



UNIVERSIDAD AUTONOMA NACIONAL DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**“ UMAE HOSPITAL GENERAL DOCTOR GAUDENCIO GONZÁLEZ
GARZA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”**

PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO PRESENTES EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE

Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA
PEDIATRIA

**PRESENTA
Dr. DIEGO FERNANDO MAZUERA POLANCO**

**DIRECTOR DE TESIS
Dr. OCTAVIO MARTINEZ VILLEGAS
Pediatra Hematólogo**

Facultad de Medicina

Ciudad de México

Septiembre 2018.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMA DE TESIS :



DRA. MARIA TERESA RAMOSCERVANTES.

JEFE DE ENSEÑANZA CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES
DR. OCTAVIO MARTINEZ MP.HM.

DIEGO FERNANDO MAZUERA POLANCO.
RESIDENTE DE PEDIATRIA.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **1302** con número de registro **13 CI 14 039 254** ante
COFEPRIS
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA
JALISCO, JALISCO

FECHA: 24/02/2017

DR. OCTAVIO MARTINEZ VILLEGAS

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO PRESENTES EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2017-1302-22

ATENTAMENTE

DR.(A). MARTHA ORTIZ ARANDA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1302

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

I. RESUMEN.....	5.
II. MARCO TEORICO	7.
III. JUSTIFICACION	15.
IV. OBJETIVO	
V. MATERIAL Y METODOS.....	15.
I. TIPO DE ESTUDIO.....	15.
II. LUGAR DEL ESTUDIO.....	15.
III. PERIODO DEL ESTUDIO.....	15.
IV. POBLACION DEL ESTUDIO.....	15.
V. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION DEL ESTUDIO.....	15.
VI. RESULTADOS	17.
VII. DISCUSIÓN	20.
VIII. CONCLUSIONES	21.
IX. ANEXOS.....	22
X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	26.

I. RESUMEN.

INTRODUCCION

La trombocitopenia inmune es una enfermedad caracterizada por la destrucción acelerada de las plaquetas por un mecanismo mediado inmunológicamente en conjunto con la supresión en la producción plaquetaria, las causas son diversas y van desde infecciones, medicamentos y vacunas, por mencionar algunas. En la edad pediátrica es una enfermedad muy frecuente con un curso benigno y autolimitado en la mayoría de las veces. Sin embargo existe un porcentaje de pacientes que no responderán al tratamiento establecido y su curso será crónico, empleando en estos casos terapias muy costosas y generando gran incertidumbre en los padres sobre su pronóstico.

Existen estudios que describen características clínicas y de laboratorio que son predictores de respuesta al tratamiento, sin embargo en nuestro país no se tiene bien caracterizada la población con trombocitopenia inmune en la edad pediátrica, por lo tanto no es posible establecer factores clínicos y de laboratorio presentes que nos permitan predecir la respuesta al tratamiento y así identificarlos de forma temprana para establecer intervenciones tempranas con el objetivo de prevenir un curso crónico.

Objetivo. Describir las características clínicas y de laboratorio presentes en los pacientes pediátricos con diagnóstico de trombocitopenia inmune.

Material y Métodos. Estudio observacional, longitudinal, prolectivo, analítico y descriptivo. Pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune con edad comprendida entre 1 mes y 15 años 11 meses. El estudio se llevó a cabo en el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional “La Raza” entre marzo del 2017 y julio del 2018 Se registraron las características clínicas y de laboratorio presentes al diagnóstico y durante el seguimiento de todos los pacientes ingresados al protocolo. Se realizó análisis descriptivo para las características clínicas y de laboratorio, las variables cualitativas binomiales analizadas con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher, las cuantitativas sin distribución normal se analizaron con la prueba U de Mann Whitney y Kruskal Wallis. Las diferencias entre el tipo de respuesta al tratamiento se analizaron con la prueba de Long-rank, análisis multivariado para tipo de respuesta con riesgo proporcional de Cox. Se emplearon los programas Excel y SPSS versión 20.

Resultados.

Al realizar análisis multivariado con el tipo de respuesta obtenida posterior al tratamiento de primera línea con la cifra de plaquetas al diagnóstico, infección, vacunas y manifestaciones clínicas no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.985$, $p=0.545$, $p=0.657$ y $p=0.445$). En el análisis univariado con el tipo de tratamiento empleado de primera línea y la respuesta obtenida hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.005$).

