentes esquemas a grupos de 15 pacientes y entonces realizar un análisis estadístico minucioso, ya que aún la muestra es insuficiente.

Las complicaciones observadas en el Grupo A fueron: Síndrome de *Cushing* en un caso (12%) y Sangrado de tubo digestivo masivo en un caso (12%). En los pacientes incluidos en el Grupo B, se observaron dos casos con Síndrome de *Cushing* (40%) y uno (20%) presentó Sangrado de tubo digestivo masivo. En el Grupo C, sólo un paciente (16%) presentó Síndrome de *Cushing*. La mortalidad en los tres grupos fue nula (Tabla No. 6).

## DISCUSION.

Si revisamos los esquemas de manejo para PTIa en literatura actual, encontraremos que todos los médicos estamos de acuerdo en que el esteroide, es la primera opción terapéutica; sin embargo con lo que respecta al tipo de esteroide, la dosis y el tiempo de administración, aún existe gran controversia. Este estudio se realizó con la finalidad de establecer cual modalidad terapéutica logra una recuperación plaquetaria más rápida, disminuye la estancia hospitalaria, tiene menos efectos secundarios y menor relación con la cronicidad al cuadro. El total de la muestra hasta este momento, es de 19 pacientes; en los cuales no observamos diferencia en cuanto al sexo; la relación hombre/mujer fue de 1: 0.9, cuando la literatura reporta una relación hombre/mujer de 1:2; esto, probablemente se deba a lo pequeño de la muestra. (10,11).

12, de los 19 casos (63 %), se presentaron en menores de seis años, como era de esperarse; ya que es en este grupo etáreo, dónde existe mayor incidencia de infecciones virales. Al interrogatorio dirigido, más del 50% de nuestros pacientes tuvieron el antecedente de alguna infección previa y de éstas, la mayoría (57.8%) fueron infecciones de vías aéreas superiores, llamando la atención que en ocho de los 10 pacientes, a los cuales se les tomó exudado faríngeo, se desarrolló *Streptococo B hemolítico*, gèrmen que hasta este momento no se ha reportado en la literatura como factor altamente asociado a Púrpura Trombocitopénica Inmunológica. El cuadro clínico observado, fue similar a lo reportado en la literatura, predominando equimosis y en orden descendente, petequias, púrpura húmeda, gingivorragias y sangrado de tubo digestivo; en ninguno de nuestros pacientes existió fiebre, visceromegalias ni hemorragia a nivel de Sistema Nervioso Central. Todos los

pacientes al momento del ingreso, contaron con valores plaquetarios por debajo de  $30,000/\text{mm}^3$ ; en una gran mayoría la cuenta plaquetaria fue menor de  $10,000/\text{mm}^3$ .

A todos los pacientes incluidos en el estudio, se les realizó aspirado de médula ósea en 16 (80%) de estos; se observó hiperplasia de megacariocitos maduros e inmaduros, dato compatible con este diagnóstico y en los cuatro pacientes restantes, el resultado fue normal; esto concuerda con lo ya reportado en otras series. (3). El perfil inmunológico, sólo se realizó de rutina en los adolescentes (tres) y logramos detectar de manera oportuna un caso de Lupus eritematoso sistémico, confirmando la necesidad de buscar de manera intencionada este tipo de patología en este grupo de edad; aún sin contar con otros datos clínicos sugestivos de inmunopatía.

