



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"**

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE PACIENTES DE UN MES A 17 AÑOS 11 MESES DE EDAD CON TROMBOCITOPENIA DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA" DE ENERO 2009 A DICIEMBRE 2013.

**TESIS**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

**PRESENTA:**

DRA. SANDRA ITZEL GALLARDO MÁRQUEZ

**PROFESOR TITULAR:**

DR. ALEJANDRO ECHEGARAY DEL VILLAR

**TUTORA:**

DRA. ROSA MARTHA ESPINOSA ELIZONDO

**MEXICO DF**

**JULIO 2014**



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 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.

**ÍNDICE**

Portada.....	1
Índice.....	2
Resumen.....	4
Marco teórico.....	6
Introducción.....	6
Historia.....	6
Epidemiología.....	8
Fisiopatología.....	9
Cuadro clínico.....	12
Clasificación diagnóstica.....	12
Diagnóstico.....	13
Tratamiento.....	15
Criterios de respuesta al tratamiento.....	17
Planteamiento del problema.....	19
Justificación.....	19
Hipótesis.....	20
Objetivos.....	20

---

Metodología.....	21
Resultados.....	22
Discusión.....	24
Bibliografía.....	26

## RESUMEN

**Antecedentes.** La Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP) es un desorden inmune adquirido caracterizado por la formación de autoanticuerpos contra antígenos del sistema plaquetario humano que secuestra y destruye a las plaquetas. Es definida como un conteo de plaquetas en sangre periférica inferior a  $100 \times 10^9/L$  y la ausencia de cualquier causa obvia o subyacente de trombocitopenia. La incidencia en niños a nivel nacional es de 4 a 5.3 por 100,000 personas y su prevalencia es la misma entre hombres y mujeres. El principal problema clínico es el riesgo aumentado de hemorragia. La TIP es un padecimiento frecuente en pediatría, por lo que se debe conocer las características clínicas de los pacientes que se diagnostican en esta unidad hospitalaria y la evolución clínica que presentan, para determinar guías de diagnóstico y tratamiento locales.

**Material y métodos.** Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, realizado en el archivo de la Unidad de Pediatría 505, del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de Trombocitopenia entre los periodos del 2009 al 2013 con las edades de entre un mes a 17 años 11 meses de edad. Se documentó la presentación clínica, tratamiento y evolución.

**Resultados.** Se estudiaron 26 pacientes, 15 femeninos (57.69%) y 11 masculinos (42.3%). La forma de presentación clínica de la trombocitopenia fue principalmente petequias 47.05%, epistaxis 26.47%, equimosis 23.52% y gingivorragia 2.94%. La causa de trombocitopenia de 3 pacientes fue por proceso infeccioso (uno por Parvovirus B19 y dos por CMV congénito), el resto debida a etiología inmune. A 25 pacientes se inició tratamiento de primera línea. Un paciente no recibió tratamiento ya que fue hallazgo de laboratorio y sin sintomatología, se

mantuvo en vigilancia con remisión de la enfermedad. La respuesta al tratamiento fue: 58.33% remisión completa, 37.5% remisión parcial y 8.33% sin remisión. El 41.66% presentó recaída al tratamiento, continuando con manejo. De estos el 40% presentaron recaída, de los cuales 2 fueron esplenectomizados y dos continúan en manejo y vigilancia.

**Conclusiones.** Los pacientes pediátricos con trombocitopenia atendidos en el Hospital General de México "Eduardo Liceaga", tuvieron las mismas formas de presentación clínica reportada en otras instituciones nacionales así como lo reportado en la bibliografía internacional, con diferencia en la edad de presentación así como frecuencia en sexo. Poco más de la mitad de los pacientes presentó remisión completa de la enfermedad, sin embargo con menor respuesta a la reportada en la literatura. Presentaron remisión total de enfermedad el 84.6% muy parecido a lo mencionado en la literatura. Por lo que los tratamientos que se otorgan en el servicio de Hematología Pediátrica son efectivos al permitir una recuperación similar a reportes nacionales e internacionales.

## MARCO TEÓRICO

### Introducción

La Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP) es un desorden inmune adquirido caracterizado por trombocitopenia aislada, definida como un conteo de plaquetas en sangre periférica inferior a  $100 \times 10^9/L$  y la ausencia de cualquier causa obvia o subyacente de trombocitopenia <sup>1,3,5,6</sup>. La denominación previa de *púrpura trombocitopénica idiopática* se sustituyó por *inmune* debido a la importancia de los mecanismos inmunológicos de destrucción de plaquetas mediada por autoanticuerpos y linfocitos T en su patogenia. Actualmente se recomienda la denominación de *trombocitopenia inmune primaria* <sup>1,3,4,5,6</sup>.

