



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS-BIOQUÍMICAS Y EVOLUCIÓN
DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA EN
PACIENTES DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN:

HEMATOLOGÍA PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. SANDRA ITZEL GALLARDO MÁRQUEZ

TUTOR:

DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA



CIUDAD DE MÉXICO

2017



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.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS-BIOQUÍMICAS Y EVOLUCIÓN DE
LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA EN PACIENTES DEL
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA



DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN
HEMATOLOGIA PEDIATRICA



DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA
TUTOR DE TESIS

| ÍNDICE | PÁGINAS |
|--------------------------------------|----------------|
| Portada..... | 1 |
| Índice..... | 3 |
| Marco teórico..... | 4-13 |
| Planteamiento del problema..... | 13 |
| Justificación..... | 14 |
| Pregunta de investigación..... | 14 |
| Objetivos..... | 14 |
| Material y métodos..... | 14 |
| Criterios..... | 15 |
| Variables..... | 16 |
| Descripción general del estudio..... | 17 |
| Análisis estadístico..... | 18 |
| Recursos..... | 18 |
| Financiamiento..... | 18 |
| Ética..... | 19 |
| Resultados..... | 19 |
| Discusión..... | 20 |
| Conclusiones..... | 21 |
| Bibliografía..... | 21-26 |

MARCO TEÓRICO

Introducción.

La trombocitopenia inmune (TI) es un desorden autoinmune adquirido caracterizado por conteo bajo de plaquetas en la circulación (menor de $100 \times 10^9/L$) que puede ocurrir en ausencia (TI primaria) o presencia (TI secundaria) de cualquier enfermedad subyacente [1]. Aproximadamente el 20% de las TI se asocian a otros procesos subyacentes [2].

La incidencia de TI primaria (TIP) es de 4 por 100 000 niños al año. [3, 4, 5]. La edad más frecuente de diagnóstico de TIP en la infancia es a 2 a 6 años sin predominio de sexo [6]. Es raro que el sangrado ponga en peligro la vida del niño con TIP [7].

Solo el 20% de los niños persistirá con trombocitopenia al año del diagnóstico, considerándose TIP crónica (TIPc) [8, 9, 10]. Se estima una prevalencia de 4.6 por cada 100 000 niños. Este tipo es más común en niños que fueron diagnosticados después de los 10 años de edad y que presentaron recuento de plaquetas alrededor de $20 \times 10^9/L$. Aunque más del 50% de los pacientes con TIPc presentaran remisión espontánea a los 4 años del diagnóstico, la persistencia de trombocitopenia afecta más a los niños y padres, que a los que presentan TIP de recién diagnóstico [11].

Existen diferentes mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a la trombocitopenia como la destrucción de plaquetas y la deficiente megacariopoyésis [1]. La valoración de la cuenta plaquetaria sirve para ver el estado de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, pero el sangrado es el resultado clínico más importante que evaluar porque tiene impacto directo con la morbilidad, mortalidad, calidad de vida y decisión en el tratamiento [12].

Nomenclatura.

En 2009 en la Conferencia de Consenso de Vicenza, The International Working Group (IWG) recomendó reemplazar “purpura trombocitopenia idiopática” y “purpura trombocitopénica inmune” por “Trombocitopenia inmune” (TI), debido a la importancia de los auto-anticuerpos plaquetarios en la fisiopatología de TIP [13]. Se definió que TIP para su diagnóstico debe presentar cifra de plaquetas menor de $100 \times 10^9/L$, debido a las

siguientes 3 consideraciones: pacientes que presentan plaquetas entre $100-150 \times 10^9/L$ tienen el 6.9% de desarrollar cifra de plaquetas menor de $100 \times 10^9/L$ después de los 10 años de seguimiento; en las etnias no occidentales los valores normales de plaquetas en individuos sanos oscilan entre $100-150 \times 10^9/L$; y la hipótesis de que el valor de corte de $100 \times 10^9/L$ reduciría la preocupación de trombocitopenia leve presentada en el embarazo [9]. Además IWG sugirió una nueva clasificación de TIP: recién diagnóstico (menos de 100×10^9 plaquetas/L por menos de 3 meses), persistente (menos de 100×10^9 plaquetas/L durante 3 a 12 meses) o crónica (menos de 100×10^9 plaquetas/L por más de 12 meses) [13].

Dependencia de corticoesteroides es definida como la necesidad de mantener o repetir la administración de corticoesteroides para mantener la cifra de plaquetas por arriba de $30 \times 10^9/L$ para evitar sangrado.

TIP grave es reservada para pacientes que presentan sangrado clínicamente relevante para iniciar tratamiento o por la aparición de nuevos síntomas de sangrado que requieren intervenciones adicionales como aumento a la dosis del fármaco.

TIP refractaria es definida como la presencia de TIP grave después de esplenectomía. Pacientes no- esplenectomizados son definidos como respondedores y no respondedores a varias terapias con fármacos, pero no son considerados como refractarios.

The American Society of Hematology (ASH) considera que los niños que fracasan a esplenectomía y presentan TIP grave, no se deben clasificar totalmente como refractarios, ya que es probable que respondan al menos transitoriamente. La gran mayoría de los niños solo pueden ser clasificados como respondedores o no respondedores a terapias individualizadas [9].

