



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FACTORES PREDICTORES DE CRONICIDAD EN
TROMBOCITOPENIA PRIMARIA INMUNE.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. ANEL CRUZ BLANQUEL



DIRECTOR DE TESIS: DRA. IO DAIELA CASTILLO MARTÍNEZ

ASESOR DE TESIS: DRA. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA



Febrero 2015



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.

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DRA. DAIELA CASTILLO MARTINEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA
TUTOR ACADÉMICO



DRA. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
TUTOR METODOLOGICO

**Con todo mi cariño y mi amor para las personas que hicieron todo en la vida para que yo
pudiera lograr mis sueños.**

Mamá y Hermanos

GUIA DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	3
INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO TEORICO.....	7
ANTECEDENTES.....	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	23
JUSTIFICACION.....	24
OBJETIVOS.....	25
HIPOTESIS.....	26
METODOLOGÍA.....	27
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.....	29
DESCRIPCION DE VARIABLES.....	30
RESULTADOS	33
DISCUSIÓN.....	37

CONCLUSIÓN.....39

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....40

BIBLIOGRAFIA.....41

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....42

ANEXOS.....44

INTRODUCCION

La Trombocitopenia Inmune crónica (Tlc) es una enfermedad causada por la destrucción excesiva de plaquetas recubiertas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria. Es un trastorno hematológico frecuente en niños; su incidencia es de 2 a 5 casos por 100 000 por año en menores de 15 años, con un predominio de edad entre los dos y ocho años. Aproximadamente 70% y 80% de los casos son agudos y resuelven espontáneamente en los 6 meses posteriores al diagnóstico y del 20 al 30% de los casos se presentan como Trombocitopenia crónica. El tratamiento de la Tlc es un reto y se ha convertido en un campo de múltiples ensayos terapéuticos. Más de 20 tipos de tratamiento han sido utilizados para obtener una respuesta plaquetaria favorable y prolongada. ⁽¹⁾ El tratamiento de la Tlc está orientado a inhibir la producción de anticuerpos antiplaquetarios, mediante interferencia del macrófago del sistema retículo endotelial y bloqueo de la respuesta antigénica disminuyendo en consecuencia la amplificación del estímulo inmunológico. Los esteroides tipo glucocorticoides constituyen el tratamiento de primera línea, en caso de no obtener respuesta se emplean los inmunosupresores no esteroideos y las inmunoglobulinas tipo IgG o anti-D. Se han reportado también ensayos terapéuticos con medicamentos inmunomoduladores. Recientemente con el advenimiento de nuevos fármacos destinados a estimular la producción plaquetaria en médula ósea, se ha abierto una nueva vía en el tratamiento de la Tlc. El criterio que debe prevalecer para obtener el bienestar del paciente, es que ningún tratamiento en Tlc debe estar enfocado a obtener una cuenta plaquetaria normal, sino a alcanzar niveles hemostáticos seguros con ausencia de manifestaciones hemorrágicas por tiempo prolongado. Inclusive, a pesar de persistir la trombocitopenia. Finalmente, se debe tomar en cuenta el costo beneficio a la hora de tomar la decisión de tratar estos pacientes, el cual se inclinaría hacia aquellos que proporcionen bajo costo y mínimos efectos secundarios, por lo que en este estudio se trató de identificar los factores predictores de cronicidad para poder tener un panorama de la enfermedad y valorar un pronóstico. ⁽²⁾

MARCO TEORICO

HISTORIA

La historia de la Trombocitopenia inmune 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. Este color fue símbolo de alto estatus social en la Edad Media. ⁽³⁾

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. ⁽⁴⁾

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. ⁽⁵⁾

En 1965, Shulman demostró que el factor inmune antiplaquetario se asociaba con la fracción 7S de IgG. En 1975, Dixon y colaboradores avanzaron hasta la medición de la IgG antiplaquetaria, con lo cual se configuró el adjetivo autoinmune.

El tratamiento de los pacientes con trombocitopenia inmune no es menos apasionante. Werlhof encontró que la flebotomía, método aceptado para la época en pacientes con problemas hemorrágicos, no era útil en aquellos con la enfermedad que describió. Willan prescribía en estos casos ejercicio moderado al aire libre, alimentación abundante y vino sin restricción. ⁽⁶⁾

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 PTA 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 trombocitopenia inmune que no responden a otros tratamientos.

En 1951, empezó la era de los corticosteroides en el tratamiento de pacientes con trombocitopenia inmune, pero los resultados erráticos y las indeseables reacciones secundarias cuestionaron su uso. Un hito importante en este campo fue la experiencia del suizo Jorge Sartorius, que demostró, en un estudio multicéntrico en niños con trombocitopenia inmune aguda, que el tratamiento con esteroides por veintidós 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. ⁽⁷⁾

En la década del ochenta, el tratamiento de los pacientes con trombocitopenia inmune se convirtió en el modelo inmunobiológico por excelencia, con la aplicación de gammaglobulina intravenosa. 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 trombocitopenia inmune 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. ⁽⁸⁾

En las últimas décadas con el advenimiento de nuevos fármacos destinados a estimular la producción plaquetaria en médula ósea, ha abierto una nueva vía en el tratamiento de la trombocitopenia inmune, son alentadoras; no obstante, quedan todavía muchas interrogantes por contestar como los efectos secundarios, la duración de la respuesta y la influencia del nivel de anticuerpos antiplaquetarios, puesto que su mecanismo de acción no interfiere con la producción de los mismos. ⁽⁹⁾

La Sociedad Británica de Hematología y la Sociedad Americana de Hematología han desarrollado guías de tratamiento para la trombocitopenia inmune, en Enero del 2010, un grupo de consenso internacional publicó nuevas recomendaciones para la investigación y el manejo

de la TI primaria para introducir nuevos tratamientos, exponer una mejor comprensión sobre la enfermedad y presentar datos actualizados.⁽¹⁰⁾

En la actualidad el criterio que debe prevalecer para obtener el bienestar del paciente, es que ningún tratamiento en trombocitopenia inmune crónica debe estar enfocado a obtener una cuenta plaquetaria normal, sino a alcanzar niveles hemostáticos seguros con ausencia de manifestaciones hemorrágicas por tiempo prolongado.

DEFINICIONES

La nomenclatura ha cambiado a lo largo del tiempo, la Sociedad Americana de Hematología en el año del 2011 realiza las siguientes consideraciones; Esta entidad nosológica anteriormente llamada purpura trombocitopenia inmune o purpura trombocitopenia idiopática y actualmente se nombra **TROMBOCITOPENIA INMUNE (TI)**. Esto cambio fue debido a que muchos de los pacientes no sufren de púrpura y en la mayoría de los casos es un trastorno autoinmune y no idiopático.

La trombocitopenia puede ocurrir de manera aislada (**PRIMARIA**) o en asociación a otras enfermedades (**SECUNDARIA**), causas secundarias incluyen, enfermedades autoinmunes, infecciones virales, fármacos. ⁽¹¹⁾

Trombocitopenia inmune primaria es definida como cuenta plaquetaria menor de 100,000/l en ausencia de otras enfermedades o causas que pudieran estar asociadas con trombocitopenia.

Pacientes con una cantidad de plaquetas entre 100,000 y 150,000/l en 3 determinaciones tiene 6.9% de posibilidades de presentar una cuenta plaquetaria menor a 100,000/l en 10 años aproximadamente. ⁽¹²⁾

La trombocitopenia inmune primaria se clasifica de acuerdo a tiempo de evolución.

Trombocitopenia de recién diagnóstico, en los primeros 3 meses.