De los 17 casos con un seguimiento de 12 meses, cuatro se consideraron crónicos los cuales solo uno tiene cifra de plaquetas menor a 10 mil. En el análisis multivariado con la cifra de plaquetas, manifestaciones clínicas y tratamiento empleado de primera línea con el tipo de respuesta, no hay diferencia estadísticamente significativa ($p=0.944$).

Conclusiones.

- El tipo de tratamiento de primera línea empleado fue la única variable con diferencia estadísticamente significativa respecto a la respuesta obtenida.

Es necesario continuar el seguimiento hasta 12 meses de todos los pacientes y analizar nuevamente las variables.

Palabras Clave. Trombocitopenia inmune, trombocitopenia inmune primaria, trombocitopenia inmune secundaria.

II. MARCO TEÓRICO.

La plaquetas son elementos formes producto de la fragmentación citoplasmática de una célula precursora llamada megacariocito, la cual se encuentra en la médula ósea (MO) [1]. A pesar de su tamaño diminuto de tres micras aproximadamente, ausencia de núcleo y organelos, algunos autores las consideran verdaderas células debido a las diversas funciones que realizan para mantener la homeostasis en varios sistemas dentro de nuestro cuerpo; desde mi punto de vista las considero verdaderas células.

Las plaquetas se encuentran en su mayoría circulando en la sangre muy cercanas al endotelio vascular participando en la hemostasia primaria manteniendo la integridad del mismo y a través de la formación del coágulo primario o plaquetario cuando existe alguna lesión en los vasos sanguíneos controlando así de primera instancia la hemorragia [2]; este coágulo primario es inestable y lábil. En un segundo evento intervienen los factores o proteínas de la coagulación además de las plaquetas para formar el coágulo de fibrina o secundario el cual posee mayor estabilidad y firmeza; a este segundo evento se le llama hemostasia secundaria. Sabemos entonces que para que un paciente no tenga hemorragias debe poseer una adecuada cuenta plaquetaria en sangre periférica, un endotelio vascular íntegro y adecuado nivel de los factores de la coagulación [2]. Con la finalidad de obtener el propósito del trabajo actual, en las siguientes líneas nos referiremos específicamente a la disminución de la cuenta de plaquetas como causa de hemorragia en los niños.

La trombocitopenia durante la infancia puede ser por varios causas (Tabla 1) y es de vital importancia realizar una adecuada historia clínica y exploración física para orientar el diagnóstico; en la edad pediátrica una de las principales causas de trombocitopenia es la trombocitopenia inmune (TI).

Cuadro 1. Principales causas de trombocitopenia durante la infancia [1].

<i>Por destrucción</i>	<i>Por disminución en la producción</i>
Mecanismo inmune	Deficiencias nutricionales
Trombocitopenia inmune (TI)	Falla medular adquirida
Inducida por medicamentos	Infiltración de médula ósea
Lupus eritematoso sistémico	Causas genéticas
Infeción	Síndrome de Wiskott Aldrich
Postransplante	Trombocitopenia amegacariocítica congénita
Mecanismo no inmune	Trombocitopenia con ausencia de radio
Síndrome hemolítico urémico	Síndrome de Bernard Soulier

Púrpura trombótica	trombocitopénica	Enfermedades relacionada con MYH9
Terapias extracorpóreas		Síndrome de Paris Trousseau
Enfermedades cardíacas congénitas o adquiridas		Trombocitopenia ligada a X con diseritropoyesis
Coagulación diseminada	intravascular	Anemia de Fanconi
Síndrome de kasabach merritt		Disqueratosis congénita
Hiperesplenismo		Síndrome de Schwachman-Diamond
Hipotermia		

La TI es una enfermedad caracterizada por la destrucción acelerada de plaquetas por un mecanismo mediado inmunológicamente en conjunto con la supresión en la producción plaquetaria. La etiología de la TI aun no es conocida y su diagnóstico continua siendo por exclusión; la trombocitopenia inmune puede ser aislada ó primaria (TIP), antes conocida como púrpura trombocitopénica idiopática[3]; y cuando se presenta dentro del contexto de otras enfermedades se le conoce como trombocitopenia inmune secundaria (TIS) [4, 5].