Fisiopatología

En 1951 Harrington descubrió la presencia de un factor anti-plaquetario en el plasma de los pacientes con TIP [14]. Después de infundir éste plasma a voluntarios, observo el rápido descenso del conteo plaquetario. Años más tarde, este factor anti-plaquetario fue

definido como inmunoglobulina G (IgG), dirigida contra glicoproteínas particulares IIb/IIIa y Ib/IX. Estos auto-anticuerpos se pueden unir a las plaquetas, causando su destrucción por fagocitosis o posiblemente por activación del complemento y lisis. Sin embargo, estos auto-anticuerpos son documentados solo en el 75% de los pacientes con TIP. Otros mecanismos fisiopatológicos, como células T mediadas por citotoxicidad, podría estar involucrado en la destrucción de las plaquetas [15, 16]. Un detonador, posiblemente sea una infección o toxina que lleva a la formación de complejos inmune-anticuerpo que atacan a las plaquetas. Éstas recubiertas de anticuerpos se unen a las células presentadoras de antígenos (macrófagos y células dendríticas) a través de receptores Fc de baja afinidad, se internalizan y degradan; esto genera que las células presentadoras de antígeno se activen exponiendo nuevos péptidos en su superficie y facilitando la proliferación de antígenos específicos plaquetarios, CD4+, clones de células T. Estos clones de células T conducen la producción de auto-anticuerpos específicos para antígenos de las plaquetas [17, 18, 19].

Diagnóstico.

Recordemos que TIP es un diagnóstico de exclusión. La historia clínica y exploración física completa normal, excepto por manifestaciones de sangrado eventual, son la herramienta clave para sospechar en TIP. La cuenta completa de sangre y examen de sangre periférica son suficientes para dar soporte a la sospecha clínica [7].

- Historia clínica.

Son pacientes normalmente jóvenes en buen estado de salud. En un estudio de Kühn, et al, de 2540 pacientes pediátricos, el 70% tuvo edad de presentación entre 1 a 10 años, 10% fueron menores de 1 año y el 20% restante entre 10 y 16 años [3]. Los síntomas se presentan de forma abrupta, los más comunes incluyen petequias y equimosis [20]. Los pacientes con TIP con plaquetas menores de $10 \times 10^9/L$ presentan hemorragia grave [21,22]. Epistaxis y sangrado de la mucosa oral se presentan en el 25% de los pacientes. Hematuria, hematemesis, hematoquesia o melena ocurre en menos del 10% de los pacientes. [1,23].

El Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS) encontró que el 3% de los pacientes, presentan sangrado severo; y los pacientes con sangrado moderado, leve o sin sangrado con plaquetas bajas, el 0.6% experimentará un episodio de sangrado severo a los 28 días. Cohortes similares estiman que la incidencia de hemorragia intracraneal (HIC) es de 0.17% [24]. Factores de riesgo asociados a HIC son trauma de cráneo o medicamentos con efectos adversos al funcionamiento de las plaquetas [25]. Síntomas severos son a menudo inversamente correlacionados con conteo de plaquetas menores de $5-10 \times 10^9/L$ [26].

El estudio nórdico sobre TIP mostro que la presencia de morbilidad se asocia en niños con trombocitopenia de más de 3 meses. Los pacientes con cifra de plaquetas menores de $20 \times 10^9/L$ presentaron menores eventos de sangrado y menor duración de la enfermedad. Esto fue pronosticado por el desarrollo de un sistema de puntuación basado en seis características clínicas: inicio abrupto, menores de 10 años de edad, infección previa, recuento de plaquetas menor de $5 \times 10^9/L$, purpura húmeda y sexo masculino. Puntaje alto identifico riesgo bajo en pacientes [27, 28]. En aproximadamente dos tercios de los casos, la presencia de TIP de recién diagnóstico fue precedida de enfermedad infecciosa, principalmente del tracto respiratorio, otros por alguna enfermedad viral (rubeola, varicela, paperas, mononucleosis) o por antecedente de vacunación. El intervalo de desarrollo de TIP entre el proceso infeccioso y la presentación de purpura varia de días a semanas, más frecuentemente de 2 semanas [3, 29]. Hasta ahora la única vacuna que se ha asociado ampliamente a TIP es la triple viral (rubeola, sarampión y parotiditis). TIP ocurre aproximadamente 6 semanas después de la vacunación. Normalmente presentan sangrado moderado como hematomas y petequias, la cuenta de plaquetas es mayor de $20 \times 10^9/L$. El 90% presenta curación completa a los 6 meses, solo el 10% presenta enfermedad crónica. Su incidencia es de 2.6 en 100 000 vacunados, aunque no refleja la incidencia real ya que la mitad de los pacientes sin sangrado no acudirán a recibir atención médica [30].

- Laboratorio.