Del total de la muestra estudiada, logramos remisión completa en 16 casos (84%); en cuatro casos (21%) se presentó Síndrome de *Cushing* medicamentoso y la mortalidad en nuestra serie fue nula. Para definir realmente cual de los tres esquemas es más eficaz y menos tóxico, debemos completar este estudio, dónde se tiene programado al azar aplicar los tres diferentes esquemas a grupos de 15 pacientes y entonces, realizar un análisis estadístico minucioso, ya que aún la muestra es insuficiente.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Ambriz RF: Bioquímica vascular y plaquetaria. Bioquímica 1993; 70:98.
2. Ambriz RF: Funciones de las plaquetas. FIODS 1986; 6:37.
3. Karpatkin S: Platelet pathophysiology, Semin Hematol 1994; 31:226-228.
4. Colman WR: Platelet receptor. Hematol Oncol Clin North Am 1990; 4:2742.
5. Martínez M; Quintana G: Bases fisiopatológicas y clínicas de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas. Primera edición, México 1996.
6. Disorders of homeostasis and coagulation. Part V. Thrombotic, thrombocytopenic, purpura and other forms of no immunologic platelet destruction. Shirley Parker Levine: 1584 a 1592, 1612 a 1617.
7. Esparza S.Moore T: Carta al editor: Journal of Pediatric Hematology-Oncology, Vol. No 2, L.Madero; J.Molina; J.Sevilla: Servicio de Hematología.
8. Buchanan G: Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatric Hematol Oncol. Vol 25; Supplement 1, dec 2003.
9. Madero Molina; Sevilla: Hospital del Niño de Jesús. Púrpura trombocitopénica idiopática controversias. BSCP Can Ped 2001; Vol 25 No 2.
10. Banchette V; Price V: Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: unresolved issues. J Pediatr Hematol Oncol. Vol. 25; Supplement 1, Dic 2003: 28-33.
11. Burros L; et al: Intracranial Hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. Journal of Pediatric Hematology-Oncology. Vol.25; No. 8. Ago 2003: 660-664.
12. Provan D; et al: Idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. J Pediatr Hematol Oncol. Vol 25; Supplement 1, Dic. 2003: 34-37.

13. Mcmillan R: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N. England J. M 1981; 304: 1135- 44.
14. Fermín Z; et al: Púrpura trombocitopénica autoinmune refractaria. Madrid España, 1999: 372-8.
15. Tratado de Pediatría Nelson. Vol II. Behrman, Kliegman, México 2000: 1663-1665.
16. Paul Imbach; Thomas Kuhne; Sherri Zimmerman: New Developments in idiopathic Thrombocytopenic purpura: Cooperative, prospective Studies by the intercontinental Childhood ITP Study Group. Journal Pediatric Hematology/Oncology. Vol. 25; 2003: 74-76.
17. John Freedman: An Overview of the conference and future directions with an abbreviated ITP History. J. Pediatric Hematology/Oncology. Vol. 25; Sup 1, December 2003: 77-80.
18. Thomas Kuhne; et al: Investigation and management of newly diagnosed childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: Problems and proposed solutions. J. Pediatric Hematology/Oncology. Vol. 25; Supl 1, December 2003: 24-27.
19. Paula Bolton Maggs; et al: Severe bleeding in idiopathic thrombocytopenic purpura. J. Pediatric Hematology/Oncology. Vol. 25, Supl 1. December 2003: 47-51.
20. Abdulgabar Salama: Alloimmune Thrombocytopenia. Journal Pediatrics Hematology/Oncology. Vol. 25; Supl 1. 2003: 39-41.

## TABLAS Y GRAFICOS

GRÁFICO No. 1. TOTAL DE INGRESOS HOSPITALARIOS CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA.