En los últimos años se han dilucidado diversos mecanismos de disrregulación inmunológica en la fisiopatología de la TIP y se han adquirido nuevos conocimientos dentro de la patogénesis de la TIS.

El principal mecanismo patogénico dentro de la trombocitopenia inmune no es bien conocido, aproximadamente el 80% se presentan como TIP y el 20% como TIS [5]. La clasificación entre la TIP y la TIS es en ocasiones es indistinta, sin embargo con los conocimientos actuales de la fisiopatología y la patogénesis de las trombocitopenias inmunes se pudieran reclasificar de una u otra forma; sin embargo a pesar de la diferente nomenclatura que se utiliza y los diferentes mecanismos fisiopatológicos y patogénicos que participan en una y otra, existe un mecanismo inmunológico similar subyacente entre ambos tipos[4]. Identificar los factores que precipitan la TI es extremadamente difícil debido a la naturaleza transitoria que desencadena el evento, la dificultad del diagnóstico oportuno durante el curso de la TI y el tiempo prolongado que se requiere para el inicio de la TI, incluso en sujetos en los que se tiene conocimiento que tienen factores de riesgo para el desarrollo de TI, en los que tiene historia familiar de TI o que tienen enfermedades que se asocian a TI, la aparición de la trombocitopenia ocurre con rapidez e incluso entre los periodos de monitoreo, por lo que se cree que es necesaria una disrregulación inmunológica además de la pérdida de la tolerancia hacia las plaquetas [5]; sin embargo el dogma que persiste desde hace ya un largo tiempo y continua siendo el tema central para explicar la fisiopatología de la TI, tiene como base la unión de anticuerpos en los receptores plaquetarios y su consiguiente eliminación al unirse

al receptor Fc de los macrófagos presentes en el bazo e hígado, sin embargo con los avances científicos en los últimos años, numerosos estudios han propuesto cambios en el sistema inmunológico responsables de la fisiopatología de la TI primaria y secundaria (Tabla 2).

Tabla 2. Cambios inmunológicos asociados a TI primaria y secundaria [6, 7].

	Células B	Células T	SER*	Plaquetas
TI primaria	Anticuerpos antiplaquetarios presentes	Predominio de Th1, disminuye Treg, incremento Th17	Elimina plaquetas de la circulación	Disminuye cuenta plaquetaria, disminución de mediadores inmunológicos plaquetarios
TI secundaria	Mimetismo molecular funciona como epítopo	Predominio de Th1, disminuye Treg, incremento Th17	Elimina complejos inmunes plaquetarios	Disminuye cuenta plaquetaria, pueden activar y agregar plaquetas

SER=*Sistema retículo-endotelial*

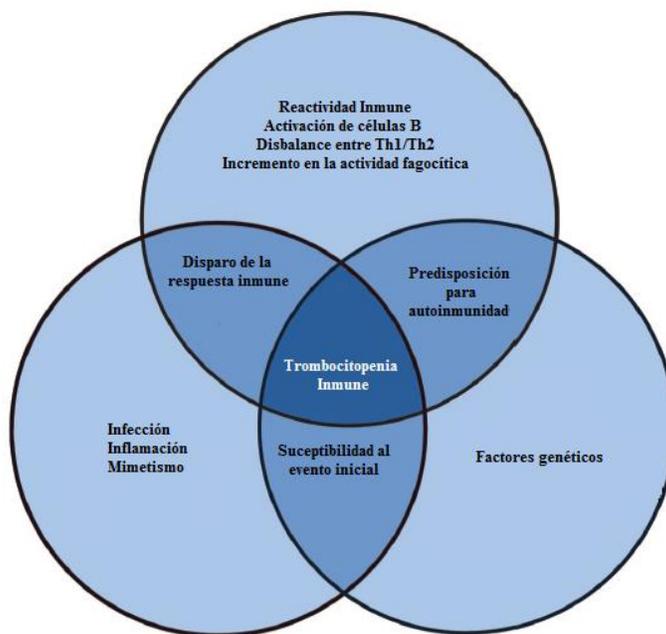
Treg=*Linfocitos T reguladores*

Además de los cambios en el sistema inmunológico comentados previamente, el sistema de complemento participa a través del FcγRs el cual sirve para fijar el complemento en las células favoreciendo así su destrucción [8]. Otra propuesta postula a las plaquetas como células capaces de desarrollar una respuesta inmune [9]; se ha demostrado además la disminución en el nivel de citocinas derivadas de plaquetas (CXCL5, CCL5, EGF, CD40L) y el grado de trombocitopenia. Por otra parte la disminución de estas citocinas provocan la disregulación del balance entre las células Th1/Th2 y además disminuyen la hematopoyesis perpetuando la trombocitopenia [10].