Trombocitopenia persistente, en los primeros 3 a 12 meses

Trombocitopenia crónica, cuando perdura más de 12 meses

Esta clasificación no se aplica en la trombocitopenia inmune secundaria de las cuales podemos tener las siguientes causas:

Síndrome de antifosfolípidos

Trombocitopenia autoinmune (síndrome de Evans)

Inmunodeficiencia variable común
 Efectos adversos de aplicación de fármacos
 Infección por citomegalovirus, *Helicobacter pylori*, Hepatitis C, Virus de Inmunodeficiencia Humana, Varicela zoster
 Enfermedades linfoproliferativas
 Efectos adversos de trasplante de médula ósea
 Efectos adversos de vacunas
 Lupus Eritematoso Sistémico

FISIOPATOLOGÍA

El desequilibrio que ocurre entre la destrucción aumentada de las plaquetas y su deficiente producción se traduce en la presencia de trombocitopenia. (Figura 1.)

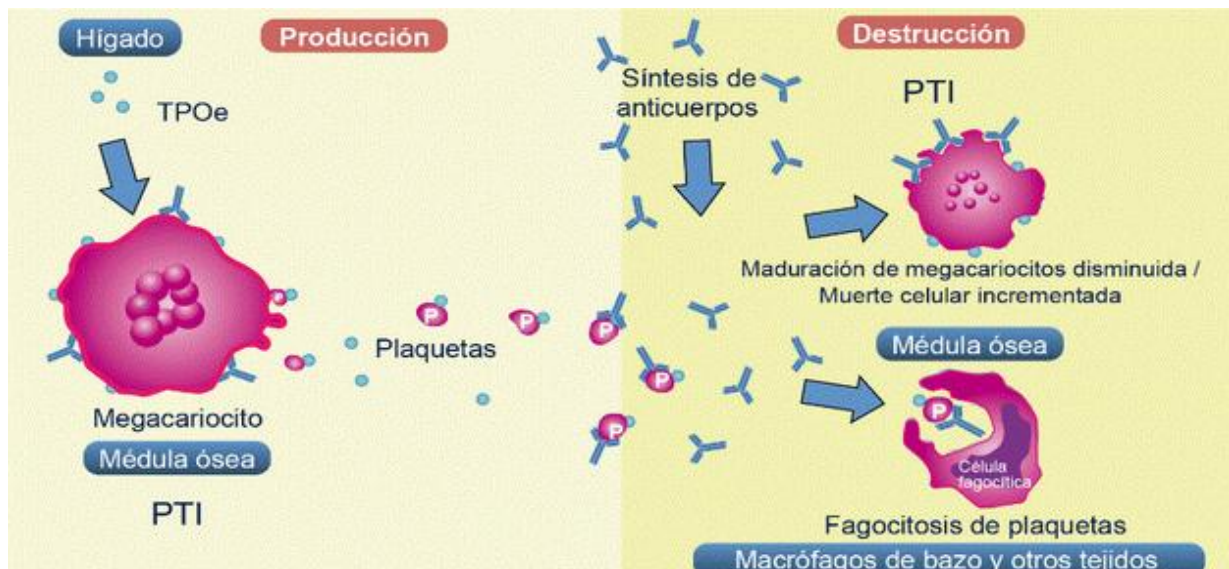


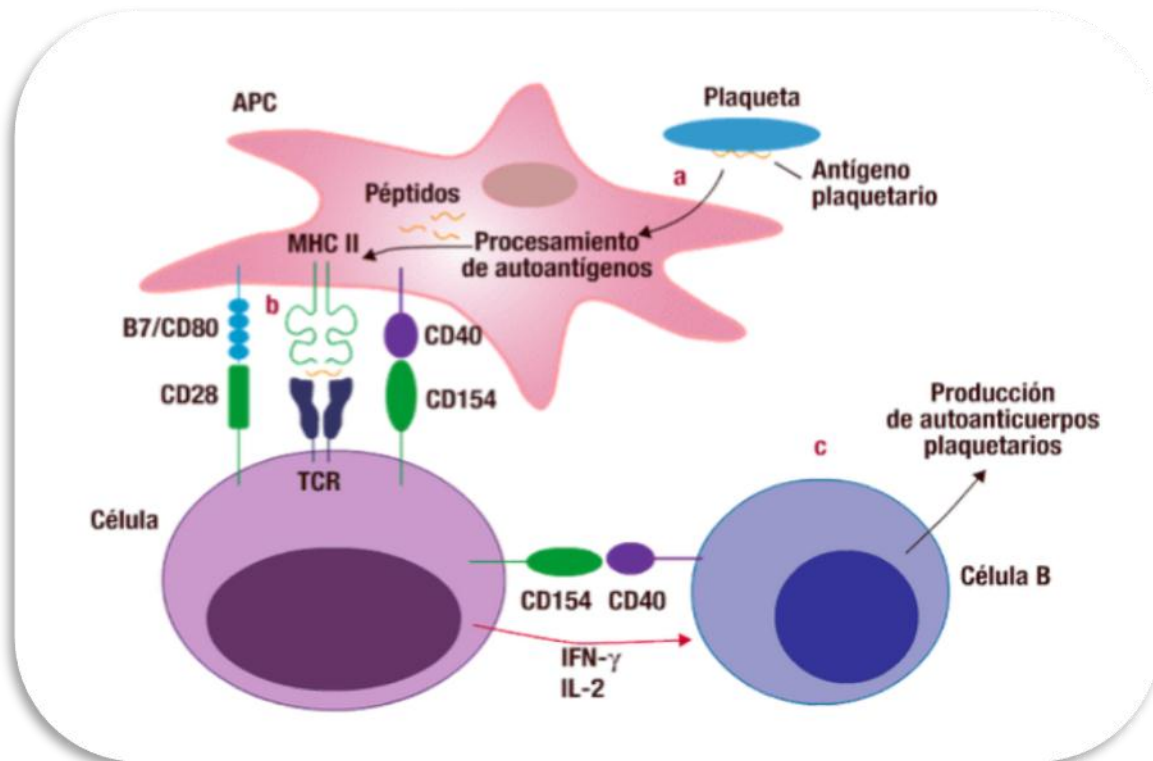
Figura1. Fisiopatología de la trombocitopenia primaria inmune

Como el proceso es mediado por anticuerpos, la membrana plaquetaria se expresa antigénicamente a través de sus glicoproteínas de membrana siendo el complejo de la

glicoproteína **Ib/IIa** el primero en ser identificado como receptor de inmunoglobulinas, aunque otras glicoproteínas de membrana (Ib/IX, Ia/IIa, IV y V) también pueden actuar como receptores de anticuerpos. FIGURA 2.

El complejo antígeno-anticuerpo en la superficie plaquetaria es captado a través del fragmento Fc γ , por receptores específicos localizados en la superficie del macrófago, el cual al activar la fagocitosis, internaliza, digiere y degrada el complejo antigénico ocasionando la destrucción de la plaqueta. (13)

FIGURA 2. RESPUESTA INMUNE EN TI

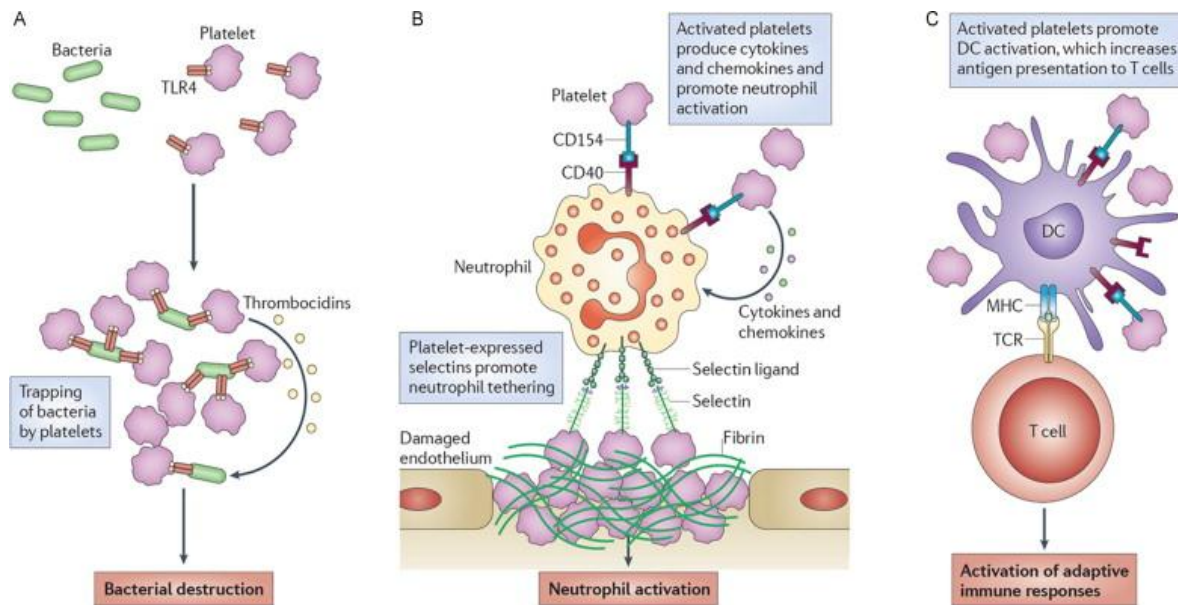


- A. Presentación de antígeno a CMH II.
- B. Unión de CMH II al receptor de células T. unión de CD28 a linfocito con CD 80/86 de la célula presentadora de antígeno.
- C. Producción de anticuerpos plaquetarios.