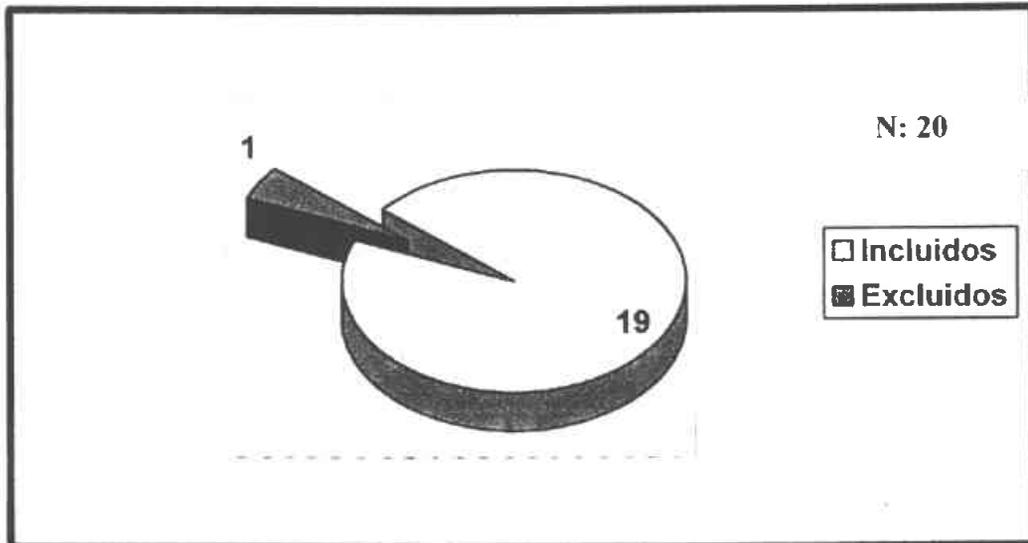


GRÁFICO No. 2. DISTRIBUCIÓN POR SEXO.

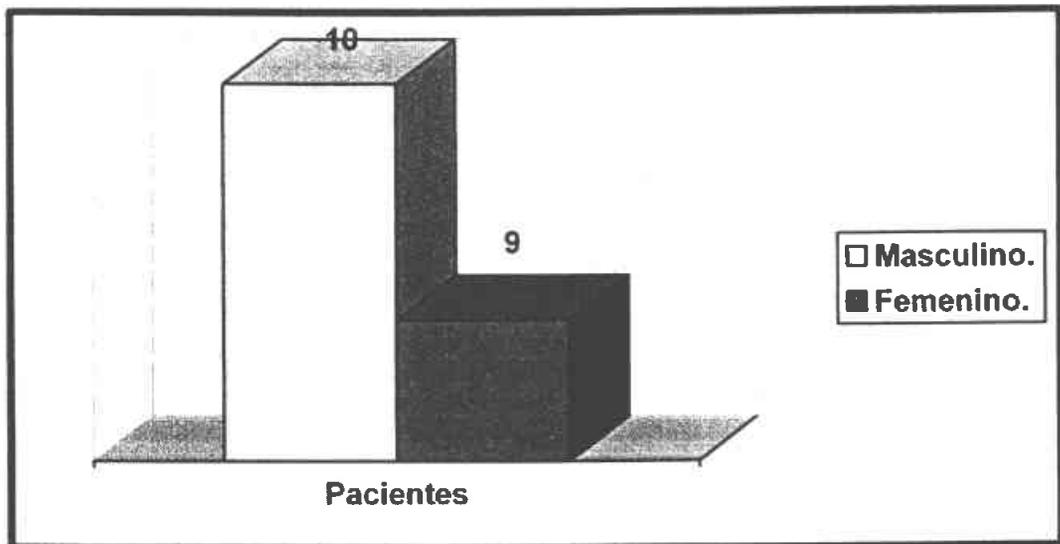


GRÁFICO No. 3. CLASIFICACIÓN POR GRUPOS DE EDAD.