Los nuevos estudios y tecnologías a nivel molecular se han aplicado en el estudio de la TI, esto llevó a la identificación de una variación muy heterogénea en la transcripción de los genes que regulan la expresión de interferones, estas alteraciones se han reportado que están presentes en otras enfermedades autoinmunes, reforzando aún más el fondo inmunológico [11].

Todos los mecanismos fisiopatológicos mencionados previamente que contribuyen en el desarrollo de la TI se pueden representar esquemáticamente a través de un gráfico de círculos que interacción entre sí (Figura 1).

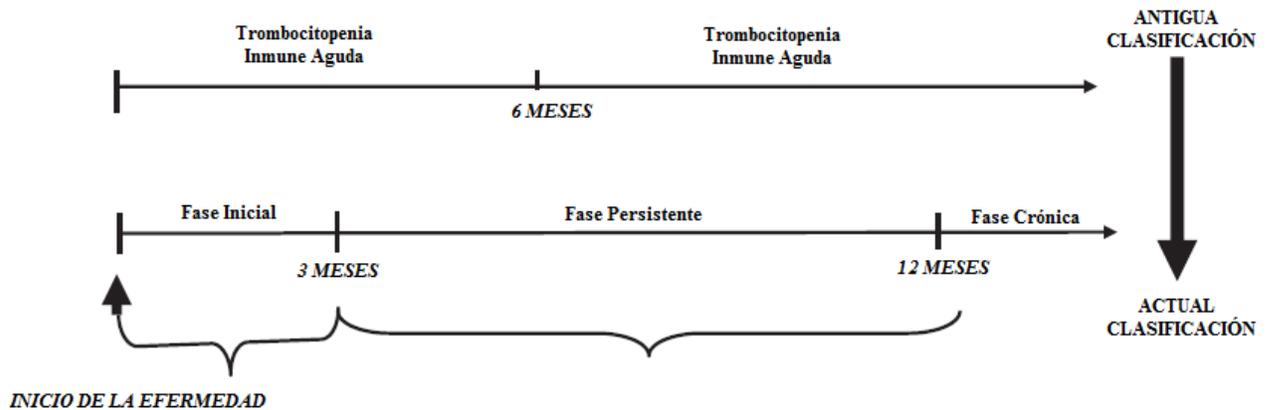
Figura 1. Interrelación entre los factores que contribuyen en el desarrollo de TI [7].



Uno de los mayores conceptos que se ha establecido en los últimos años por el Grupo Internacional de Trabajo (IWG) es en la clasificación de la enfermedad en tres diferentes fases basada en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, dicha clasificación se ilustra en la figura 2 y se muestra su comparación con la clasificación antigua [3].

Figura 2.

Definición actual de las fases de la trombocitopenia inmune[12].



El tratamiento (Figura 3) con excepción de los agonistas de los receptores de la trombopoyetina (rTPO), tienen un efecto inmunomodulador. La primera línea de tratamiento son los corticoesteroides, que se cree tienen influencia global sobre el sistema inmunológico a través de la supresión funcional global de la reactividad de las células T y B, además inducen un patrón de tolerancia en las células T, células dendríticas y las citocinas circulantes [13]. Se ha demostrado que después administrar un curso de cuatro días de altas dosis de dexametasona, disminuye el interferón gama, incrementa la IL-4 e incrementa en los monocitos el receptor FcγRIIb [14]. Dentro del tratamiento de primera línea se encuentran también la inmunoglobulina G humana (IgGh) y la inmunoglobulina anti-D (Ig-aD) [15]. El mecanismo de acción de la IgGh no está bien establecido, pero se cree que regresa a un fenotipo de tolerancia al sistema fagocítico mononuclear modulando el receptor FcγRIIb y posiblemente inhibiendo el daño celular mediado por complemento suprimiendo las células T/B y ejerciendo un efecto anti-idiotipo en los anticuerpos antiplaquetarios funcionales presentes en la circulación [16]. De acuerdo a estas consideraciones, los polimorfismos en el gen que codifica para el FcγR, están asociados con la respuesta que se observa posterior al tratamiento con IgGh [17]. Se ha observado una respuesta similar con la administración de Ig-aD a pacientes RhD positivos que no han sido esplenectomizados además de modular los receptores Fcγ por bloqueo de las células fagocíticas a través de la unión de los anticuerpos anti-Rh unidos a los eritrocitos; además la Ig-aD también modula la inmunidad por mecanismos similares a los propuestos por la IgGh como la actividad anti-idiotipo, modulación del receptor Fc, cambio en el patrón de citocinas y