Se ha involucrado mecanismos de citotoxicidad directa o participación de la vía del complemento en la lisis plaquetaria, cuando los anticuerpos predominantes van dirigidos contra la glicoproteína Ib. La respuesta inmune es amplificada debido a que posteriormente el macrófago presenta estas glicoproteínas para su reconocimiento a los linfocitos T colaboradores, en presencia de moléculas pertenecientes al complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH II), moléculas coestimulantes como CD 154 con su ligando CD 40 y el receptor CD4 intervienen en la activación de linfocitos T col (T helper) además de mediadores químicos como la citocinas (interleucina 2 y el interferón γ). Los linfocitos T estimulados presentan a su vez este complejo inmunológico a linfocitos B para el procesamiento de los mismos con la producción de anticuerpos dirigidos contra epitopes (glicoproteínas de membrana) en la superficie de las plaquetas reiniciando de esta manera el ciclo de sensibilización, captación, fagocitosis y amplificación de la respuesta inmune. (Figura 4)

Recientemente, otro aspecto considerado en la fisiopatología de la TI está relacionado con la deficiente producción plaquetaria por el megacariocito, debido a la acción de anticuerpos antiplaquetarios sobre la membrana de este en la médula ósea. Paradójicamente los niveles de trombopoyetina el principal regulador de la producción plaquetaria en médula ósea están normales en pacientes con TI, mientras que en otras condiciones clínicas como anemia aplásica o insuficiencia de la médula ósea están elevados. El porqué de este hallazgo no es bien conocido, probablemente implicaría que el hígado principal productor de trombopoyetina, no es capaz de incrementar sus niveles y estimular la producción plaquetaria. ⁽¹⁴⁾

FIGURA 3. Fisiopatología de la Trombocitopenia inmune



A. DESTRUCCION BACTERIANA: Captura de bacterias por plaquetas

B. ACTIVACION DE NEUTROFILOS: Las plaquetas activadas producen citosinas y quimiocinas y promueven la activación de neutrófilos. Las selectinas de las plaquetas promueven la inmovilización de neutrófilos.

C. ACTIVACION DE RESPUESTA INMUNES ADAPTATIVAS: las plaquetas activadas promueven la activación de células dendríticas que aumenta la presentación de antígenos a las células T.

CUADRO CLINICO

Las manifestaciones clínicas del paciente con Trombocitopenia Inmune (TI) no tienen correlación con el recuento de plaquetas. La TI en su forma aguda suele ser enfermedad de corta duración, autolimitada y de buen pronóstico. Ocurre por igual en hombres y mujeres, más frecuentemente de 2 a 10 años de edad, pero especialmente de dos a cuatro años. A menudo, la enfermedad ocurre después de una infección viral o menos frecuentemente bacteriana, una a seis semanas antes del diagnóstico.

En los niños con TI aguda el comienzo de la enfermedad es súbito, a veces con petequias y equimosis en piel y hemorragia por mucosas.

El sitio de hemorragia que reviste mayor gravedad, por fortuna muy raro, es el sistema nervioso central. Cuando sucede esta catástrofe, es posible observar hemorragias en fondo de ojo, inclusive desde antes de aparecer la sintomatología neurológica.

Los niños y adolescentes con TI crónica tienen un curso insidioso, con períodos de evolución aun de años, pero las manifestaciones clínicas son similares a los de la forma aguda.

Las adolescentes pueden tener problemas menstruales, en niños mayores, adolescentes, la TI puede ser el comienzo de una enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico (3-16%), anemia hemolítica autoinmune, artritis reumatoide, nefritis o hipertiroidismo, en cuyo caso ya no se puede clasificar como trombocitopenia primaria inmune, sino como la manifestación hemorrágica inicial de la enfermedad correspondiente.

Por lo anterior, es necesario hacer anualmente pruebas de detección temprana: anticardiolipinas, anticuerpos antinucleares y TSH. Otros exámenes dirigidos al diagnóstico de alguna de las enfermedades que pueden empezar con trombocitopenia y manifestaciones clínicas como de TI se harán según los protocolos propios de esas enfermedades.

La mortalidad en pacientes con PTA es baja (0,1%), debida siempre a hemorragia de SNC. ⁽¹⁵⁾

DIAGNOSTICO

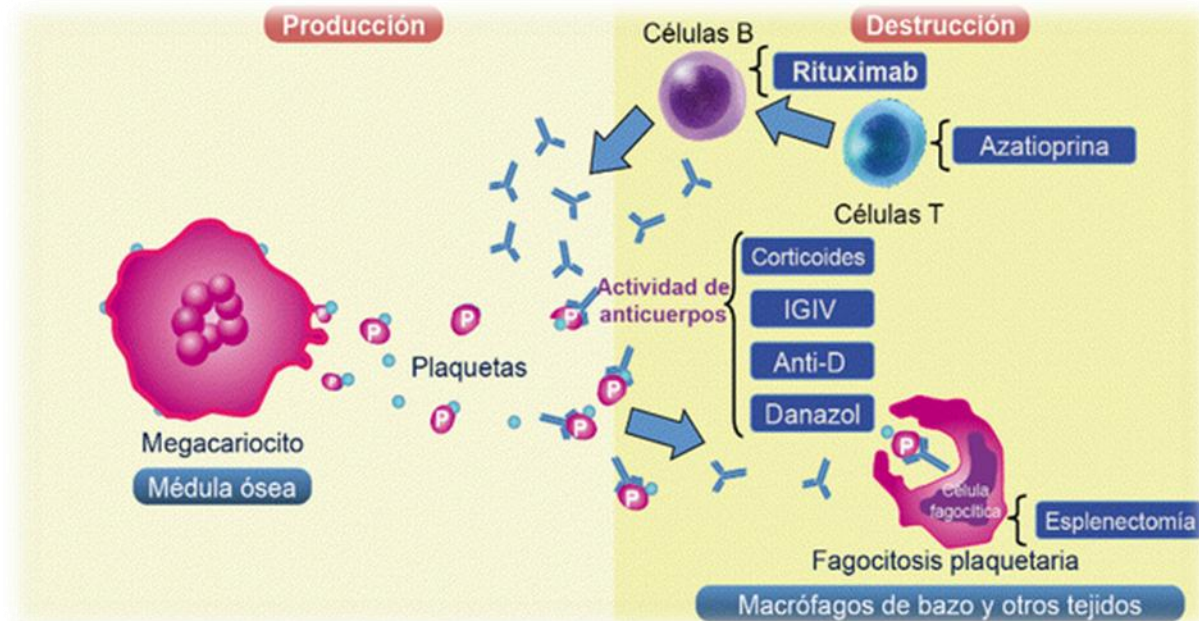
El diagnóstico de la trombocitopenia inmune es de exclusión, se deberá realizar una historia clínica adecuada, y se deberá realizar los siguientes exámenes de laboratorio:

- Biometría Hemática con morfología y recuento reticulocitario
- Estudio de hemostasia: TP, TTPA, TT, fibrinógeno, Ac. Antifosfolipídicos
- Grupo, Rh y Coombs directo
- Inmunoglobulinas
- Anticuerpos antinucleares
- Inmunocomplejos circulantes
- Poblaciones linfocitarias: CD3, CD4, CD8 y NK
- Serología infecciosa: toxoplasma, CMV, rubeola, parvovirus B19, herpes simple, varicela zoster VIH hepatitis B y C
- Química sanguínea, y pruebas de función hepática: GOT, GPT, LDH, F. alcalina, glucosa, urea, creatinina, iones.
- Aspirado de Médula ósea
- Ac antiplaquetarios: test directo e indirecto, IgM e IgG -

TRATAMIENTO

El tratamiento en TI crónica está orientado a disminuir o bloquear la producción de anticuerpos, inhibir la captación por receptores Fcγ del macrófago, eliminar el sitio de mayor destrucción plaquetaria y aumentar la producción plaquetas por la médula ósea. El tratamiento ideal sería aquel que en ausencia de manifestaciones hemorrágicas, obtuviera una respuesta plaquetaria sostenida o permanente, a niveles hemostáticos aceptables y con mínimos efectos secundarios. Por su evolución generalmente benigna, sin complicaciones severas que coloquen en riesgo la vida del paciente, la Trombocitopenia Inmune Crónica se ha convertido en un verdadero campo de experimentación terapéutica. La literatura médica ha reportado más de 20 esquemas terapéuticos, algunos de ellos anecdóticos, con resultados muy diversos en cuanto a la respuesta plaquetaria. ⁽¹⁶⁾

FIGURA 4. MECANISMOS DE ACCION DE LOS TRATAMIENTOS EN TI.



1. Corticoesteroides (prednisona, dexametasona, metilprednisolona): producen disminución de la respuesta inmune por inhibición de la actividad de linfocitos T a través del bloqueo de citosinas (IL2)
2. IgG y Anti D: bloquean la captación del complejo antígeno-anticuerpo de la membrana plaquetaria realizada por los receptores Fc del macrófago del sistema retículo-endotelial.
3. Inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina): impiden la presentación de moléculas antigénicas a linfocitos T por parte del macrófago.
4. Danazol, Rituximab, Micofenolato: actúan impidiendo la formación de anticuerpos por los linfocitos B al bloquear su interacción con linfocitos T activados.
5. Esplenectomía: Elimina el sitio de mayor destrucción de plaquetas.

Para describir los términos de la respuesta plaquetaria a los tratamientos utilizados, se tomarán como referencia:

ESTEROIDES

Los glucocorticoides inhiben la formación de anticuerpos antiplaquetarios al interferir con las señales transductoras que van a activar los linfocitos T a través del receptor de la interleucina

2.La terminología de TI crónica, implica resistencia al tratamiento con esteroides, puesto que estas son drogas de primera línea en el tratamiento de la TI.

En fase crónica, pueden obtenerse remisiones sostenidas por largo tiempo e inclusive remisiones espontáneas pero generalmente los esteroides solo producen elevación transitoria de la cuenta plaquetario, el cual disminuye a medida que se reduce la dosis del medicamento. Los efectos adversos de este tipo de tratamiento son el hipercorticismo, la osteoporosis, la hiperglicemia, presencia de cataratas, etc. El rango de remisión completa y sostenida con el uso de prednisona o prednisolona (1 a 2 mg/Kg/ día por tres a cuatro semanas), dexametasona (40 mg x día x 4 días al mes hasta 6 ciclos) y metilprednisolona (20 mg x día x 7 días), en TIc es del 20 a 30% y de remisión parcial alrededor de 40%. (17)

INMUNOGLOBULINAS

Como una alternativa en el tratamiento de la TIc especialmente previo a la esplenectomía se ha usado la IgG Intravenosa a altas dosis (1g/kg /1 dosis ó 0.4/ Kg de 3 a 4 dosis), aparentemente quienes responden favorablemente a la IgG i.v también lo hacen a la esplenectomía y los que no respondieron tampoco lo lograron con la esplenectomía. Como terapia de mantenimiento solo alcanzan respuesta estable el 37%, además la vía intravenosa y los altos costos objetan su uso rutinario. También la IgG i.v se utiliza como tratamiento de emergencia cuando está en riesgo la vida de un paciente trombocitopénico. El uso combinado de IgG IV con otras drogas en PTIc o refractaria ha obtenido respuesta en 70% de los pacientes La IgG anti-D (a dosis usual de 50µg/kg) también ha sido empleada como tratamiento en pacientes Rh+ con trombocitopenia crónica. La utilización de bajas dosis por vía intramuscular (300 µg) produjo una respuesta favorable de 94,4% a la semana y 33% mantuvo una respuesta prolongada de varios meses. Un estudio comparativo entre IgG anti-D (una única dosis de 300 µg IM) sola, combinada con prednisona (0,5 mg/Kg) e Inmunoglobulina humana polivalente (640 mg IM) mostró una respuesta plaquetaria favorable de 74% cuando se usó anti-D sola o combinada y 42% con la Inmunoglobulina humana polivalente, los pacientes no esplenectomizados respondieron mejor a los diferentes tratamientos (62% vs 45%), con resultados superiores en niños (75,5%), Se obtuvo remisión prolongada en 45% de todos los pacientes que recibieron anti-D y del grupo que recibió Ig humana polivalente solo en 28,5%. Llama la atención que uno de los pacientes con respuesta prolongada era Rh (-) por lo que se especula que el mecanismo

de acción va más allá de un simple bloqueo o saturación de receptores Fc. En general hubo remisión completa en 40% de los pacientes y remisión parcial en 70% de ellos, la duración de la respuesta es variable y su mayor complicación fue la hemólisis extravascular, generalmente leve, que no ameritó transfusiones y desapareció una vez se omitió el tratamiento. Se recomienda su empleo en aquellos casos con T1c seleccionados, especialmente no esplenectomizados y que no hayan recibido inmunoglobulinas con anterioridad, el tratamiento es seguro, con escasas complicaciones y de bajo costo.

INMUNOMODULADORES

Entre este grupo de medicamentos se encuentra el Rituximab, un conocido monoclonal anti-CD20, usado comúnmente como coadyuvante en quimioterapia de linfomas y leucemias. Es utilizado en pacientes con enfermedades autoinmunes por su habilidad en reducir la producción de anticuerpos por los linfocitos B al causar depleción causada principalmente por apoptosis de células B, sin embargo aunque el rituximab (dosis usual, 375 mg/m²SC por 4 semanas) obtuvo respuesta en 62,5% de los pacientes adultos con T1c, solo 15 a-20% de ellos lograron una respuesta a largo plazo, por lo que no es posible sacar conclusiones debido a la evidencia insuficiente, el escaso número de pacientes y que los estudios no fueron controlados, por lo tanto su uso podría ser recomendado en aquellos pacientes de alto riesgo para esplenectomía. Recientes publicaciones reportan el uso del mofetil micofenolato (MMF) en dosis recomendada de 1.5-2 g/día v.o hasta seis semanas, como tratamiento de enfermedades autoinmunes.

En T1c es usada como droga de segunda línea y se obtienen resultados favorables entre 55 y 80% de los pacientes con respuesta prolongada en 24 a 33% de ellos. Los estudios realizados con el MMF son escasos, con pocos pacientes y hasta el momento no es posible establecer conclusiones definitivas.

Se puede considerar las siguientes respuestas a tratamiento.

RESPUESTA COMPLETA (RC): Cuenta plaquetaria $\geq 100 \times 10^9$ /L en dos mediciones ocasionales, después de 7 días iniciado el tratamiento y sin datos de sangrado.

RESPUESTA (R): Cuenta plaquetaria $\geq 30 \times 10^9$ /L, o un aumento de la cuenta plaquetaria dos veces más en relación a la cuenta plaquetaria basal medida en 2 ocasiones después de 7 días de tratamiento y en ausencia de datos de sangrado.