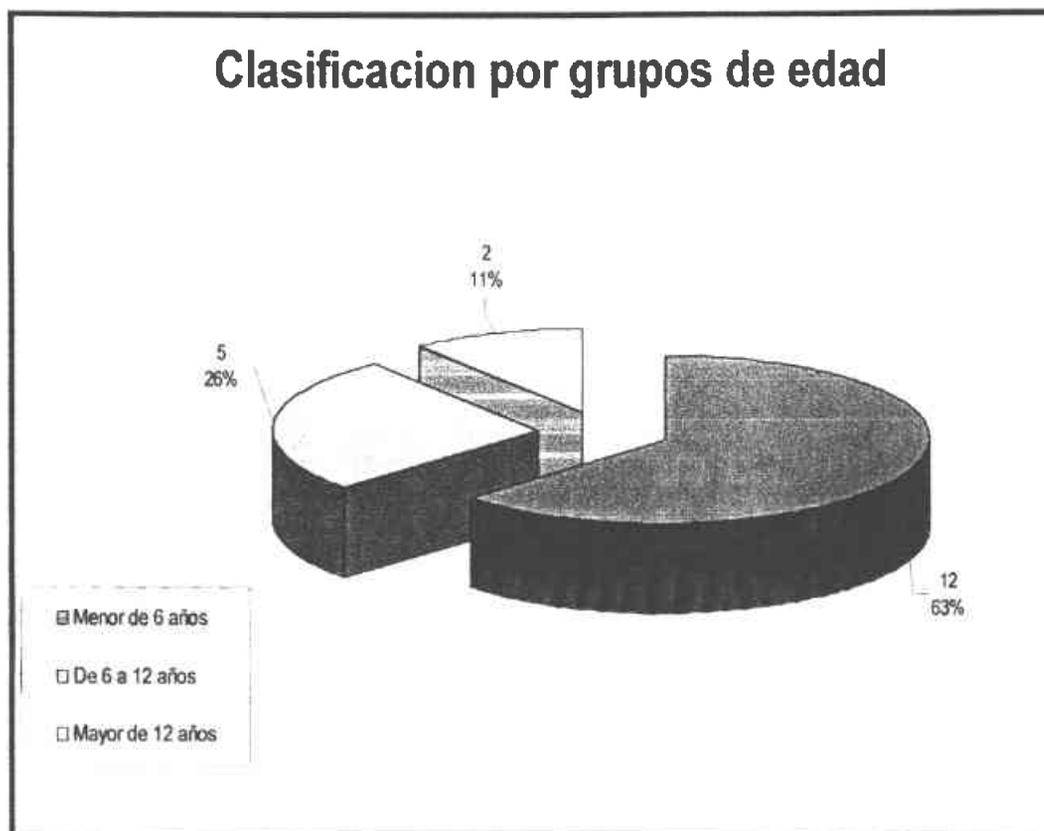


TABLA No. 1. FACTORES ASOCIADOS.

FACTOR	CASOS	PORCENTAJE
<b>IVAS</b>	11	57.8%
<b>Otras infecciones</b>	3	10.5%
<b>Vacunas</b>	1	5.2%
<b>Exposición a tóxicos</b>	1	5.2%
<b>Sin factor asociado</b>	6	31.5%

La suma de infecciones: 73.5%

**TABLA No. 2. CUADRO CLÍNICO.**

<b>SÍGNOS Y SÍNTOMAS</b>	<b>CASOS</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Equimosis	14	73.6%
Petequias	11	57.8%
Púrpura Húmeda	5	26.3%
Gingivorragia	4	21%
Sangrado de tubo digestivo	2	10.5%

**Tabla No. 3. ESTUDIOS ESPECIALES.**

<b>ESTUDIO</b>	<b>REALIZADOS</b>	<b>POSITIVOS</b>	<b>NORMAL O NEGATIVO</b>
Frotis de sangre periférica	8	8 (100%)	0 (0%)
Médula Ósea	19	16 (84%)	3 (16%)
Exudado faríngeo	10	8 (80%)	2 (20%)
AELO	12	3 (25%)	9 (75%)
Anticuerpos antiplaquetarios	3	1 (33.3%)	2 (66.3%)

A tres de los pacientes, se les realizó PI neg. +. Uno positivo para LES (excluido).

**TABLA No. 4. CUADRO CLÍNICO.**

<b>SÍGNOS Y SÍNTOMAS</b>	<b>CASOS</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Equimosis	14	73.6%
Petequias	11	57.8%
Púrpura Húmeda	5	26.3%
Gingivorragia	4	21%
Sangrado de tubo digestivo	2	10.5%

**TABLA No. 5. ESTABLECIMIENTO DE GRUPOS.**

<b>GRUPO</b>	<b>CASOS.</b>	<b>MASC.</b>	<b>FEM.</b>	<b>EDAD EN AÑOS</b>	<b>PLAQUETAS CEL/MM3</b>
<b>GRUPO A</b>	8	2	6	5.2 (0.1-17)	6,600 (1000-20,000)
<b>GRUPO B</b>	5	3	2	5.4 (0.08 -16)	14,200 (1,000-30,000)
<b>GRUPO C</b>	6	5	1	6.3 (1.9-10)	14,900 (5,000-23,500)

Gráfico No. 4. EVOLUCIÓN PLAQUETARIA.