### Historia

La historia de la TIP constituye una verdadera odisea científica y tecnológica. En los escritos hipocráticos hay descripción del signo púrpura, palabra del latín *purpur*, a su vez, del griego *porphyra*, que significa el preciado tinte púrpura secretado por el caracol púrpura. Pero solo fue en 1735 cuando el médico, poeta, compositor y lingüista alemán Paul Gottlieb Werlhof separó la púrpura como enfermedad específica, con el nombre *morbus maculosus hemorrhagicus*. En 1808, Robert Willan, médico inglés dedicado a la Dermatología incluyó en una clasificación de púrpura el término púrpura hemorrágica. En 1883, el médico alemán E. Krauss encontró que pacientes con esta púrpura tenían disminuidas las plaquetas cuando el paciente tenía hemorragias y que las plaquetas volvían a lo normal cuando se volvía asintomático. El médico francés George Hayem, en 1890, demostró en el laboratorio, mediante conteo, la disminución de las plaquetas, con lo que la enfermedad empezó a llamarse púrpura trombocitopénica y se catalogó como idiopática. En 1951, luego de atrevido

experimento en modelos humanos, incluido él mismo, WJ Harrington, médico norteamericano, sentó las bases para entender esta enfermedad como producida por autoanticuerpos antiplaquetarios, es decir, le agregó el adjetivo inmune. El experimento consistió en la aplicación en nueve voluntarios y en el investigador plasma de pacientes con la enfermedad, con lo cual se disminuyó transitoriamente el recuento plaquetario en ocho de los diez sujetos de investigación; uno de ellos desarrolló púrpura. En 1965, NR Shulman demostró que el factor inmune antiplaquetario se asociaba con la fracción 7S de IgG. En 1975, R Dixon y colaboradores avanzaron hasta la medición de la IgG antiplaquetaria, con lo cual se configuró el adjetivo autoinmune <sup>8</sup>.

Un hito trascendental ocurrió en Praga, en 1916, cuando un estudiante de Medicina (Paul Kaznelson) convenció a su profesor (Herman Schloffer) de hacer esplenectomía a una paciente con TIP crónica. La hipótesis del estudiante era que en el bazo se removían las plaquetas. El resultado fue que el recuento plaquetario pasó de  $0,2 \times 10^9/L$  a  $500 \times 10^9/L$ , con desaparición de las lesiones purpúricas. Desde entonces, la esplenectomía es el tratamiento de elección de los adultos con TIP que no responden a otros tratamientos <sup>8</sup>.

En 1951, empezó la era de los corticosteroides en el tratamiento de pacientes con TIP, pero los resultados erráticos y las indeseables reacciones secundarias cuestionaron su uso. Un hito importante en este campo fue la experiencia del suizo Joerg Sartorius, que demostró, en un estudio multicéntrico en niños con TIP aguda, que el tratamiento con esteroides por 21 días, comparado con placebo, no era mejor a los 40 días, pero sí producía muchas molestias secundarias. Este estudio se hizo en 1972, pero solo se publicó en 1984 <sup>8</sup>.



En la década del ochenta, el tratamiento de los pacientes con TIP se convirtió en el modelo inmunobiológico por excelencia, con la aplicación de globulina gamma IV. Como tantas veces en Medicina, la aplicación de este producto no iba dirigida a corregir la trombocitopenia, sino la hipogammaglobulinemia que desarrolló un niño de doce años con TIP crónica grave tratado por largo tiempo con vincristina y esteroides. En esta experiencia, en Berna (Suiza), se logró un dramático e inesperado aumento del recuento plaquetario en las primeras veinticuatro horas: Paul Imbach y colaboradores empezaron en 1981 la era de los inmunomoduladores <sup>8</sup>.

### **Epidemiología**

A nivel mundial existen datos epidemiológicos que indican que en adultos la incidencia es aproximadamente igual para ambos sexos excepto en el adulto medio (30-60 años), donde la prevalencia es mayor en mujeres <sup>1,5</sup>. Un estudio realizado en Dinamarca encontró que el promedio de edad fue de 56 años con incremento progresivo después de los 60 años <sup>7</sup>. Se reportan de 2 a 6 casos por cada 10,000 personas por año. En adultos por lo general tiene un inicio insidioso que no precede infección viral u otra enfermedad y normalmente evoluciona hacia la cronicidad <sup>1,5,6</sup>. A nivel nacional la incidencia de la TIP se calcula entre 1 a 12.5 casos por 100,000 personas, otras estadísticas informan 100 casos por 1 millón de individuos al año. En adultos la mayor prevalencia es entre los 15 y 40 años. La relación mujer-hombre es de 2.6-3 <sup>7</sup>.

La incidencia de TIP en niños europeos es de 4.6 en 100,000 habitantes y en EUA es de 7.2 en 100,000 habitantes; y no hay diferencia en cuanto el sexo. En niños a nivel nacional, se informa una incidencia de 4 a 5.3 por 100,000 personas. Estas cifras pueden ser mayores, sin embargo, no existen estudios epidemiológicos que estimen la incidencia real de la

enfermedad, incluso en muchos casos de TIP aguda en niños no reciben atención médica especializada por lo que no se documentan estos casos. En niños la prevalencia es la misma entre hombres y mujeres. En los niños la enfermedad puede afectar a cualquier edad, siendo el pico de prevalencia a los 3 y 5 años de edad <sup>7</sup>.

La trombocitopenia primaria inmune es la enfermedad hematológica inmune más frecuente en los niños <sup>4</sup>. En la infancia aproximadamente dos tercios se recuperan espontáneamente en los primeros 6 meses y la posibilidad de remisión es alta de hasta el 90% entre los 3 y 12 meses, e incluso puede ser más tardía <sup>3,5</sup>. La media de edad de presentación es 5,7 años, en un rango que va entre 1 y 10 años en un 70% de los casos, y sin diferencia de sexo <sup>5</sup>.