NO RESPUESTA (NR): Cuenta plaquetaria $\leq 30 \times 10^9$ /L ó cuenta plaquetaria dos veces menos en relación a la cuenta plaquetaria basal y la presencia de datos de sangrado. La cuenta plaquetaria puede ser media en dos ocasiones con más de un día de diferencia.

PERDIDA DE LA RESPUESTA COMPLETA: Cuenta plaquetaria $\leq 100 \times 10^9$ /L medida en 2 ocasiones con más de un día de diferencia con o sin la presencia de datos de sangrado

PERDIDA DE RESPUESTA: Cuenta plaquetaria $\leq 30 \times 10^9$ /L o una cuenta plaquetaria dos veces menos en relación a la cuenta plaquetaria basal o la presencia de sangrado. La cuenta plaquetaria puede ser media en dos ocasiones con más de un día de diferencia.

TIEMPO DE RESUESTA: Del inicio del tratamiento hasta completar una respuesta completa o respuesta.

DURACION DE RESPUESTA: Tiempo de respuesta completa o respuesta hasta la perdida de respuesta completa o respuesta. ⁽¹⁸⁾

TIEMPO DE RESPUESTA		
TIPO DE TRATAMIENTO	RESPUESTA INICIAL DIAS	PICO DE RESUESTA DIAS
Anti-D	1-3	3-7
Azatriopina	30-90	30-180
Danazol	14-90	28-180
Dexametasona	2-14	4-28
Inmunoglobulina humana	1-3	2-7
Prednisona	4-14	7-28
Rituximab	7-56	14-180
Esplenectomia	1-56	7-56

ANTECEDENTES

La trombocitopenia inmune (TI), es una enfermedad causada por la destrucción excesiva de plaquetas recubiertas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria. Se ha demostrado que la destrucción de plaquetas se lleva a cabo en los macrófagos del sistema retículoendotelial, pero todavía no se conocen con exactitud los mecanismos inmunológicos involucrados en su destrucción. ⁽¹⁹⁾

Es un trastorno hematológico frecuente en niños; su incidencia es de 2 a 5 casos por 100 000 por año en menores de 15 años, con un predominio de edad entre los dos y ocho años. ⁽²⁰⁾

La presentación clínica es de grado variable y está en relación a la cuenta plaquetaria, en su forma aguda es una enfermedad de corta duración, autolimitada y de buen pronóstico; se llegan a presentar niños con sangrados espontáneos a nivel de mucosas, epistaxis, hematuria, hematoquexia, purpura, petequias, equimosis; la mortalidad referida (inferior al 1%) está ligada en la mayoría de casos a la complicación más grave, que es la hemorragia intracraneal. ⁽²¹⁾

Aproximadamente 70% y 80% de los casos son agudos y resuelven espontáneamente en los 6 meses posteriores al diagnóstico y del 20 al 30% de los casos se presentan como Trombocitopenia crónica.

Se han realizado diversos estudios sobre la Trombocitopenia inmune que contienen datos descriptivos sobre los síntomas que presentan, los patrones de diagnóstico (por ejemplo, el uso de exámenes de médula ósea), el seguimiento del paciente, las características demográficas, y la respuesta a tratamiento, para poder identificar los factores de riesgo al momento del diagnóstico, para desarrollar trombocitopenia inmune crónica. ⁽²²⁾

En marzo del 2008 el Instituto de investigación y el departamento de pediatría de Denver evaluaron 259 niños que fueron diagnosticados con trombocitopenia idiopática entre el periodo de 1991 a 2000, 197 (76%) fueron de presentación aguda, 60 (23%) fue de presentación crónica y 2 (1%) no se determinó, los casos agudos tuvieron una remisión en un periodo de 22 días, los pacientes con enfermedad crónica fueron mayores de 8 años, presentaron sangrado de mucosas menos frecuente, sin la presencia de enfermedad aguda antes del diagnóstico, y

con una cuenta plaquetaria \geq de 20,000/ μ l que en los niños con trombocitopenia inmune aguda. En particular los niños que presentaron al momento del diagnóstico, edad mayor de 10 años y cuenta plaquetaria \geq 20,000 μ /l tuvieron 5 veces más riesgo de presentar enfermedad crónica comparado con los niños que presentaron la enfermedad antes de los 2 años de edad y con plaquetas \leq 20,000 μ /l. (23)

En el periodo de Enero 1998 a Diciembre 2007 se realizó un estudio publicado por Mohssen y col. en el cual se incluyeron 409 pacientes de los cuales 65% de los pacientes tuvieron una presentación aguda y 34.9% tuvieron trombocitopenia inmune crónica, los pacientes que tuvieron esta presentación presentaron una edad mayor a 10 años al momento del diagnóstico se observó una incidencia mayor en el sexo femenino, la enfermedad febril previa al diagnóstico se presentó en 167 pacientes, 76.0% de ellos tuvieron un curso agudo, el sangrado de moderado a severo ocurrió en 11.34% y 7.27% de los pacientes respectivamente, 54% de los pacientes (15.7%) mejoró sin ningún tratamiento específico.(22) Los corticoesteroides fueron usados como tratamiento de primera línea, en 209 de los pacientes y demostraron una respuesta de 76.6%.(21) Con este estudio se demostró que los factores de riesgo más relevantes para presentar trombocitopenia crónica incluye cuenta plaquetaria al momento del diagnóstico de \geq 20,000 μ /l, edad mayor de 10 años, presentación gradual de los síntomas, en un periodo de más de 2 semanas. (24)

En el año 2010 Kubota y en colaboración con la Sociedad Japonesa de Hematología realizó un estudio retrospectivo teniendo como objetivo establecer las diferencias clínicas y demográficas que favorecen la presencia de trombocitopenia crónica, se estudiaron 247 pacientes menores de 16 años con recién diagnóstico de trombocitopenia inmune en el periodo de abril 1991 a marzo del 2006, se diagnosticaron 67 pacientes con trombocitopenia crónica, los cuales eran mayores de 8 años de edad en su mayoría, con cuenta plaquetaria inicial alta (> de 20,000/l) al momento del diagnóstico, historia médica positiva o enfermedad concomitante, ausencia de antecedente de infección o vacunas y la ausencia de incremento de inmunoglobulina, estas características en estos pacientes se consideraron como predictores de cronicidad.

En México esta patología se encuentra subdiagnosticada y no tenemos reportes de la incidencia real en nuestro país, tampoco se cuenta con estudios acerca de las características demográficas o factores que predisponen a la cronicidad. En el Hospital Infantil de México

Federico Gómez tiene una alta incidencia de pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune aproximadamente 80 casos nuevos por año, hemos observado que pacientes a los que se les diagnóstica trombocitopenia crónica presenta ciertos factores similares a los descritos en la literatura como predictores de cronicidad, también hemos observado que un gran número de pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune y que son referidos de otras unidades a este hospital a los cuales ya previamente se les ha administrado algún tratamiento no adecuado llegan a presentar trombocitopenia persistente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La trombocitopenia primaria inmune es una de las enfermedades hematológicas más comunes en la infancia, caracterizada por cuenta plaquetaria baja, sangrados espontáneos, petequias y sangrados en mucosas, se presenta con mayor frecuencia entre los 2 y 8 años de edad, predominando al final del invierno y al inicio de la primavera; es un proceso el cual se autolimita en la mayoría de los casos, teniendo una recuperación completa en los 6 meses siguientes al momento del diagnóstico, sin embargo del 20-30% de los casos la trombocitopenia persiste más de un año, considerando esto como una trombocitopenia inmune crónica (TIC). Hay una gran variabilidad en la presentación y el pronóstico de esta enfermedad. Basados en la duración de la trombocitopenia, clásicamente se ha hecho la distinción entre la aguda (duración menor de 3 meses) persistente (de 3 a 6 meses) y crónica (mayor de 1 año). Se han asociado con un riesgo mayor de cronicidad distintos factores, como el sexo femenino, la edad mayor de 10 años en el momento del diagnóstico o el recuento plaquetario inicial $> 20,000/l$

En México esta patología se encuentra subdiagnosticada y no tenemos reportes de la incidencia real en nuestro país, tampoco se cuenta con estudios acerca de las características demográficas o factores que predisponen a la cronicidad. Es de suma importancia reconocer los factores predictores de cronicidad en nuestra población para poder tener un panorama de la evolución y pronóstico de la enfermedad y de esta manera valorar las posibles líneas de tratamiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores predictores de cronicidad en niños con trombocitopenia inmune?