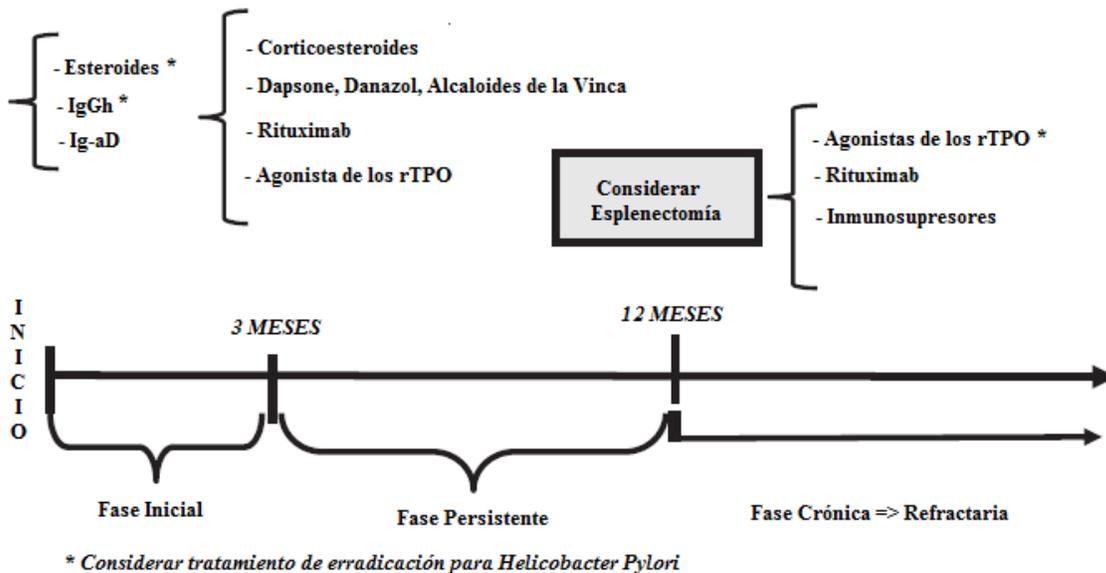
disminución de la fagocitosis [18]. Para ambos medicamentos se ha propuesto que disminuyen el aclaramiento plaquetario a través de un incremento en la producción plaquetaria [19].

Los tratamientos de segunda línea se cree que funcionan en gran medida a través de un efecto inmunomodulador. La esplenectomía no solamente remueve un gran componente retículoendotelial, sirve también para remover una gran cantidad de células con función inmunológicas, particularmente el desarrollo de células B y se asocia con la restauración de una gran diversidad de células T [6].

Un medicamento que se utiliza cuando fallan las terapias de primera y segunda línea como es el caso del anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab), el cual en conjunto con los corticoesteroides producen disminución de la población de los linfocitos B además de incrementar la población de los linfocitos Treg [20].

Otros medicamentos de tercera línea como la azatioprina y vincristina tienen efectos inmunomoduladores. Contrariamente los medicamentos miméticos de la trombopoyetina (TPO), se cree que interactúan directamente con el receptor de la TPO en los megacariocitos estimulando la producción plaquetaria sobre las cuales existe un menor efecto inmunológico, además de ejercer un incremento sobre los linfocitos Treg [21].

Figura 3. Opciones de primera, segunda y tercera línea de tratamiento [12].