### **Fisiopatología**

La fisiopatología del TIP se ha ido descubriendo en los últimos años e involucra a todo el sistema inmunológico <sup>5</sup>. Un elemento importante en la fisiopatología de la TIP es la pérdida de la autotolerancia que conduce a la producción de autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos de la plaqueta. En 1951 Harrington y colaboradores, evidenciaron la presencia de un "factor antiplaquetario" en el plasma de los sujetos con TIP. Posteriormente este factor antiplaquetario fue confirmado como una inmunoglobulina. Actualmente se sabe que los autoanticuerpos en pacientes que sufren de TIP, en su mayoría son de la clase IgG con especificidad contra antígenos específicos de plaquetas, en particular, las glicoproteínas IIb/IIIa y Ib/IX. Las plaquetas cubiertas con autoanticuerpos IgG aceleran su clearance a través de receptores Fcγ expresados en macrófagos del bazo e hígado, principalmente. Un aumento compensatorio en la producción de plaquetas ocurre en la mayoría de los pacientes. En otros, su producción es detenida ya sea por destrucción intramedular de megacariocitos o

por inhibición de la megacariopoyesis. El nivel de trombopoyetina no está aumentado <sup>2,5</sup>. Por desgracia, una detección precisa de autoanticuerpos de plaquetas es difícil y no es viable como rutina en la mayoría de las clínicas de laboratorio. Su positividad es de menos del 80%, sin embargo, un resultado negativo de autoanticuerpos de plaquetas no excluye la enfermedad. Por tal razón la prueba no se utiliza como rutina <sup>2</sup>.

El gatillo, probablemente una infección viral o una toxina, lleva a la producción de complejos inmunes/anticuerpos que atacan a las plaquetas. Las plaquetas cubiertas de anticuerpos se unen a la célula presentadora de antígeno a través de receptores de baja afinidad, son internalizadas y degradadas. La célula presentadora de antígeno activada, expresa nuevos péptidos en la superficie celular y con ayuda coestimuladora facilita la proliferación de antígenos plaquetarios específicos (CD4 positivos, clones de células T). Estos clones de células T dirigen la producción de anticuerpos por clones de células B antígeno-plaquetario específicas. Como parte del proceso de destrucción de plaquetas en LATIP, son expuestos epítopes crípticos de los antígenos plaquetarios, llevando a la producción de clones secundarios de células T, con la estimulación de nuevos clones de células B y la ampliación de la respuesta inmunológica (figura 1) <sup>10</sup>.

Además de la estimulación antigénica, los linfocitos T cooperadores producen una variedad de citoquinas que modulan la respuesta inmune. Se han descrito 2 principales perfiles de citoquinas de linfocitos T cooperadores: Th1 y Th2. Las células Th1 producen IL2, IF $\gamma$ , factor estimulante de colonias de granulocíticos y macrófagos(GM-CSF) y TNF $\alpha$ , y están involucrados en la respuesta inmune mediada por células, reacciones de hipersensibilidad retardada y la producción de anticuerpos IgG que fijan complemento. Las células Th2 producen IL4, IL5, IL10, IL13 y están involucradas en las respuestas inmunes supresoras y las

reacciones anafilácticas. Se ha descrito que en el TIP existe un aumento de la actividad Th1 y disminución de la actividad Th2 <sup>10</sup>.

La estimulación de linfocitos T cooperadores por los antígenos plaquetarios, puede resultar ya sea en una producción de anticuerpos antiplaquetarios o en la generación de linfocitos T citotóxicos, manifestándose como destrucción plaquetaria o inhibición de su producción. Si bien el aumento de la destrucción plaquetaria juega un rol principal en la patogénesis del TIP, actualmente se reconoce que la disminución de la producción plaquetaria esta bien importante en muchos casos. Existe evidencia que los autoanticuerpos plaquetarios inhiben la producción de plaquetas. Además, los niveles de trombopoyetina circulantes están normales o levemente aumentados <sup>10</sup>.