JUSTIFICACION

La trombocitopenia primaria idiopática es una de las enfermedades hematológicas más comunes en la infancia, caracterizada por cuenta plaquetaria baja, petequias y sangrados en mucosas, se presenta con mayor frecuencia entre los 2 y 8 años de edad, predominando al final del invierno y al inicio de la primavera; es un proceso el cual se autolimita en la mayoría de los casos, teniendo una recuperación completa en los 6 meses siguientes al momento del diagnóstico, sin embargo en 20-30% de los casos la trombocitopenia persiste más de un año y se convierte en crónica. Este tipo de presentación no tiene el curso benigno ni autolimitado característico de la trombocitopenia inmune que se presenta frecuentemente en pediatría, si no por el contrario los pacientes acuden a urgencias con regularidad, sangran con mayor frecuencia y muchos no responden bien a los tratamientos indicados generando mayor morbimortalidad en los pacientes y costos para el Hospital, es por esto que sería de importancia identificar los factores relacionados a cronicidad en la población pediátrica de nuestro hospital ya que en México esta patología se encuentra subdiagnosticada y no tenemos reportes de la incidencia real en nuestro medio.

OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores predictores de cronicidad en niños con trombocitopenia inmune.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Realizar un censo de pacientes con trombocitopenia crónica atendidos en el Hospital Infantil de México en el periodo de 01 de marzo del 2007 al 31 de Agosto del 2013.

Analizar las características clínicas y de laboratorio de los niños al momento del diagnóstico que evolucionaron a trombocitopenia inmune crónica en el HIMFG.

Analizar si existe alguna característica que les confiere algún riesgo mayor de cronicidad en estos pacientes.

Valorar cuál fue la respuesta que tuvieron al tratamiento al cabo de un año y que tipo de medicamentos se utilizaron.

HIPOTESIS

Los pacientes que tengan mayor de 10 años tendrán mayor riesgo de evolucionar hacia una presentación crónica y de éstos las adolescentes mayores de 10 años.

Los pacientes que presenten al diagnóstico cifras mayores de 20,000/L plaquetas, tendrán mayor probabilidad de presentar una trombocitopenia primaria crónica.

Los pacientes que hayan recibido tratamientos previos no adecuados tendrán mayor probabilidad de presentar una trombocitopenia primaria crónica.

METODOLOGIA

El estudio se realizó en el Departamento de Hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez; que es una Institución de tercer nivel de atención dependiente de Secretaria de Salud.

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

POBLACION

Pacientes pediátricos, hombres y mujeres de 1 a 18 años de edad, con el diagnóstico de trombocitopenia inmune, atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 01 Marzo del 2007 al 31 de Agosto del 2013.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

⊙ CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes pediátricos, hombres y mujeres de 1 a 18 años de edad, con el diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria.
- Expedientes clínicos completos para los fines del estudio.

⊙ CRITERIOS DE EXLUSION

- Pacientes con el diagnóstico de trombocitopenia inmune secundaria o de tipo no inmunológico

⊙ CRITERIOS DE ELIMINACION

- Expedientes de pacientes que no estén completos para recabar los datos, o que hayan abandonado seguimiento antes del año a partir del diagnóstico

MUESTREO

- ⦿ Los datos se obtendrán a través de una hoja de recolección de información
- ⦿ Se realizara un análisis estadístico mediante el software SPSS versión 16.
- ⦿ Se realizara un contraste de independencia de variables aleatorias cualitativas con la prueba de la χ_2

TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra se obtuvo mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaron todos los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de trombocitopenia inmune, atendidos en el Departamento de Hematología en el periodo de 01 Marzo del 2007 al 31 de Agosto del 2013 y que cumplieron con los criterios de selección. Se registraron los datos pertinentes en una hoja de captura de datos diseñada para este fin (ver anexos).

ASPECTOS ÉTICOS

En función que este es un estudio retrospectivo con base a la revisión de expedientes clínicos, se considera una investigación sin riesgo, motivo por el cual no fue necesario pedir el asentimiento y consentimiento informado de participación de los pacientes ni sus padres.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS versión 16) como se describe a continuación:

- a) Se determinó la distribución de cada una de las variables del estudio.
- b) Se obtuvo una estadística descriptiva para conocer las características de la muestra y de las variables en el estudio por medio de las frecuencias, las proporciones y las medianas cuando fue pertinente.
- c) Para saber si alguna de las variables era factor de riesgo para la cronicidad de la TI, se usó la X^2 y los riesgos, considerándose estadísticamente significativos cuando la p fuera $\leq .05$.

VARIABLES DE ESTUDIO

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Categorías
Genero	Es el conjunto de características sociales, culturales, políticas, psicológicas, jurídicas y económicas que la sociedad asigna a las personas de forma diferenciada como propias de hombres y mujeres	Genero del paciente	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Edad registrada en expediente al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal	<10 años >10 años
Cifra de plaquetas al diagnóstico	Cantidad de plaquetas en sangre periférica, determinada por biometría hemática	Numero de plaquetas al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal	<20,000 >20,000
Infecciones virales	Enfermedades infecciosas generados por virus	Si presento datos clínicos de infección viral de 4 a 6 semanas antes del	Cualitativa nominal	NO SI

		diagnóstico.		
Aplicación de vacunas	Preparado de antígenos que una vez dentro del organismo provoca la producción de anticuerpos y con ello una respuesta de defensa ante microorganismos patógenos	Aplicación de vacunas 6 semanas antes del inicio de síntomas	Cualitativa nominal	NO SI
Síntomas de hemorragia	La hemorragia es la salida de la sangre desde el sistema cardiovascular, provocada por la ruptura de vasos sanguíneos como venas, arterias y capilares.	Datos de sangrado al diagnóstico a nivel de Piel, mucosa o sin datos de sangrado	Cualitativa nominal	Sin datos de sangrado Piel Mucosa
Tratamiento aplicado al paciente	Medicamento recibido al inicio del tratamiento con la finalidad de incrementar cifra de plaquetas.	Tratamiento recibido al diagnóstico	Cualitativa nominal	Ninguno Esteroides Inmunoglobulina
Cifra de plaquetas después del	Cantidad de plaquetas en sangre periférica,	Numero de plaquetas después de un	Cualitativa nominal	>100,000

tratamiento	determinada por biometría hemática	año del tratamiento		
--------------------	---------------------------------------	------------------------	--	--

RESULTADOS

Características generales.

El número total de pacientes con diagnóstico de trombocitopenia primaria inmune fue de 252 se excluyeron 10 pacientes que perdieron seguimiento y 5 expedientes no se encontraron. Las características se exponen en la tabla 1.

Evolución clínica de los pacientes diagnosticados de trombocitopenia inmune crónica

De manera global se revisaron los expedientes de 252 pacientes, 131 pacientes (52.0%) fueron hombres, 121 (48.0%) fueron mujeres, la edad que predominio fueron los mayores de 10 años con un total de 172 pacientes (68.3%). Se observó que 167 pacientes (66.3%) presentaron una cifra mayor de 20,000/l al momento del diagnóstico, y solo 74 pacientes (29.4%) tuvieron una infección de vías respiratorias superiores 6 meses antes del diagnóstico de trombocitopenia inmune, y 3 pacientes (1.2%) tuvieron como antecedente la aplicación de vacunas 6 meses antes del diagnóstico, la mayoría de los pacientes presentaron datos de sangrado mucocutaneo (epistaxis, equimosis, sangrado de tubo digestivo) y solo 4 pacientes (1.6%) no presentaron datos de sangrado. También se encontró que 89 pacientes (35.3%) recibieron tratamiento previo al ingreso a esta Institución. De los pacientes que recibieron tratamiento al diagnóstico 129 (51.2%) no mostraron respuesta a los 21 días del tratamiento, y 198 pacientes (78.6%) continuaron con cifra de plaquetas menor de 100,000/l al año del diagnóstico; 63 pacientes (25.0%) recibieron tratamiento de segunda línea. A 193 de todos los pacientes se les realizó aspirado de medula ósea. (Tabla 1).