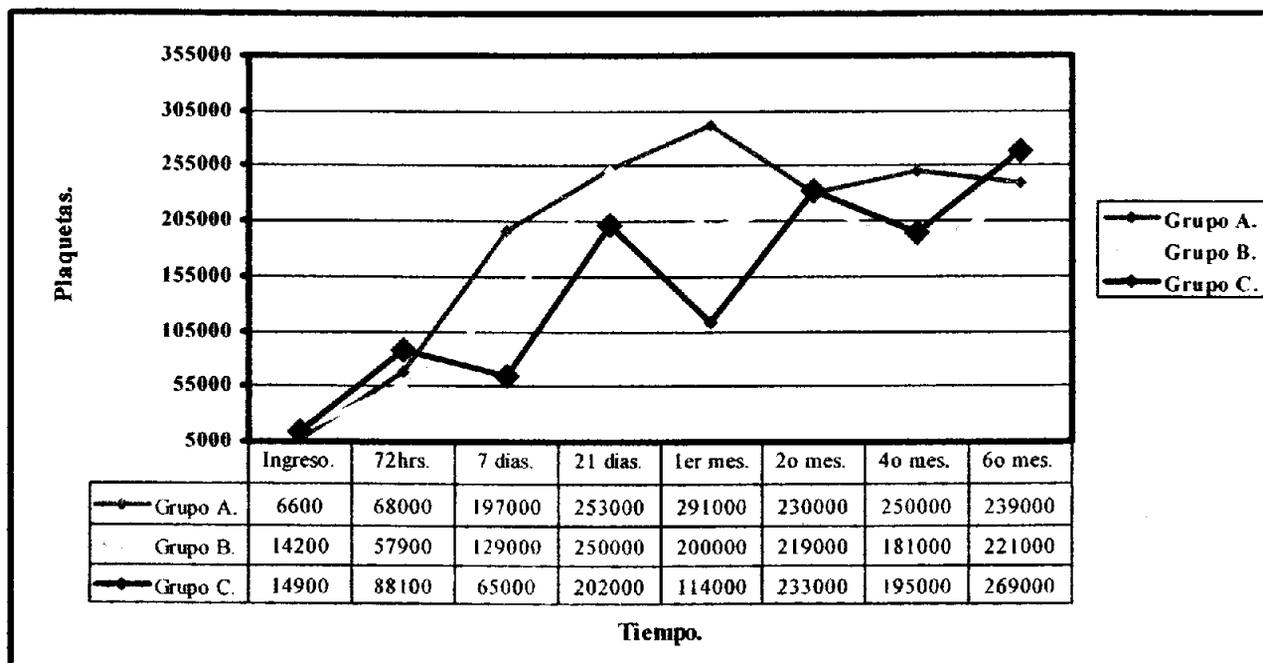


TABLA No. 5. RESULTADOS.

EVOLUCIÓN	GRUPO A. 8 CASOS	GRUPO B. 5 CASOS	GRUPO C. 6 CASOS
REMISIÓN TOTAL	6 (75%)	5 (100%)	5 (83%)
CRONICIDAD	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
REQUIRIÓ GAMMAGLOBULINA.	2 (25%)	0 (0%)	1 (16%)
TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS.	1 (12%)	1 (20%)	1 (16%)
RECIDIVAS.	0 (0%)	0 (0%)	1 (16%)

TABLA NO. 6. **COMPLICACIONES.**

<b>COMPLICACIONES</b>	<b>GRUPO A 8 CASOS</b>	<b>GRUPO B 5 CASOS</b>	<b>GRUPO C 6 CASOS</b>
EFFECTOS SECUNDARIOS (Síndrome de <i>Cushing</i> )	1 (12%)	2 (40%)	1 (16%)
SANGRADO MASIVO.	1 (12%)	1 (20%)	0 (0%)
MORTALIDAD.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS: COMPARACIÓN DE TRES MODALIDADES TERAPÉUTICAS A BASE DE ESTEROIDES EN NIÑOS CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNOLÓGICA AGUDA (PTIa). (2004 – 2006)**

Responsable: Dra. María Del Carmen González Pérez (Medico Adscrito Hematología).  
 Dra. Lizbeth Mayeda Gaxiola (Medico residente III año de Pediatría).