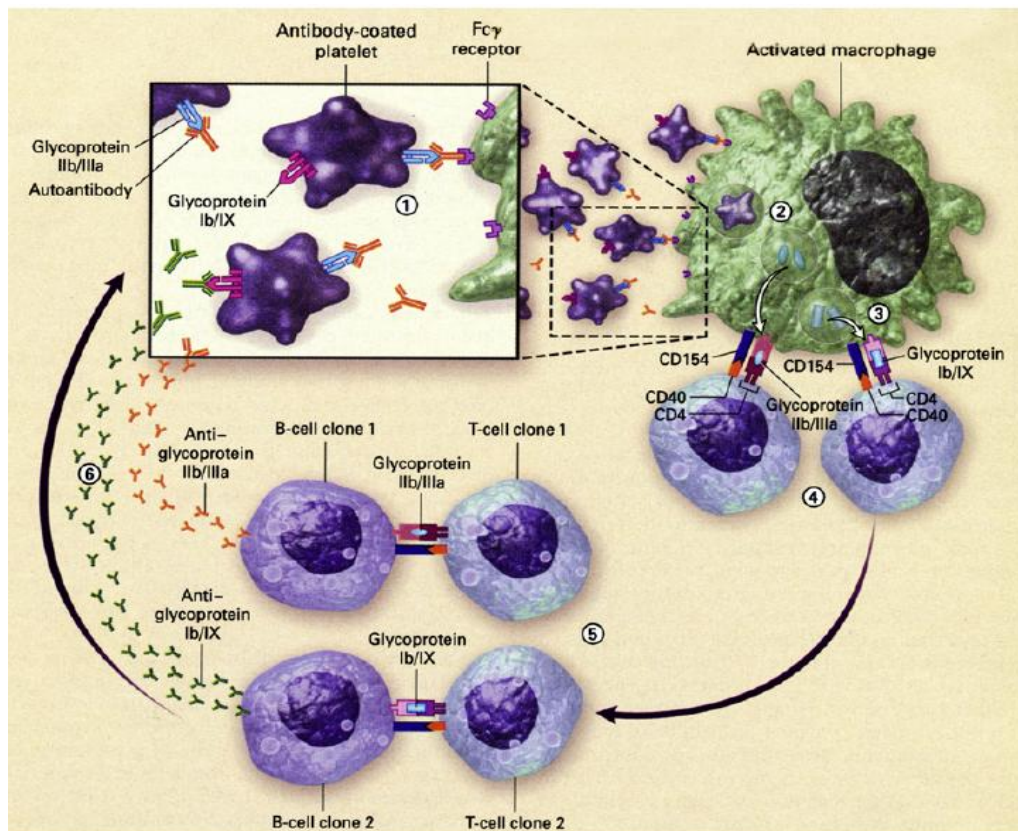


Figura 1. Victor Blanchette, Paula Bolton-Maggs, Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management. *Pediatr Clin N Am* 55 (2008) 393–420.

## Cuadro clínico

El principal problema clínico es el riesgo aumentado de hemorragia. No siempre hay una correlación exacta entre la cifra de plaquetas y las manifestaciones hemorrágicas, aunque estas son más frecuentes por debajo de 10.000/ml. La mayoría de los pacientes están asintomáticos o tienen petequias, hematomas o equimosis aislados en piel o mucosas. Solo el 3% de los niños con TIP tiene síntomas significativos como epistaxis severa o sangrado gastrointestinal. Sin embargo, algunos casos pueden sufrir hemorragias más graves a nivel intracraneal (0,1-0,5%). Los factores de riesgo predisponentes para hemorragia intracraneal son trauma craneal y medicamentos que interfieren en la función de las plaquetas <sup>1,2,5,6,7</sup>.

## Clasificación diagnóstica

PTI de reciente diagnóstico. Desde el momento del diagnóstico hasta los 3 meses de evolución <sup>1,3</sup>.

PTI persistente. De duración entre los 3 y 12 meses desde el diagnóstico, incluye a:

- Pacientes que no alcanzan la remisión completa de forma espontánea.
- Pacientes que no mantienen la remisión completa después de suspender el tratamiento instaurado <sup>1,3</sup>.

PTI crónica. Pacientes que continúan con trombocitopenia después de 12 meses desde el diagnóstico <sup>1,3</sup>.

## Diagnóstico

Historia clínica del paciente. La trombocitopenia puede ser causada por múltiples condiciones incluyendo enfermedades sistémicas, infecciones, drogas, desorden hematológico primario. Aproximadamente el 60% de los casos pediátricos tienen una historia previa de infección. El riesgo de TIP se asocia a la vacunación contra el sarampión, rubeola y paperas. Cualquier niño que presente por primera vez moretones o purpura debe acudir a un servicio de urgencias <sup>1</sup>.

Exploración física es normal. Se puede encontrar esplenomegalia leve en niños, pero esplenomegalia moderada a severa se debe pensar en otra causa. Fiebre, pérdida de peso, hepatomegalia, linfadenopatías pueden indicar Virus de Inmundeficiencia Humana (VIH), Lupus Eritematoso Sistémico (LES) o enfermedad linfoproliferativa <sup>1</sup>.

Conteo periférico de sangre. Caracterizada por trombocitopenia aislada con el resto de conteo de sangre normal. Se puede presentar anemia debido al sangrado aunque normalmente se debe a deficiencia de hierro <sup>1</sup>.

Evaluación de frotis en sangre periférica. Es fundamental para el diagnóstico de TIP. Nos puede demostrar anormalidades que no son consistentes con TIP, como esquistocitos en pacientes con purpura trombocitopénica trombótica o síndrome urémico hemolítico. El excesivo número de plaquetas grandes o pequeñas puede indicar una herencia de trombocitopenia <sup>1</sup>.

Examen de medula ósea. Indicado en todos los niños con clínica que no sea típica, anomalías en el hemograma y en aquellos en los que la morfología en sangre periférica no haya podido ser revisada por una persona experta, especialmente si se inicia tratamiento con corticoides <sup>1</sup>.

Helicobacter pylori. La detección de esta infección realizada con la prueba aliento de urea o examen de antígeno en heces se debe considerar en adultos con típica TIP pero con repercusión clínica <sup>1</sup>.