Factores pronósticos en la trombocitopenia primaria inmune crónica.

Para estudiar los factores que pueden influir en la evolución de esta enfermedad se analizaron distintas variables que podrían estar relacionadas con la evolución de la enfermedad como el sexo, la edad, el número de plaquetas en el momento del diagnóstico y datos de sangrado al momento de diagnóstico

De los 252 expedientes revisados, se observó que las variables de estudio que más significancia estadística presentaron fueron los pacientes que presentaron una edad mayor de 10 años y la cifra de plaquetas mayor a 20,000. Los pacientes que presentaron una edad mayor a 10 años fueron 172 pacientes (68.3%), de éstos tuvieron casi 5 veces más riesgo de cronicidad. ($p=.001$, $R.5.97$ IC^{95%} 3.34-10.67). Los pacientes que presentaron cifra de plaquetas mayor a 20,000 al momento del diagnóstico fueron 167 (66.3%), de éstos con un riesgo de 13.5 veces más de presentar cronicidad. ($p=.001$, $R.14.51$, IC^{95%} 6.895-30.57). Otro factor de riesgo que se observó en este estudio fue que los pacientes que no respondían a los 21 días de tratamiento presentaron mayor riesgo de cronicidad, los pacientes con falta de respuesta al tratamiento a los 21 días fueron 123 pacientes (48.8%) ($p=.001$, $R.3.11$, IC^{95%} 1.80-5.39). Los pacientes que recibieron tratamientos previos al ingreso a esta Institución no mostraron mayor riesgo de cronicidad. Los resultados se pueden observar en la tabla 2.

TABLA 1. RESULTADOS GENERALES DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO

CARACTERISTICAS	TOTAL n=252 (%)
EDAD	
Menor de 10 años	80 (31.7)
Mayor de 10 años	172 (68.3)
SEXO	
HOMBRE	131 (52.0)
MUJER	121 (48.0)
CANTIDAD DE PLAQUETAS AL DIAGNOSTICO	
<20,000	85 (33.7)
>20,000	167 (66.3)
CANTIDAD DE PLAQUETAS A LOS 21 DIAS DE TRATAMIENTO	
<20,000	129(51.2)
>20,000	123(48.8)
CANTIDAD DE PLAQUETAS AL AÑO DE TRATAMIENTO	
<100,000	198(78.6)
>100,000	54(21.4)
HISTORIA POSITIVA DE INFECCION Y VACUNAS 6 MESES ANTES DEL DIAGNOSTICO	
IVRS	74(29.4)
SINTOMAS POSITIVOS DE HEMORRAGIA	
PIEL	248(98.4)
EPISTAXIS	158 (62.7)
TRATAMIENTO PREVIO AL INGRESO	
SI	89 (35.3)
TRATAMIENTO	
ESTEROIDE	251(99.6)
INMUNOGLUBULINA	24(9.5)
ASPIRADO DE MEDULA OSEA	
SI	193 (76.6)

TABLA 2. VARIABLES DE ESTUDIO CON SIGNIFICANCIA ESTADISTICA

CARACTERISTICAS	TOTAL (n=252) %	X ²	p*	RIESGO	IC ^{95%}
Edad					
Menor de 10 años	80 (31.7)				
Mayor de 10 años	172 (68.3)	32.712	.001	5.971	3.341 - 10.673
Sexo					
Hombre	131 (52.0)				
Mujer	121 (48.0)				
Plaquetas al diagnóstico					
<20,000	85 (33.7)				
>20,000	167 (66.3)	64.775	.001	14.519	6.895-30.577
Plaquetas a los 21 días de tratamiento					
<20,000	129 (51.2)	17.096	.001	3.115	1.800 – 5.391
>20,000	123 (48.8)				
Historia positiva de infección y vacunas a 6 meses antes del diagnóstico					
GEPI	6 (2.4)	.000	.983		
IVRS	74 (29.4)	19.62	.001	3.944	2.101-7.404
Vacunas	3 (1.2)	.825	.662		
SINTOMAS POSITIVOS DE HEMORRAGIA					
EPISTAXIS, STB.	158(37.30)	7.9	.456	0.5	0.31-0.74
Tratamiento previo al ingreso		2.816	.093		
Si	89 (35.3)	6.721	0.10	.394	.191-.809

DISCUSIÓN

Los factores predictivos de cronicidad en niños han sido bien estudiados y predecir en el momento del diagnóstico inicial qué niños progresaran a TI crónica es difícil. Los datos clínicos y de laboratorio que se han asociado a un mayor riesgo de desarrollo de TI crónica son la edad mayor o igual a 10 años y recuento plaquetario elevado ($>20,000/l$) en el momento agudo de la enfermedad. Para otros autores, el sexo femenino también está asociado a mayor riesgo de cronicidad, así como la historia previa de sintomatología vírica y un volumen plaquetario pequeño en el momento de presentación inicial de la enfermedad ^(14,15).

Sin embargo hay, otros estudios, como el de Lowe et al ⁽¹²⁾ en que algunos de los factores epidemiológicos de los anteriormente mencionados, como son el sexo o la edad de los pacientes, no tendrían importancia en cuanto a la evolución de la TI recién diagnosticada.

Por lo tanto, no existe unanimidad entre los diferentes autores sobre cuáles pueden ser las características capaces de predecir qué niños evolucionaran con más probabilidad a TI crónica.

En marzo del 2008 el Instituto de investigación y el departamento de pediatría de Denver evaluaron 259 niños que fueron diagnosticados con trombocitopenia idiopática entre el periodo de 1991 a 2000, 197 (76%) fueron de presentación aguda, 60 (23%) fue de presentación crónica y 2 (1%) no se determinó, los casos agudos tuvieron una remisión en un periodo de 22 días, los pacientes con enfermedad crónica fueron mayores de 8 años, presentaron sangrado de mucosas menos frecuente, sin la presencia de enfermedad aguda antes del diagnóstico, y con una cuenta plaquetaria \geq de $20,000/\mu l$ que en los niños con trombocitopenia inmune aguda. En particular los niños que presentaron al momento del diagnóstico, edad mayor de 10 años y cuenta plaquetaria $\geq 20,000 \mu/l$ tuvieron 5 veces más riesgo de presentar enfermedad crónica comparado con los niños que presentaron la enfermedad antes de los 2 años de edad y con plaquetas $\leq 20,000 \mu/l$. ⁽¹⁷⁾.

Los resultados que obtuve de este estudio fueron similares con algunos resultados que se han reportado en la literatura; el estudio se realizó con la revisión de expedientes de 252 pacientes los cuales fueron diagnosticados con TI crónica, de los cuales 131 (52.0%) fueron hombres, y 121 (48%) fueron mujeres sin representar una significancia estadística; 167 (66.3%) presentaron cifras de plaquetas $>20,000$ al momento del diagnóstico, lo que confiere un riesgo de 13 veces más que los niños que presentaron cifra de plaquetas $<20,000$ al momento del

diagnóstico. De los pacientes que presentaron cifras menores de 100,000 al año del diagnóstico de la trombocitopenia primaria crónica se observó que un 62.7% presento datos de sangrado a nivel mucocutaneo (equimosis, petequias, sangrado de tubo digestivo) en comparación con los que presentaron cifras mayores de 100,000 al año de diagnóstico, lo cual demuestra que los niños que presentan datos de sangrado mucocutaneo grave tienen mayor riesgo de presentar cronicidad de la enfermedad.