Grupo A B C: \_\_\_\_\_

No. De caso: \_\_\_\_\_

O Ambulatorio

U Hospitalizado

Nombre del paciente. \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: F M

Expediente \_\_\_\_\_ Procedencia: \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES**

1. Antecedentes familiares de trombocitopenia SI O NO O

2. Antecedentes transfusionales SI O NO O

**EXPOSICION:**

1. Vacunas: SI O NO O ¿Cual? \_\_\_\_\_ ¿Cuándo? \_\_\_\_\_

2. Infección previa: SI O NO O ¿Cuándo? \_\_\_\_\_

Vías respiratorias.

3. Infección gastrointestinal: SI O NO O

4. Derivados de Benceno: SI O NO O Tipo \_\_\_\_\_ ¿Cuándo? \_\_\_\_\_

5. Insecticidas: SI O NO O Tipo \_\_\_\_\_ ¿Cuándo? \_\_\_\_\_

6. Medicamentos: SI O NO O

o Cloramfenicol: ¿Cuándo? \_\_\_\_\_ Tiempo \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_

o Anticomiciales: ¿Cuándo? \_\_\_\_\_ Tiempo \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_

o AINES: ¿Cuándo? \_\_\_\_\_ Tiempo \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_

(ketorolaco)

**PADECIMIENTO ACTUAL**

Inicio \_\_\_\_\_ Sintomatología \_\_\_\_\_

Duración (días) \_\_\_\_\_

Acudió con 1er medico: SI O NO O Fecha \_\_\_\_\_

Acudió a HIES (Fecha): \_\_\_\_\_

**SIGNOS Y SINTOMAS.**

Fiebre: SI O NO O ¿Cuándo? \_\_\_\_\_ ¿Cuánto? \_\_\_\_\_

Hematomas: SI O NO O Tamaño \_\_\_\_\_ Sitio: \_\_\_\_\_

Epistaxis: SI O NO O ¿Cuándo? \_\_\_\_\_ ¿Cuánto? \_\_\_\_\_

Hematuria: SI O NO O ¿Cuándo? \_\_\_\_\_ ¿Cuánto? \_\_\_\_\_

Hematemesis: SI O NO O ¿Cuándo? \_\_\_\_\_ ¿Cuánto? \_\_\_\_\_

Melena: SI O NO O ¿Cuándo? \_\_\_\_\_ ¿Cuánto? \_\_\_\_\_

Equimosis: SI O NO O Tamaño \_\_\_\_\_ Sitio: \_\_\_\_\_

Petequias: SI O NO O Tamaño \_\_\_\_\_ Sitio: \_\_\_\_\_

Adenopatías: Localización: \_\_\_\_\_ Tamaño \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

Hepatomegalia: SI O NO O ¿Cuándo? \_\_\_\_\_

Esplenomegalia: SI O NO O ¿Cuándo? \_\_\_\_\_

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS. COMPARACIÓN DE TRES MODALIDADES TERAPÉUTICAS A BASE DE ESTEROIDES EN NIÑOS CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNOLÓGICA AGUDA (PTIa). (2004-2006)**

Día	0	3	7	21	28	58	118	178
Datos de sangrado								
Petequias								
Equimosis								
Sangrado activo								
Hepatomegalia								
Esplenomegalia								
Adenomegalias								
Fiebre								
Infección								

**LABORATORIOS**

Día	0	3	7	21	28	58	118	178
Hemoglobina								
Leucocitos								
Neutrófilos								
Bandas								
Linfocitos								

**LABORATORIOS COMPLEMENTARIOS**

Laboratorio	Plaquetas	TP	TTP	Retracción Coagulo	Antiestreptolisina	Cultivo faríngeo
Inicio						
Subsecuente (si se requiere).						

- \* Recaída.
- \*\* Nuevo ciclo

**REVISION DE LAMINILLAS**

Frotis de sangre periférica.	
Médula ósea.	