VIH Y HCV. La trombocitopenia es asociada con VIH y virus de hepatitis C, puede ser indistinguible de la TIP primaria y pueden ocurrir varios años antes de que los pacientes desarrollen otros síntomas <sup>1</sup>.

Niveles cuantitativos de inmunoglobulinas. Niveles bajos nos revelan una inmunodeficiencia o deficiencia selectiva de IgA. Por tanto, el tratamiento con inmunosupresores está relativamente contraindicado en inmunodeficiencia <sup>1</sup>.

Prueba directa de antiglobulina. Es apropiada cuando se presenta anemia asociada con conteo alto de reticulocitos y si el tratamiento es considerado con inmunoglobulina anti-D <sup>1</sup>.

Grupo sanguíneo. Es importante si está siendo considerada la inmunoglobulina anti-D <sup>1</sup>.

Análisis de anticuerpos antiplaquetarios. Prueba de anticuerpos específicos de la glicoproteína. No están indicadas habitualmente en plaquetas asociadas a IgG por que se encuentra elevado en procesos inmunes y no inmunes de trombocitopenia <sup>1</sup>.

Anticuerpos antifosfolípidos. Incluyen anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico, puede ser encontrado el 40% en adultos con TIP típica <sup>1</sup>.

Anticuerpos antinucleares. Una prueba positiva para ANA, puede ser predictor de cronicidad de TIP en la infancia <sup>1</sup>.

Anticuerpos antitiroideos y pruebas de función tiroidea. Del 8-14 % de los pacientes con TIP presentan hipertiroidismo <sup>1</sup>.

Pruebas para otras infecciones. Enfermedades virales y algunas vacunas están asociadas con trombocitopenia. Algunas enfermedades crónicas también como citomegalovirus, parvovirus B19, virus de Epstein Barr, herpes simple y herpes 6 <sup>1,3</sup>.

El diagnóstico de TIP en niños es por exclusión. Niños con recién diagnóstico de TIP o con características anormales deben ser referidos con un hematólogo experimentado para la evaluación y tratamiento <sup>1</sup>.

## Tratamiento

La hospitalización en niños debe ser reservada en los que presentan sangrado significativo. Los padres deben ser aconsejados para observar signos de sangrado y tener un contacto médico para ser localizado a tiempo. Los niños no deben participar en actividades que tengan alto riesgo de trauma craneal. Cuando persiste la tromboctopenia severa deben ser limitadas las actividades o tal vez deba iniciarse el tratamiento (Tabla 1).

**Tabla 1. Grado de severidad y manejo de los pacientes con TIP**

Bleeding/quality of life	Management approach
Grade 1. Minor bleeding, few petechiae ( $\leq 100$ total) and/or $\leq 5$ small bruises ( $\leq 3$ -cm diameter); no mucosal bleeding	Consent for observation
Grade 2. Mild bleeding, many petechiae ( $> 100$ total) and/or $> 5$ large bruises ( $> 3$ -cm diameter); no mucosal bleeding	Consent for observation or for treatment in selected children
Grade 3. Moderate bleeding, overt mucosal bleeding, troublesome lifestyle	Intervention to reach grade 1/2 in selected children
Grade 4. Mucosal bleeding or suspected internal hemorrhage	Intervention

*Drew Provan, Roberto Stasi, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. BLOOD, 14 JANUARY 2010 VOLUME 115, NUMBER 2*

## TIP de reciente Diagnóstico

*Pacientes con sangrado activo y recuento inferior a 30.000 plaquetas/ml.*



Se propone administrar 1 dosis de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV, 0.4g/kg durante 2-5 día, reemplazado por una dosis de 0.8-1g/kg) y nueva valoración a las 24 h:

Si persiste el sangrado activo se añaden corticoides (prednisona 1-2mg/kg/día) y/o una segunda dosis de IGIV <sup>1,3</sup>.

Si desaparece la clínica, se vuelve a valorar a las 72 h cifras, si están normales pasa a observación; pero si persiste por debajo de 20.000/ml o aparece de nuevo sangrado activo, se inicia tratamiento con corticoides <sup>1,3</sup>.

Si se muestra también refractario, se ensaya tratamiento con inmunoglobulina anti D (Ig-anti-D) en caso que sea Rh+ o bolos de corticoides. Los pacientes que se muestren refractarios al tratamiento anterior y persistan con clínica hemorrágica importante deben ser remitidos a un centro hospitalario especializado para revisión y valoración de tratamientos de tercera línea <sup>3</sup>.

*Pacientes con sangrado cutáneo-mucoso o recuento de plaquetas inferior a 10.000 plaquetas/ml, o factores de riesgo*

Se propone administrar corticoides. A las 72 h de iniciados, si no hay mejoría clínica o biológica, se administra una dosis de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y se sigue con los corticoides. Si se muestra también refractario se ensaya tratamiento con Ig-anti-D (en caso que sea Rh+) o bolos de corticoides <sup>3</sup>.

*Pacientes con sangrado cutáneo exclusivo y recuento mayor de 10.000 plaquetas/ml sin factores de riesgo*

Se propone una actitud expectante y controles periódicos con actuación posterior en función de la evolución (tabla 2) <sup>3</sup>.