En este estudio no se encontró relación con la cronicidad y con la aplicación de vacunas o la presencia de infecciones seis meses antes del diagnóstico.

En este estudio también se observó que los pacientes que no presentaron respuesta al tratamiento a los 21 días tienen mayor riesgo de cronicidad.

Los pacientes que recibieron tratamiento previo al diagnóstico fueron 89 (35.3%), los pacientes con tratamiento previo al ingreso a esta institución no mostro mayor riesgo de cronicidad.

El determinar con exactitud todos los factores predictores de cronicidad y la evolución de los pacientes con trombocitopenia primaria crónica es difícil en este estudio se pudo determinar que los niños que fueron diagnosticados después de los 10 años y con cifra de plaquetas al diagnóstico $>20,000$ fueron los factores de riesgo con mayor importancia para presentar cronicidad de la enfermedad.

CONCLUSIÓN.

El porcentaje de pacientes que llegan a presentar una forma crónica de la enfermedad es de un 20 a 30%, en este estudio el porcentaje de pacientes que se evaluaron con diagnóstico de trombocitopenia primaria inmune crónica fue de 78.6%, pero teniendo en cuenta que este porcentaje puede no ser real ya que como sesgo se presenta el hecho de que fue un estudio retrospectivo y durante los 5 años hubo pacientes que se dieron de alta.

El tratamiento de la Tlc es un reto, ya que no todos los pacientes presentan una remisión completa de la enfermedad y el punto más importante del tratamiento es mantener una cifra de plaquetas óptimas para mantener una adecuada hemostasia, evitar la presencia de sangrados graves.

En este estudio se observó algunas similitudes con la literatura, los pacientes mayores de 10 años de edad que presentan el primer cuadro de trombocitopenia primaria inmune tienen mayor riesgo de presentar una forma crónica al igual que los que presentan una cifra de plaquetas > de 20,000 al momento del diagnóstico.

El poder determinar ciertas características que orienten a determinar que pacientes desarrollaran una trombocitopenia primaria crónica es de mucha importancia porque se puede de alguna manera tener un panorama de la evolución del paciente y de esta manera poder plantear al paciente y familiares las diferentes líneas de tratamiento valorando su riesgo-beneficio.

Es difícil aun poder determinar con exactitud qué factores predispone a la cronicidad ya que no todos los pacientes presentan las mismas características pero en un futuro sería bueno continuar con el estudio ampliando el tamaño de la muestra, realizar un estudio comparativo con los pacientes que presentan una forma aguda de la enfermedad vs la presentación crónica, al igual que la evolución de los pacientes tratados con las diferentes líneas de tratamiento realizando un estudio prospectivo para que no se tuviera sesgo en la información obtenida de los expedientes archivados.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDAD	SEPT.	NOV.	FEBRERO	MARZO	ABRIL	JUNIO
ELABORACION DE PROTOCOLO	X					
REGISTRO DE PROTOCOLO ANTE EL COMITÉ DE INVESTIGACION		X				
COLECCIÓN DE INFORMACION			X			
CAPTURA DE DATOS				X		
ANALISIS DE DATOS					X	
INTERPRETACION DE RESULTADOS					X	
FORMULACION DE REPORTE						X
REDACCION DE TESIS						X

BIBLIOGRAFIA.

1. Glanz J, France E, Xu Stan, Hayes T, Hambidge S. A population-Based multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatrics* 2008; 121;(6) e506-e512.
2. Provan D, Stasi R, Newland A, Blanchette V, Bolton-Maggs P, Bussel J, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia.
3. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg, L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidencia-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117 (16): 4190-207.
4. Sanz MA, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarquel I, et al. *Medicina Clínica* 2012
5. Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, Gernsheimer T, Adamson JW, Slichter SJ, Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increase platelet clearance. *The Journal of Clinical Investigation* 1987; 80(1):33-40.
6. Kuter D, Begley C. Recombinant human Thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. *Blood* 2002; 100 (10):3457-69.
7. Tótl LJ, Arnold D. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. *British Journal of Haematology* 2010; 152 (1):52-60.
8. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N. Eng J Med.* 2002; 346(13):995-1008.
9. Kubota M, Adachi S, Usami I, Okada M, Shiota m, Taniguchi Y, Hamahata K, et al. Characterization of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Japanese children: a retrospective multi-center study. *Int J Hematol* 2010;(91); 252-257
10. Coopamah MD, Garvey MB, Freedman J. Cellular immune mechanisms in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematology* 2005; 81; 106-112.
11. Calleja Gero M.L, Sevilla J, Madero L. ¿Cuál es el pronóstico de la trombocitopenia inmunitaria crónica? *An Pediatr (Barc)* 2011; 74(5):317-323.

12. Lowe EJ, Buchanan GR, Idiopathic thrombocytopenic purpura diagnosed during the second decade of life. *J Pediatr.*2002;(8):141-253.
13. Kühne T. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: controversien and solutions. *Pediatr Blood cáncer.* 2006; 47(5):650-652.
14. ElAlfy M, Farid S, Maksoud AA. Predictors of chronic Idiopathic trombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 210;(54):959-962
15. Rodehiero F, Firts line therapy for ITP. *Eur. J Haematol. Suppl.* 2008;(69):19-26.
16. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Sulberg L, The American society of hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia 2011;117;4190-4207
17. Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, et al. Analysis of regulatory T cells changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell – depleting therapy with rituximab. *Bloom* 2008;112(4):1147-50.
18. Simple JW, Miles Y, Costribe D, et al. Diferentes in serán citoquina
19. Sutor A. Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia in childhood: retrospective and prospective survet in Germany. *Semin thrombo Haemost.* 2001;(27)253-267.
20. Yu J, Hecks S, Patel V, et al. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients whith chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008; 112 (4):1325-8.
21. Mckenzie CG, Guo L, Freedman J, Semple J, Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *British Journal of Haematology* 2013; 163 (1):10-23.
22. Geddis AE, Baldvini CL. Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children. *Cuir Opin hematology.* 2007(14):520-525.
23. Belletrutti M, Ali K, Barnard D, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: a survey of the Canadian experience. *J Pediatr haematol Oncol.* 2007 ;(29):95-100.
24. Bolton-Maggs Ph. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch dis Chid* 200 ;(83):220-222.

Limitaciones del estudio.

Este estudio se realizó con la revisión de expedientes clínicos de pacientes pediátricos, hombres y mujeres de 1 a 18 años de edad, con el diagnóstico de trombocitopenia inmune, atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 01 Marzo del 2007 al 31 de Agosto del 2013. Encontrando como limitantes en este estudio el hecho de que fue realizado de manera retrospectiva y con base a la revisión de expedientes y de alguna manera no se puede estar seguro de los datos porque se obtuvieron, así como otra limitante es que en este estudio no se comparó las características demográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de trombocitopenia aguda y crónica.

ANEXOS**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

NOMBRE:

REGISTRO:

EDAD AL DIAGNOSTICO:

SEXO:

CANTIDAD DE PLAQUETAS AL DIAGNOSTICO	A LOS 21 DIAS DEL DX	AL AÑO DEL DX
Historia positiva de enfermedad infecciosa	GEPI	IVRS
Aplicación de vacunas 6 semanas antes del diagnostico	CUAL?	
SINTOMAS DE HEMORRAGIA POSITIVA	SI	NO
EQUIMOSIS		
PETEQUIAS		
PURPURA HUMEDA		
SANGRADO ACTIVO:	SI	NO
GINGIVORRAGIA		
EPISTAXIS		
SISTEMA NERVIOSO		
TRATAMIENTO PREVIO AL INGRESO AL HIM	SI	NO
TRATAMIENTO AL DIAGNOSTICO EN HIM	SI	NO
CUAL?		
ESTEROIDE		
INMUNOGLUBLINA		
ESTEROIDE+INMUNOGLOBULINA		
OTRO		
NINGUNO		
SE REALIZO ASPIRADO DE MEDULA OSEA AL DX	SI	NO