No existe una prueba estándar de oro. El hallazgo clave de laboratorio es la presencia única de trombocitopenia severa. En más de la mitad de los casos, el conteo de plaquetas es menor de $20 \times 10^9/L$. [31, 32, 33]. En caso de infección por mononucleosis puede haber linfocitosis. Es común encontrar eosinofilia moderada. En el frotis de sangre periférica se pueden observar plaquetas grandes. El examen de la extensión de sangre periférica es esencial para confirmar la trombocitopenia, excluir la pseudotrombocitopenia por ácido etilendiaminotetraacético y otras trombocitopenias asociadas a mielodisplasia, leucemia, anemia megaloblástica, microangiopatía o algunas de origen congénito. En la TIP las plaquetas pueden tener un volumen plaquetario medio ligeramente aumentado, pero la detección de plaquetas excesivamente grandes, agranulares o muy pequeñas debe alertar sobre la existencia de otras enfermedades. El estudio de anticuerpos antiplaquetarios no está indicado [2].

- Aspirado de médula ósea (AMO).

Se observan número normal o aumentado de megacariocitos, la mayoría de estos inmaduros, también pueden estar presentes precursores de eosinófilos [2]. Las guías británicas recomiendan AMO cuando se usan corticoesteroides como tratamiento de primera línea en TIP atípica de recién diagnóstico [34]; y la ASH recomienda AMO en pacientes con clínica y laboratorios atípicos [23].

- Diagnóstico diferencial.

Anemia o neutropenia no son síntomas típicos de TIP. Síntomas constitucionales como pérdida de peso o fiebre inexplicable, se debe pensar en cáncer o lupus eritematoso sistémico. Es inusual la presencia de adenopatías o visceromegalias. Si presenta citopenias, considerar la presencia de síndrome de falla medular o leucemia. La presencia de anemia importante debe sospechar anemia hemolítica autoinmune (síndrome de Evans). El volumen plaquetario usualmente es elevado o normal en la TIP; si es bajo se debe sospechar en otros diagnósticos como síndrome de Wiskott-Aldrich. La cuenta de reticulocitos suele

ser normal. Si se encuentran elevados suele estar asociado con un proceso autoinmune o puede ser secundario a la compensación medular por el sangrado causado por la trombocitopenia. El análisis de la sangre periférica, demuestra menos de 1 plaqueta encontrada en campo de alta resolución. Coombs directo positivo indica la presencia de anemia hemolítica autoinmune, como el síndrome de Evans. Solo los pacientes Rh+ pueden ser tratados con anti-D. El lactato deshidrogenasa y el ácido úrico son normales en la TIP [23].

Existen pocos estudios en niños sobre H. pylori en niños con TIP. En el estudio multicéntrico hecho en Italia por Russo et al, se investigó a población pediátrica con TIPc para aclarar la revelación clínica sobre la erradicación de H. pylori, encontrando que la erradicación exitosa de H. pylori indujo una respuesta en el conteo de plaquetas en el 39.4% (13/33) de los pacientes con TIPc, y la respuesta persistió durante al menos 1 año [35]. La ASH no recomienda prueba de rutina de H. pylori en niños con TIPc. El único ensayo clínico aleatorizado que evaluó el rol de la erradicación de H. pylori mostró que niños con TIP crónica no presentaron elevación de las plaquetas [36].

- Historia natural.

La TIP en la niñez es una enfermedad benigna y autolimitada. Varios estudios han identificado uno o más factores asociados con una duración corta de trombocitopenia: edad menor de 10 años al diagnóstico, inicio abrupto de síntomas (menos de 2 semanas), antecedente de infección viral, cifra de plaquetas extremadamente bajas (menos de $5 \times 10^9/L$) y la presencia de purpura húmeda [37, 38, 39, 40, 41, 42]. También, el sexo masculino [41] y niveles séricos elevados de IgG al diagnóstico [43] se asocian a buen pronóstico.

Tratamiento.

No existe evidencia que el tratamiento en niños con TIP de recién diagnóstico cambie el curso de la enfermedad. Más del 80% de los niños con TIP, la cuenta de plaquetas revertirá a la normalidad al año de presentación. Por lo tanto el tratamiento deberá ser utilizado en pacientes con riesgo de sangrado grave [44].

1. "Watch and wait". Es seguro en pacientes pediátricos que solo presentan manifestaciones cutáneas (petequias y equimosis), con cuidador confiable sin antecedentes de trauma de cráneo ni ingesta de agentes antiplaquetarios. En la práctica muchos hematólogos inician tratamiento cuando las plaquetas son menores de $10 \times 10^9/L$ o entre $10-20 \times 10^9/L$ con sangrado de mucosas o con presencia de sangrado activo. [45, 46].

Los glucocorticoides, la inmunoglobulina intravenosa y la inmunoglobulina anti-D, inhiben la unión plaquetas a los receptores Fc de macrófagos, y bloquean la eliminación de plaquetas recubiertas de anticuerpos. Los glucocorticoides también estabilizan la integridad del endotelio vascular [47].