**Tabla 2. Tratamiento inicial de primera línea en pacientes con TIP**

Recommended management strategy	Approximate response rate	Approximate time to platelet recovery	Toxicities	Sustained response
IV anti-D 50-75 µg/kg	50%-77% achieve a platelet response depending on dose	≥ 50% respond within 24 h	Headache, fever, chills (less common than with IVIg)  Hemolysis, renal failure (very rare in absence of comorbidity)	Similar to IVIg although longer responses have been described with repeated dosing
IVIg single dose of 0.8-1 g/kg on d 1	Effective in more than 80% of patients	1-2 d	Side effects include headache (which can be severe), fever	Similar to corticosteroids. One-third of patients fall below acceptable platelet counts after 2-6 wk No curative benefit known
Prednisone conventional dose 1-2 mg/kg/d for a maximum of 14 d; 4 mg/kg/d for 3-4 d	Up to three-fourths (≤ 75%) of patients will respond, depending on dose	2-7 d	Transient mood changes, gastritis, and weight gain. Caution in presence of active infection (especially varicella) or GI bleeding	
Watch and wait	Approximately two-thirds of children will improve spontaneously within 6 mo	Days to ~ 6 mo	Preventable hemorrhage occurs, activity restriction, anxiety	Spontaneous remissions are generally durable

TPO-receptor agonists: studies in children are ongoing. At this time, evidence to support use of these agents in children is not available, but encouraging results have been reported in adults (see "Management of adult ITP").

More complete details regarding the studies found in the literature search (2001-2008) are available in supplemental Document 7.

Drew Provan, Roberto Stasi, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *BLOOD*, 14 JANUARY 2010 VOLUME 115, NUMBER 2

## TIP crónica persistente

### *Pacientes con más de 30.000 plaquetas/ml, mantenidas de forma estable*

Se recomienda mantenerlos en observación, con los controles necesarios a juicio del clínico <sup>3</sup>.

### *Pacientes con menos de 30.000 plaquetas/ml*

Aquellos que no presenten episodios de hemorragia activa o factores de riesgo hemorrágico se aconseja mantenerlos en observación. En caso contrario se recomienda la administración de IGIV periódicas con una frecuencia variable personalizada según las manifestaciones clínicas y/o los factores de riesgo. Si el paciente no responde se aconseja pasar a

tratamientos de segunda línea: Ig-anti-D, bolos de corticoides (metilprednisolona vía oral 30mg/kg/día por 3 días, seguidos de 20mg/kg/día por 4 días) o ciclos de dexametasona oral (28-40mg/m<sup>2</sup>SC/día). Si a pesar de ello permanece refractario, se aconseja remitir a un centro especializado para revisión y valorar la administración de tratamientos de tercera línea (Tabla 3)<sup>3</sup>.

**Tabla 3. Opciones de tratamiento en niños con TIP crónica persistente**

**Table 10. Treatment options in children with persistent or chronic ITP**

Recommended treatment strategy	Approximate response rate	Approximate time to response	Toxicities	Sustained response
Dexamethasone 28 mg/m <sup>2</sup> /d	Up to 80% achieve a platelet response (study in adults and children)	3 d	Sleeplessness, behavioral changes, hypertension, anxiety, gastric distress, cataract, bronchial pneumonia, fatigue, pain	Responses are of short duration unless cycles are repeated
HDMP 30 mg/kg/d for 3 d followed by 20 mg/kg/d for 4 d	At least as effective as IVIg; 60%-100% of patients achieve platelet response	2-7 d	Worse side-effect profile compared with prednisone	
Rituximab 100 mg or 375 mg/m <sup>2</sup> /wk for 4 wk	31%-79% response rates reported (CR/PR/MR)	Within a few weeks	Generally well tolerated. Side effects mild and easily resolved: serum sickness, maculopapular rash, arthralgia, low-grade fever, malaise, pruritus, urticaria, and throat tightness	63% achieved a CR lasting 4 to 30 mo; however, this is variable in literature
Single or combination regimens: cyclosporin A, azathioprine, prednisone, IVIg, anti-D, vinca alkaloids, and danazol	Approximately 70% of patients achieve platelet response	Days to months	Cytotoxic agents: usual side effects of monotherapies apply, consideration of carcinogenesis required	Individual responses vary
Splenectomy	60%-70% long-term response	24 h	Postsplenectomy complications include sepsis	80% of responders maintain platelet response over 4 y

See supplemental Document 7 for relevant studies. More complete details regarding the studies found in the literature search (2001-2008) are available in the appendices.

HDMP indicates high-dose methylprednisolone; CR, complete response; PR, partial response; and MR, minor response.

Drew Provan, Roberto Stasi, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *BLOOD*, 14 JANUARY 2010 VOLUME 115, NUMBER 2

## **Criterios de respuesta al tratamiento**

Remisión completa (RC). Recuento igual o superior a 100.000/ $\mu$ l mantenido más de seis semanas tras la supresión del tratamiento <sup>3</sup>.

Remisión parcial (RP). Elevación sobre la cifra inicial con recuento entre 30.000 y 100.000/ $\mu$ l mantenido más de seis semanas tras la supresión del tratamiento <sup>3</sup>.