Es importante conocer la respuesta a la terapia que se utiliza, de acuerdo al reporte de la IWG se propone la estandarización de criterios clínicos y cuenta plaquetaria obtenida al final de la terapia (Tabla 3).

Tabla 3. Definiciones de respuesta al tratamiento [3].

Respuesta completa (RC)	Cuenta plaquetaria $>100 \times 10^9/L$ en dos mediciones diferentes >7 días en ausencia de hemorragia
Respuesta (R)	Cuenta plaquetaria $\geq 90 \times 10^9/L$ o incremento más de 2 veces respecto a la cuenta basal en dos mediciones diferentes >7 días en ausencia de hemorragia
Sin respuesta (SR)	Cuenta plaquetaria $<30 \times 10^9/L$ o incremento menor a 2 veces respecto a cuenta basal y/o la presencia de hemorragia. Se deben realizar dos mediciones diferentes en días distintos.
Pérdida de la RC	Cuenta plaquetaria $<100 \times 10^9/L$ en dos mediciones diferentes en distintos días y/o presencia de hemorragia.
Pérdida de la R	Cuenta plaquetaria $<30 \times 10^9/L$ o incremento menor a 2 veces respecto la línea basal o presencia de hemorragia. La cuenta plaquetaria debe realizarse en dos días diferentes.

Aproximadamente el 10-20 a 25% de los pacientes persistirán con trombocitopenia por más de 12 meses desde el momento del diagnóstico, llamándose entonces trombocitopenia inmune crónica (TIC) [22, 23]. Los pacientes que desarrollarán TIC pueden ser clínicamente indistinguibles de aquellos que solamente tendrán enfermedad aguda o de reciente diagnóstico. Sin embargo es más probable que los niños que presentarán TIC son aquellos tengan síntomas con un inicio insidioso, mayor edad, cuenta plaquetaria alta al diagnóstico o historia previa de infección o vacunación [24]. En estos pacientes se deben de realizar estudios adicionales para excluir las causas de trombocitopenia como infecciones crónicas que incluyen: HIV, hepatitis C y CMV; falla medular, enfermedades vasculares de la colágena y especialmente inmunodeficiencias como la común variable. Este abordaje adicional debe de realizarse a los niños que han tenido una adecuada respuesta al tratamiento establecido para la TI como IgGh, Ig-aD, a pesar si la respuesta es transitoria.

En los pacientes con TI crónica la remisión espontánea ocurre en más del 50% de los pacientes después de meses e inclusive años; esto es común cuando la cuenta plaquetaria no es muy baja, como lo demuestra un registro largo de pacientes que persistieron con TI crónica en donde respondieron a los 24 meses [23]. En otro estudio Nórdico de TI crónica después de dos años de seguimiento, el 32% de los pacientes persistieron con trombocitopenia menor a 20,000/microL, el 35% recuperó la cuenta plaquetaria mayor a 150,000/microL; después de cinco años 12% de los pacientes persistió con cuenta plaquetaria menor de 20,000/microL,

mientras que el 52% tuvo recuperación completa [22]. El riesgo de hemorragia grave en la TI crónica es bajo. En el estudio Nórdico referido previamente, menos del 10% de los pacientes que siguieron a lo largo de 5 años presentaron hemorragia grave, y en los casos en que se presentó presentaban cuenta plaquetaria menor a 20,000/microL [22]. La incidencia de hemorragia intracraneal (HIC) es menor a 1%, pero es ligeramente mayor cuando se compara con los pacientes con TI de reciente diagnóstico [25]. Existen algunos predictores clínicos, de laboratorio, terapéuticos y genéticos que se han involucrado en los niños con TI [26, 27]. Muchos autores han tratado de identificar algunos predictores de respuesta en la TI como el tiempo de evolución, manifestaciones clínicas al diagnóstico, duración de las manifestaciones clínicas, infecciones previas, aplicación de vacunas recientes, cuenta plaquetaria al diagnóstico, volumen plaquetario medio (VPM), cuenta leucocitaria, anticuerpos antinucleares (ANA), características de la médula ósea. En una revisión sistemática y meta-análisis [24], en al menos tres estudios se identificaron factores predictores de cronicidad en los niños con TI, estos fueron: género femenino (OR 1.17, 95% IC 1.04 – 1.31), edad de presentación (edad ≥ 11 años; OR 2.47, 95% IC 1.94 – 3.15), ausencia de infección previas o vacunación (OR 3.08, 95% IC 2.19 – 4.32), inicio insidioso (OR 11.27, 95% IC 6.27 – 20.27), cuenta plaquetaria al diagnóstico ($\geq 20 \times 10^9/L$; OR 2.15, 95% IC 1.63 – 2.83), títulos positivos de ANA (OR 2.87, 95% IC 1.57 – 5.24) y tratamiento con metilprednisolona + IgGh (OR 2.67, 95% IC 1.44 – 4.96). Los factores protectores para la cronicidad de la TI fueron: hemorragia mucocutánea al diagnóstico (OR 0.39, 95% IC 0.28 – 0.54) y tratamiento con IgGh (OR 0.71, 95% IC 0.52 – 0.97).