2. Glucocorticoides. El esquema tradicional para tratar niños con TIP es vía oral con prednisona a dosis de 2 mg/kg/día por 3 a 4 semanas, la cifra de plaquetas normalmente aumenta a más de $100 \times 10^9/L$. Dosis altas de 4 mg/kg/día solo deben usarse por 4 días, en su lugar se puede utilizar dexametasona 20mg/m²sc/día; para lograr punto final a la presencia de clínica significativa (sangrado y conteo de plaquetas menor de $20 \times 10^9/L$). Este enfoque minimiza los efectos adversos de los corticoesteroides a largo plazo (revisión de Beck y colaboradores) [19].
3. Inmunoglobulina intravenosa (IGIV). En 1993 Blanchette y colaboradores realizaron el primer estudio en niños con TIP de recién diagnóstico y conteo de plaquetas menor de $20 \times 10^9/L$, aleatorizaron la administración de IGIV (1 g/kg en dos días), prednisona (4 mg/kg día por 7 días reduciendo y finalizando en el día 21) y vigilancia en los pacientes. El incremento de las plaquetas fue más rápido en los pacientes que recibieron tratamiento, siendo mayor con la administración de IGIV. Imbach y colaboradores observaron que dosis de 0.8 g/kg en una dosis es suficiente para el incremento de plaquetas. Disminuyendo los efectos secundarios de dosis altas (cefalea, fiebre, vomito, neutropenia, anemia hemolítica, meningitis aséptica) [19]. El 30% de los pacientes responde en 24

horas y el resto en 48 horas. Casi todos los pacientes a la semana de tratamiento presentan cifra de plaquetas mayor a $50 \times 10^9/L$.

4. Anti-Rhesus inmunoglobulina (anti-D). Es controversial como tratamiento de primera línea para pacientes pediátricos con TIP debido a que en varios países no está disponible y en Europa no tiene licencia. No debe ser usada en pacientes con hemogloblina menor de 10 g/dl o en pacientes que coexista anemia hemolítica. Debe ser usada en pacientes solo Rh positivos. Es preferida por el riesgo disminuido de infección viral, menos efectos secundarios y menor costo que IGIV. Las desventajas de anti-D Ig son la presencia moderada de anemia hemolítica y coagulación intravascular diseminada. La dosis va de 50 a 75 mcg/kg durante 20 minutos. El 70% de los pacientes que reciben la dosis alta en 24 horas presentan incremento de la cifra de plaquetas a $20 \times 10^9/L$, pueden presentar hemolisis severa por lo cual deben ser observados al menos 8 horas después de la infusión [48].

Los siguientes tratamientos están indicados en caso de fracaso de los tratamientos anteriores en pacientes con clínica hemorrágica activa o factores de riesgo y trombocitopenia persistente o crónica con recuentos menores de $30 \times 10^9/L$. Se recomienda prescribirlos y administrarlos en centros especializados.

5. Rituximab. Es un anticuerpo monoclonal quimérico antígeno CD20 sobre la superficie de linfocitos B normales y malignos. Se dispone de datos limitados sobre las experiencias clínicas de este nuevo agente para la TIP en la infancia, especialmente su eficacia a largo plazo. Se considera tratamiento de segunda y tercer línea en pacientes que no responden a tratamiento de primera línea y en pacientes crónicos. Según Matsubara, et al en su estudio retrospectivo con dosis habitual de 375 mg/m²sc/do por semana por 4 semanas, mostro que la respuesta global de rituximab fue de 50 % y el 34% lograron respuesta completa [49, 50]. No existen ensayos aleatorizados en niños. Pero existen 4 cohortes y 10 reportes de casos que evidencian repuesta general del 60% aproximadamente

en niños con TIP crónica. El 60% de estos niños manteniendo plaquetas por arriba de $50 \times 10^9/L$, al año de tratamiento [51].

Análogos de la trombopoyetina

6. Romiplostim. Es una fusión del fragmento Fc y péptido mimético de trombopoyetina, peso molecular de 442kDa. Se une al receptor de trombopoyetina activa Janus kinasa (JAK), señales traductoras y activadores de transcripción (STAT), y a las vías enzimáticas de la proteína mitogena activada (MAP), enviando una señal de transducción, resultando en el incremento de la producción de plaquetas. Se administra vía intravenosa de 1-10 mcg/kg una vez a la semana y aumenta la cifra de plaquetas hasta $50 \times 10^9/L$ en el 80% de los pacientes [47].
7. Eltrombopag. Es una pequeña molécula (59kDa). Presenta biodisponibilidad oral y es efectiva con una sola dosis de 25-75 mg/día. No se une al receptor de trombopoyetina, si no que atraviesa el receptor para unirse a la región transmembrana. Presenta menos vías de señalización a diferencia de romiplostim, ya que no activa AK1. Sin embargo, puede mantener cifras de plaquetas mayores de $50 \times 10^9/L$ en pacientes crónicos si se usa por más de un año [47]. Existe riesgo infeccioso por depleción prolongada de los linfocitos B y actualmente está bajo vigilancia la posibilidad de leucoencefalopatía multifocal progresiva (comunicada tras su uso en otras enfermedades) [52].
8. Esplenectomía. El 86% de los niños responde y de estos el 70% presenta respuesta continua. Sin embargo los niños presentan riesgo de complicaciones como bacterias encapsuladas o riesgo de sepsis fatal, particularmente en niños menores de 6 años. El uso de vacunas como neumococo, meningococo y hemophilus influenza previo a la cirugía; así como administración de antibióticos profilácticos, reduce pero no elimina las complicaciones [47].

9. Vincristina. Bloquea la fagocitosis de plaquetas por fagocitos mononucleares. En combinación con IGIV o glucocorticoides de vio respuesta en 75% de los pacientes con cifras de al menos $30 \times 10^9/L$ [47].