Ausencia de respuesta (AR). No se modifica clínica ni biológicamente <sup>3</sup>.

Respuesta transitoria (RT). Mejoría inicial (clínica o biológica) con nueva clínica o recuento inferior a 30.000/ $\mu$ l antes de seis semanas de haber finalizado el tratamiento <sup>3</sup>.

Recaída (REC). Recuento inferior a 30.000/ $\mu$ l después de seis semanas de haber finalizado el tratamiento, habiéndose obtenido previamente una remisión completa (RC) o parcial (RP) <sup>3</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Conocer las características clínicas y evolución de los pacientes de un mes a 17 años 11 meses de edad con trombocitopenia del servicio de Pediatría del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" de enero 2009 a diciembre 2013.

## **JUSTIFICACIÓN**

La trombocitopenia inmune primaria es la patología hematológica más frecuente en la edad pediátrica y requiere ser diagnosticada por exclusión, es decir habrá que descartar la presencia

de otras enfermedades que ocasionen la trombocitopenia, por lo que es importante conocer la presentación clínica de mayor frecuencia en el paciente pediátrico para que sirva como guía para la sospecha clínica y llegar de forma oportuna al diagnóstico preciso y así mismo conocer la evolución con los tratamientos otorgados en esta unidad médica para considerar los resultados y poder definir cuáles han sido los tratamientos con mejor respuesta e implementarlos como guía de tratamiento locales.

## **HIPÓTESIS**

La Trombocitopenia inmune primaria es un padecimiento frecuente en pediatría, por lo que se debe conocer las características clínicas de los pacientes que se diagnostican en esta unidad hospitalaria y la evolución clínica que presentan, para determinar guías de diagnóstico y tratamiento locales.

## **OBJETIVOS**

Conocer las características clínicas de los pacientes de un mes a 17 años 11 meses de edad con Trombocitopenia del servicio de Pediatría del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Conocer la evolución clínica de los pacientes de un mes a 17 años 11 meses de edad con Trombocitopenia del servicio de Pediatría del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Conocer la respuesta al tratamiento de los pacientes de un mes a 17 años 11 meses de edad con Trombocitopenia del servicio de Pediatría del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

## **METODOLOGÍA**

**Tipo de diseño del estudio.** Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, realizado en el archivo de la Unidad de Pediatría 505, del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

**Población y tamaño de la muestra.** Los pacientes estudiados fueron seleccionados del servicio de Pediatría del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" con el diagnóstico de Trombocitopenia entre los periodos del 2009 al 2013 con las edades de entre un mes a 17 años 11 meses de edad.

**Criterios de inclusión.** Pacientes con diagnóstico de Trombocitopenia entre el periodo de 2009 a 2013 del servicio de Pediatría del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", con las edades de entre un mes a 17 años 11 meses de edad.

**Exclusión y eliminación.** No se tomó en cuenta a los pacientes que no se encontró su expediente clínico o que presentaron defunción.

## RESULTADOS

Se revisaron datos de los expedientes clínicos de 26 pacientes con límites de edad de un mes a 17 años 11 meses de edad. De los cuales fueron: 15 femeninos (57.69%) y 11 masculinos (42.3%), con una mediana de edad de 8.5 y límites de 1 mes a 17 años de edad.

La forma de presentación clínica de los pacientes con trombocitopenia a su llegada a nuestro hospital, fue principalmente: petequias 47.05%, seguido de epistaxis, posteriormente equimosis en miembros inferiores y finalmente gingivorragia (cuadro 1).

**Cuadro 1. Manifestaciones clínicas y cifras plaquetarias al ingreso**

Variables	n (%)	Sexo
<b>Manifestaciones clínicas</b>		
Petequias	16 (47.05)	
Equimosis	8 (23.52)	
Gingivorragia	1 (2.94)	
Epistaxis	9 (26.47)	
# Plaquetas:		
0-5 mil	14	F 6, M 8
6-10 mil	2	F 2
11-50 mil	9	F 7, M 2
51-100 mil	0	
101-149 mil	1	M 1

*n: número, F: femenino, M: masculino*

Se realizó aspirado de médula ósea a 20 pacientes, con reporte de 17 normocelulares, 1 hiperelular y dos hipocelulares. El 85% con aumento de megacariocitos.

De los 26 pacientes estudiados por trombocitopenia, 3 fueron a causa de proceso infeccioso (uno por Parvovirus B19 y dos por Citomegalovirus congénito), el resto debida a etiología inmune.

A 25 pacientes se les inicio tratamiento de primera línea a base de esteroides y gammaglobulina. A un paciente no se inició tratamiento ya que fue hallazgo de laboratorio presentando cifras plaquetarias de 121 mil y sin sintomatología, se mantuvo en vigilancia con remisión de la enfermedad.

Tuvieron la siguiente respuesta terapéutica, los pacientes que recibieron esteroides: el 58.33% presentaron remisión completa, el 37.5% presentaron remisión parcial y el 8.33% sin remisión. El 41.66% presentaron recaída a este tratamiento con cifras plaquetarias menores de 50 mil (cuadro 2).