10. Mofetil micofenolato. Es una prodroga de ácido micofenólico e inhibidor de inosina monofosfato deshidrogenasa y una enzima importante en la síntesis de purinas, especialmente en la proliferación de linfocitos B y T [47].

Respuesta al tratamiento

- Respuesta completa. Recuento plaquetario $>100 \times 10^9/L$ y ausencia de hemorragia.
- Respuesta. Recuento plaquetario $>30 \times 10^9/L$, incremento en más de dos veces la cifra basal y ausencia de hemorragia.
- No respuesta. Recuento plaquetario $<30 \times 10^9/L$ o incremento inferior de dos veces la cifra basal o presencia de síntomas hemorrágicos.
- Pérdida de respuesta. Recuento plaquetario $<100 \times 10^9/L$ o hemorragia o recuento $<30 \times 10^9/L$ o menos de dos veces del valor basal o hemorragia.
- Corticodependencia. Necesidad de dosis repetidas o mantenidas de glucocorticoides para mantener un recuento plaquetario $>30 \times 10^9/L$ y/o evitar hemorragia.
- TIP refractaria. No alcanzar respuesta o pérdida de la respuesta tras esplenectomía con necesidad de tratamiento continuado para disminuir el riesgo de hemorragia [7].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro país no existen estudios que aporten datos sobre qué características clínicas y bioquímicas constantes en pacientes pediátricos con TIP pueden predecir la evolución de la enfermedad, ya sea aguda o crónica. Siendo el Instituto Nacional de Pediatría (INP) un hospital de tercer nivel de referencia nacional, se pueden obtener datos importantes sobre el comportamiento de estos pacientes en el servicio de Hematología.

JUSTIFICACIÓN

TIP es la patología hematológica más frecuente de la edad pediátrica y es un diagnóstico de exclusión, es decir habrá que descartar la presencia de otras enfermedades que ocasionen la trombocitopenia. Es importante conocer las características clínicas y bioquímicas de mayor frecuencia en el paciente pediátrico, para que sirvan de guía, evitando en lo posible diagnósticos erróneos que modifiquen y/o retrasen la confirmación de otros padecimientos hematológicos benignos, malignos, o trombocitopenias secundarias a otras patologías no hematológicas; y que ayuden al médico de primer contacto establecer un diagnóstico oportuno y preciso, y en su caso referir al paciente oportunamente a un servicio especializado para su tratamiento. El aspirado de médula ósea (AMO) para confirmar el diagnóstico se ha convertido en un estudio controversial, ya que una adecuada anamnesis más el análisis cuidadoso de los estudios primarios, puede obviar la necesidad de tomar AMO, que por otra parte, más que confirmar el diagnóstico, ayuda a descartar otras entidades hematológicas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Hay características clínicas y bioquímicas que en forma constante puedan ser identificadas para establecer el diagnóstico y pronosticar la evolución de la TIP en pacientes del servicio de Hematología del INP?

OBJETIVOS

General. Conocer las características clínicas-bioquímicas más frecuentes y evolución de los pacientes con TIP del servicio de Hematología del INP.

Específico. Conocer que características clínicas-bioquímicas pueden ser utilizadas como predictores para clasificar a la TIP al diagnóstico de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de diseño de estudio. Serie de casos transversal, observacional, retrospectivo y descriptivo.

Población objetivo. Expedientes de pacientes de 0 a 17 años 11 meses de edad con diagnóstico de TIP del servicio de Hematología del INP del periodo de agosto de 2016 y febrero de 2017.

Población elegible. Expedientes de pacientes del servicio de Hematología del INP entre 0 a 17 años 11 meses de edad.

Universo de estudio. Todos los pacientes entre 0 a 17 años 11 meses de edad con diagnóstico de TIP registrados en el INP de la Ciudad de México de agosto de 2016 a febrero de 2017.

CRITERIOS

Criterios de inclusión

- Cualquier sexo.
- Pacientes entre 0 a 17 años 11 meses de edad.
- Pacientes con diagnóstico de TIP durante el periodo de agosto de 2016 y febrero de 2017 del servicio de Hematología del INP:
 - Menos de 100,000 plaquetas en sangre periférica.
 - Aspirado de médula ósea al diagnóstico sin células inmaduras y con aumento de megacariocitos.
- Seguimiento con biometría hemática.

Criterios de exclusión.

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes que no sean del INP.
- Pacientes con TIP diagnosticado fuera del periodo de agosto de 2016 y febrero de 2017.

Criterios de eliminación. Pacientes que no cuenten con expediente completo.

VARIABLES

| Variable | Definición | Tipo de variable | Codificación de la Variable |
|--------------------------------|---|--------------------------|------------------------------------|
| Sexo | Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino. | Cualitativa Nominal | Masculino Femenino |
| Edad | Cantidad de años, meses cumplidos a la fecha de estudio. | Cuantitativa Discreta | Meses o años |
| Citometría Hemática | Estudio de laboratorio para la medición de las células de la sangre. | Cuantitativa Continua | Número |
| Plaquetas | Son fragmentos citoplasmáticos derivados de los megacariocitos. Son pequeños, irregulares y carentes de núcleo. Desempeñan un papel fundamental en la hemostasia. | Cuantitativa Continua | Número |
| Aspirado de médula ósea | Procedimiento por el que se extrae una pequeña muestra de médula ósea. | Cuantitativa Continua | Número |
| Megacariocitos | Son células que forman parte del tejido hematopoyético de la médula ósea. | Cuantitativa Continua | Número |
| Epistaxis | Hemorragia con origen en las fosas nasales. | Cualitativa Nominal | Si o no |
| Púrpura húmeda | Hemorragia cutánea. | Cualitativa | Si o no |

| | | | |
|----------------------------|--|------------------------|---------|
| | | Nominal | |
| Púrpura seca | Hemorragia de las mucosas. | Cualitativa Nominal | Si o no |
| Equimosis | Lesión subcutánea caracterizada por depósitos de sangre extravasada debajo de la piel intacta. | Cualitativa Nominal | Si o no |
| Gingivorragia | Hemorragia espontanea que se produce en las encías. | Cualitativa Nominal | Si o no |
| Hemorragia Cerebral | Hemorragia que se produce en el tejido cerebral. | Cualitativa Nominal | Si o no |

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Recolección de datos por medio de la revisión del expediente electrónico y expediente físico en el archivo general del INP.

Se realizará un listado de los expedientes de pacientes que reúnan los criterios de inclusión.

Se realizará la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

Se realizará recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio.

Se creará una base de datos en hoja de cálculo de Excel, donde se transcribió toda la información recolectada para su análisis posterior estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el servicio de Hematología del INP se cuenta con 18 pacientes con TIP en el periodo de agosto de 2016 y febrero de 2017, todos con realización de aspirado de médula ósea.

Se realizara el análisis de las características clínicas-bioquímicas encontradas en los pacientes con TIP para valorar cuales son las más frecuentes y si estas nos pueden predecir la evolución de la enfermedad a los 6 meses de seguimiento.

RECURSOS

- Materiales.
 - Expediente clínico.
 - Hoja de recolección de datos.
- Humanos.
 - Residente de Hematología Pediátrica: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectarán la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
 - Investigadores responsables: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.
 - Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

FINANCIAMIENTO

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrospectivo, no generará gastos adicionales al INP.

ÉTICA

La conducción del estudio así como el informe de sus resultados, acatarán en todo momento los principios éticos de la Declaración de Helsinki y el marco jurídico mexicano, en particular la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud así como la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

No existen consideraciones de bioseguridad al tratarse de una investigación documental. Dado que se trata de una documentación retrospectiva que no afecta directamente la integridad del paciente ni se tratan aspectos relacionados a la conducta, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud la categoriza en su artículo 17 como una investigación sin riesgos y, en virtud de lo estipulado en el artículo 23 del mismo Reglamento, no se requiere de una carta de consentimiento informado.

RESULTADOS

Durante el tiempo de duración del estudio se encontraron 18 pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. Once (61.1%) fueron del sexo femenino y 7 (38.8%) del sexo masculino. La edad más frecuente de presentación fue a los 4 años. Presentaron las siguientes manifestaciones clínicas al ingreso: purpura seca (petequias) 13 (72.2%), equimosis 13 (72.2%), epistaxis 8 (44.4%), púrpura húmeda 7 (38.8%), gingivorragia 2 (11.1%), sangrado de tubo digestivo 1 (5.5%) y hematuria 1 (5.5%). Seis (33.3%) tuvieron antecedentes de infección de vías aéreas superiores, 2 (11.1%) infección gastrointestinal de probable origen viral y 2 (11.1%) antecedente de vacunación (triple viral). El promedio de cifra de plaquetas al ingreso fue de $12 \times 10^9/L$. Los pacientes con antecedente de infección o vacunación presentaron plaquetas menores de $10 \times 10^9/L$. A todos los pacientes se les realizó AMO que resulto con aumento de megacariocitos sin células inmaduras. Solo un paciente se mantuvo en observación sin recibir tratamiento (5.5%), el resto recibió tratamiento de primera línea (94.4%): 10 prednisona (55.5%), 5 metilprednisolona (27.7%) y 2 metilprednisolona más inmunoglobulina Ig intravenosa (11.1%). Doce (66.6%) pacientes tuvieron respuesta

completa, 3 (16.6%) tuvieron solo respuesta, tres (16.6%) con corticodependencia. Dos pacientes requirieron tratamiento de segunda línea (11.1%) para el control de la sintomatología. Cinco paciente evolucionaron a la cronicidad (27.7%). Un paciente de 14 años de edad se asocio a TIP la presencia de Inmunodeficiencia común variable y una paciente de 14 años se detectó Síndrome antifosfolípido primario.