**Cuadro 2. Respuesta al tratamiento de primera línea**

<b>Tratamiento</b>	<b>n=</b>	<b>RC %</b>	<b>RP %</b>	<b>SR %</b>	<b>RECAIDA %</b>
Esteroides	24	14 (58.33)	9 (37.5)	2 (8.33)	10 (41.66)
Gammaglobulina y esteroide	1		1		

*n: número, RC: remisión completa, RP: remisión parcial, SR: sin remisión*

De los 10 pacientes con recaída, 7 continuaron con esteroides. De estos el 42.85% presentaron remisión completa, el 28.57% remisión parcial, el 14.28% sin remisión. Uno de los 7 pacientes no acudió a seguimiento. Y de estos pacientes el 28.57% presentaron recaída. Al paciente que se inició danazol no presento remisión. El paciente con gammaglobulina



presento remisión parcial. El paciente con esteroide y gammaglobulina presento remisión completa (cuadro 3).

**Cuadro 3. Tratamientos utilizados en pacientes con primera recaída**

Tratamiento	n=	RC %	RP %	SR %	NA %	RECAIDA %
Esteroides	7	3 (42.85)	2 (28.57)	1 (14.28)	1 (14.28)	2 (28.57)
Danazol	1			1		1
Gammaglobulina	1		1			1
Gammaglobulina y esteroide	1	1				

*n: número, RC: remisión completa, RP: remisión parcial, SR: sin remisión, NA: no acudió*

De estos últimos pacientes con recaída, a dos fue necesaria la realización de esplenectomía con remisión completa de la enfermedad, actualmente en vigilancia. Los otros dos continúan con administración de esteroides sin remisión de la enfermedad.

## DISCUSIÓN

La Trombocitopenia en nuestro servicio fue más frecuente en el sexo femenino con un porcentaje de 57.69% y en el sexo masculino de 42.3%. Una edad media de presentación de 6.2 años, con pico de prevalencia a los 2 y 16 años, difiriendo con las estadísticas nacionales e internacionales.

La principal forma de presentación fue petequias seguida de epistaxis; parecida a lo reportado a nivel nacional e internacional <sup>1,2,4,5,6,7,8</sup>. No se reportaron manifestaciones clínicas severas como hemorragia intracraneal.

El 11.53% de los pacientes estudiados fue de etiología infecciosa viral (uno por parvovirus B19 y dos por Citomegalovirus congénito).

A 20 pacientes se les realizó aspirado de médula, ya que de acuerdo a la "Guía De Práctica Clínica, Leucemia en Pediatría 2009", es útil para descartar alguna otra enfermedad hematológica, ya que la TIP es un diagnóstico de exclusión.

El esquema de tratamiento de primera línea más utilizado fue esteroides con una tasa de respuesta del 58.33% con remisión completa. Tuvimos 10 pacientes con recaída los cuales continuaron con los siguientes tratamientos: 7 con esteroides, 1 danazol, 1 gammaglobulina y 1 con gammaglobulina y esteroide. De los pacientes que continuaron con esteroides el 42.85% presentaron remisión completa. Del resto de los pacientes que no presentaron recaída, dos fueron esplenectomizados y los otros dos continúan en vigilancia y manejo.

En conclusión, los pacientes pediátricos con trombocitopenia atendidos en el Hospital General de México "Eduardo Liceaga", tuvieron las mismas formas de presentación clínica reportada en otras instituciones nacionales así como lo reportado en la bibliografía internacional, con diferencia en la edad de presentación así como frecuencia en sexo. Poco más de la mitad de los pacientes presentó remisión completa de la enfermedad, sin embargo con menor respuesta a la reportada en la literatura. Presentaron remisión total de enfermedad el 84.6% muy parecido a lo mencionado en la literatura. Por lo que los tratamientos que se otorgan en el servicio de Hematología Pediátrica son efectivos al permitir una recuperación similar a reportes nacionales e internacionales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Drew Provan, Roberto Stasi, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 14 January 2010 volume 115, number 2.
2. Cindy Neunert, Wendy Lim, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*, 21 April 2011 volume 117, number 16.
3. E. Monteagudoa, R. Fernández Delgadob, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(6):414.e1—414.e8.
4. Lozano ML, Vicente V. Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria. *Med Clin (Barc)*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.04.037>.
5. Verdugo P, Kabalan PB. Guías clínicas para el manejo del paciente pediátrico con trombocitopenia inmune primaria (PTI). *Rev Chil Pediatr* 2011; 82 (4): 351-357.
6. Jaime-Pérez JC, López Razo ON, et al. Panorámica de la púrpura trombocitopénica inmunológica en el Noreste de México. Experiencia en un Centro de Referencia. *Rev Hematol Mex* 2013; 14:131-137.
7. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Púrpura Trombocitopénica Inmunológica, México; Secretaría de Salud, 2009.
8. Álvaro Posada Díaz. Púrpura trombocitopénica autoinmune en niños y adolescentes. *Precop SCP Ascofame*. CCAP Año 3 Módulo 2.
9. Deepak Bansal, Tanmay Anant Bhamare, et al. Outcome of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54:403–407.
10. Victor Blanchette, Paula Bolton-Maggs. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management. *Pediatr Clin N Am* 55 (2008) 393–420.