DISCUSIÓN

La TIP en nuestro servicio fue más frecuente en el sexo femenino 61.1% con una edad promedio de presentación de 5.7 años. De acuerdo a las estadísticas internacionales por Klaassen, Blanchette, et al, la edad es similar, pero en el sexo diferimos, probablemente por la poca cantidad de pacientes estudiados en nuestra muestra. Las características más frecuentes fueron petequias y equimosis como lo reportado en la literatura internacional [1, 2, 3, 7]. No se reportaron manifestaciones clínicas severas que comprometieran la vida de algún paciente como hemorragia intracraneal. El 44.4% de los pacientes tuvo antecedente de infección viral y el 11.1% antecedente de vacunación (triple viral); todos ellos con cifras menores de $10 \times 10^9/L$. Lo encontrado concuerda con el estudio nórdico sobre TIP que mostró que los pacientes con cifra de plaquetas menores de $20 \times 10^9/L$ presentaron menores eventos de sangrado y menor duración de la enfermedad. Esto fue pronosticado por el desarrollo de un sistema de puntuación basado en seis características clínicas: inicio abrupto, menores de 10 años de edad, infección previa, recuento de plaquetas menor de $5 \times 10^9/L$, purpura húmeda y sexo masculino [27, 28]. En aproximadamente dos tercios de los casos, la presencia de TIP de recién diagnóstico fue precedida de enfermedad infecciosa, principalmente del tracto respiratorio, otros por alguna enfermedad viral (rubeola, varicela, paperas, mononucleosis) o por antecedente de vacunación. El AMO en los pacientes presentó características similares reportadas en la literatura sin arrojar más datos sobre la enfermedad [2]. El tratamiento de elección fue de primera línea (esteroides), el 83.3% presentaron respuesta. El 27.7% evoluciono a la cronicidad siendo más elevado que lo reportado en la literatura [8, 9, 10].

CONCLUSIONES

Los pacientes con TIP del servicio de Hematología en este INP presentaron características clínicas y bioquímicas similares a los consensos internacionales. Estas características ya han sido ampliamente estudiadas por lo cual es necesario buscarlas intencionadamente en cada paciente con sospecha de TIP, ya que de esta manera ahorraremos la toma de estudios innecesarios como el AMO que solo debe ser realizado en pacientes que no presentan antecedentes, clínica o alteraciones en la biometría hemática característicos de TIP. El objetivo de este estudio pequeño es llevarlo a cabo por más años para así generar datos nacionales sobre TIP en población infantil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Veerle Labarque & Chris Van Geet. Clinical practice: immune thrombocytopenia in paediatrics. *Eur J Pediatr* (2014) 173:163–172.
2. Miguel Ángel Sanz a, Vicente Vicente García, et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clin (Barc)*. 2012; 138 (6):261.e1–261.e17
3. Kühne T, Buchanan GR, et al. (2003). A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 14:605–608.
4. Terrell DR, Beebe LA, et al. (2010) The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* 85:174–180.
5. Yong M, Schoonen WM, et al. (2010) Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 149:855–864.
6. Robert J. Klaassen, Victor Blanchette, et al. Quality of Life in Childhood Immune Thrombocytopenia: International Validation of the Kids' ITP Tools. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:95–100.

7. Cindy Neunert, Wendy Lim, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117(16):4190-4207.
8. Medeiros D, Buchanan GR (2000). Idiopathic thrombocytopenic purpura: beyond consensus. *Curr Opin Pediatr* 12:4–9.
9. Giovanna Russo, MD, Vito Miraglia, et al. Effect of Eradication of *Helicobacter pylori* in Children with Chronic Immune Thrombocytopenia: A Prospective, Controlled, Multicenter Study. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56:273–278.
10. Giovanni C. Del Vecchio, Attilio De Santis, et al. Chronic immune thrombocytopenia in childhood *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2014, Vol 25 No 4. Domenico De Mattia, Giovanni Carlo Del Vecchio, et al. Management of Chronic Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: AIEOP Consensus Guidelines. *Acta Haematol* 2010; 123:96–109.
11. C. Neunert, N. Noroozi, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 457–64.
12. Rodeghiero F, Stasi R, et al (2009). Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 113:2386–2393.
13. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV (1951). Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 38:1–10.
14. Olsson B, Andersson PO, Jernås M, et al (2003). T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 9:1123–1124.
15. Carolyn M. Bennett, MD, MScA,*, Michael Tarantino, MD. Chronic Immune Thrombocytopenia in Children: Epidemiology and Clinical Presentation. *Hematol Oncol Clin N Am* 23 (2009) 1223–1238.
16. Yu J, Heck S, Patel V, et al. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008; 112:1325–1328.

17. Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood* 2008; 112:1147– 1150.
18. Victor Blanchette, Paula Bolton-Maggs, et al. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management. *Pediatr Clin N Am* 55 (2008) 393–420.
19. I. Marquez-Alonso, PharmD, V. Escudero-Vilaplana, et al. The treatment for primary immune thrombocytopenia with romiplostim in adult and paediatric patients: use experience at a Spanish university hospital. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2014, 39, 376–382.
20. George B. Segel y Stephen A. Feig. Controversies in the Diagnosis and Management of Childhood Acute Immune Thrombocytopenic Purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:318–324.
21. W. Eberl, R. Dickerhoff. Newly Diagnosed Immune Thrombozytopenia – German Guideline Concerning Initial Diagnosis and Therapy. *Klin Padiatr* 2012; 224: 207–210.
22. John A. D’Orazio, Jessica Neely, et al. ITP in Children: Pathophysiology and Current Treatment Approaches. *J Pediatr Hematol Oncol* _ Volume 35, Number 1, January 2013.
23. Carolyn E. Beck, MD, MSc, FRCPC,*w Katherine M. Boydell, PhD,zy, et al. Shared Decision Making in the Management of Children With Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36:559–565.
24. Drew Provan, Roberto Stasi, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115:168-186.
25. I. Marquez-Alonso, PharmD, V. Escudero-Vilaplana, et al. The treatment for primary immune thrombocytopenia with romiplostim in adult and paediatric patients: use experience at a Spanish university hospital. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2014, 39, 376–382.

26. Pernille Wendtland Edslev, Steen Rosthøj, et al. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *British Journal of Haematology*, 138, 513–516.
27. Katja M. J. Heitink-Pollé, et al. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014; 124(22):3295-3307).
28. Inci Yildiz, Nihal Ozdemir, et al. Initial Management of Childhood Acute Immune Thrombocytopenia: Single-Center Experience of 32 Years. *Pediatric Hematology and Oncology*, Early Online: 1–9, 2015.
29. Valerio Cecinati, Nicola Principi, et al. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 9:5, 1158–1162.
30. Blanchette VS, Carcao M (2003). Childhood acute immune thrombocytopenic purpura: 20 years later. *Semin Thromb Hemost* 29:605–617).
31. Breakey VR, Blanchette VS (2011) Childhood immune thrombocytopenia: a changing therapeutic landscape. *Semin Thromb Hemost* 37:745–755. Tancabelic J, Stout LA, Wetering J (2005) Acute immune thrombocytopenic purpura in children and adolescents in South Dakota 1998-2004. *S D J Med* 58:465–468.
32. Zeller B, Rajantie J, et al. NOPHO ITP (2005) Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr* 94:178–184.
33. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120:574–596.
34. Giovanna Russo, MD, Vito Miraglia, et al. Effect of Eradication of *Helicobacter pylori* in Children With Chronic Immune Thrombocytopenia: A Prospective, Controlled, Multicenter Study. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56:273–278.
35. Treepongkaruna S, Sirachainan N, Kanjanapongkul S, Winaichatsak A, Sirithorn S, Sumritsopak R, Chuansumrit A. Absence of PLT recovery following *Helicobacter pylori* eradication in childhood chronic idiopathic thrombocytopenic

- purpura: A multicenter randomized controlled trial. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 72–77.
36. ElAlfy M, Farid S, Abdel Maksoud A (2010) Predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 54:959–962.
 37. Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG, NOPHO ITP Working Group (2007) A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol* 138:513–516.
 38. Glanz J, France E, Xu S, Hayes T, Hambidge S (2008) A population-based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatrics* 121:e506–e512.
 39. HoWL, Lee CC, Chen CJ, LuMY, Hu FC, Jou ST, Lin DT, Lin KH (2012) Clinical features, prognostic factors, and their relationship with antiplatelet antibodies in children with immune thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 34:6–12.
 40. Revel-Vilk S, Yacobovich J, Frank S, Ben-Ami T, Yechieli M, Shkalim V, Lebel A, Semo-Oz R, Tamary H (2013) Age and duration of bleeding symptoms at diagnosis best predict resolution of childhood immune thrombocytopenia at 3, 6, and 12 months. *J Pediatr*.
 41. Yacobovich J, Revel-Vilk S, Tamary H (2013) Childhood immune thrombocytopenia—who will spontaneously recover? *Semin Hematol* 50:S71–S74.
 42. Kubota M, Usami I, Kobayashi K, Tsutsui T, Matsubara K (2003). Serum immunoglobulin levels at onset: association with the prognosis of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 77:304–307.
 43. George B. Segel y Stephen A. Feig. *Controversies in the Diagnosis and Management of Childhood Acute Immune Thrombocytopenic Purpura*. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53:318–324.
 44. Corinna L. Schultz, MD, MSHP; Nandita Mitra, PhD. Influence of the American Society of Hematology Guidelines on the Management of Newly Diagnosed Childhood Immune Thrombocytopenia. *JAMA Pediatr*. 2014; 168(10):e142214.

45. Emilia Parodi, Paola Giordano, et al. Efficacy of combined intravenous immunoglobulins and steroids in children with primary immune thrombocytopenia and persistent bleeding symptoms. *Blood Transfus* 2014; 12: 340-5.
46. Amy Lee Bredlau, John W. Semple, et al. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Children. *Pediatr Drugs* 2011; 13 (4): 213-223.
47. Muhittin Celik • Ali Bulbul, et al. Comparison of anti-D immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* (2013) 35:228–233.
48. Kousaku Matsubara • Yoshiyuki Takahashi, et al. Long-term follow-up of children with refractory immune thrombocytopenia treated with rituximab. *Int J Hematol* (2014) 99:429–436.
49. Sh. Ansari, T. Rostami, et al. Rituximab Efficacy in the Treatment of Children with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Pediatric Hematology and Oncology*, 31:555–562, 2014.
50. Janna M. Journeycake. Childhood immune thrombocytopenia: role of rituximab, recombinant thrombopoietin, and other new therapeutics. *American Society of Hematology* 2012.
51. Miguel Ángel Sanz a, Vicente Vicente García, et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clin (Barc)*. 2012; 138(6):261.e1–261.e17.