III. JUSTIFICACIÓN.

La trombocitopenia inmune primaria durante la infancia es una enfermedad autoinmune caracterizada por trombocitopenia menor a $100 \times 10^9/L$ aislada en ausencia de otras causas que pudieran asociarse con trombocitopenia. La mayoría de los niños típicamente debutan con síndrome purpúrico y hemorrágico de forma aguda, precedido de infección viral. La evolución natural de la enfermedad es la remisión espontánea en el 70% de los pacientes, el restante 30% requerirá algún tipo de tratamiento como esteroide o inmunoglobulina para alcanzar buena respuesta; del porcentaje de pacientes que recibió tratamiento alrededor del 10 al 20% desarrollará trombocitopenia inmune crónica.

A pesar de que la mayoría de los pacientes tiene una evolución favorable de forma espontánea o con tratamiento, la cronicidad se puede presentar en un pequeño porcentaje de pacientes, este grupo reducido de pacientes a pesar de que tienen un bajo riesgo de hemorragia grave generan gran incertidumbre y preocupación en los padres exigiendo un tratamiento que resuelva el problema que aqueja a sus hijos, en estos casos se recurre al empleo de otro tipo de terapias recomendadas como

inmunosupresores, quimioterápicos, anticuerpos monoclonales o agonistas de los receptores de la trombopoyetina, estos medicamentos tienen costos muy elevados con un impacto directo a la economía de la familia del paciente o al sector salud.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La trombocitopenia inmune es una enfermedad muy frecuente en la edad pediátrica; en el Servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional “La Raza” se encuentra dentro de los primeros cinco motivos de ingreso con una estancia promedio de cinco días y un seguimiento en la consulta externa por un periodo de 12 meses.

Debido a que es una enfermedad con alta prevalencia en nuestro servicio es necesario caracterizar nuestra población para poder identificar factores de riesgo o desencadenantes asociados a la enfermedad. Algunos países desarrollados han realizado estudios en pacientes con esta patología desde su diagnóstico inicial con un largo seguimiento logrando identificar características de laboratorio y clínicas presentes en los pacientes que son predictores de respuesta al tratamiento. En México no existen estudios de seguimiento de pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune, es por eso que nos surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Existirán características clínicas y/o de laboratorio que sean predictores de respuesta al tratamiento en los pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune?

IV. OBJETIVO.

Establecer las características clínicas, de laboratorio y tratamiento empleado al diagnóstico como predictores de respuesta en pacientes pediátricos con diagnóstico de trombocitopenia inmune.

V. MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de estudio observacional, longitudinal, prolectivo, analítico y descriptivo se realizó en el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo de 01 de marzo de 2017 a 31 de julio de 2018. Se utilizó como población de estudio a los pacientes masculino y femeninos en edad pediátrica con diagnóstico de novo de trombocitopenia inmune primaria.

El análisis descriptivo se utilizó para las características clínicas y de laboratorio, las variables cualitativas binomiales se analizaron con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher, las cuantitativas sin distribución normal se analizaron la prueba U de Mann Whitney y Kruskal Wallis. Las diferencias entre el tipo de respuesta al tratamiento se analizaron con la prueba de Long-rank, análisis multivariado para tipo

de respuesta con riesgo proporcional de Cox y se utilizaron los programas Excel y SPSS versión 20.

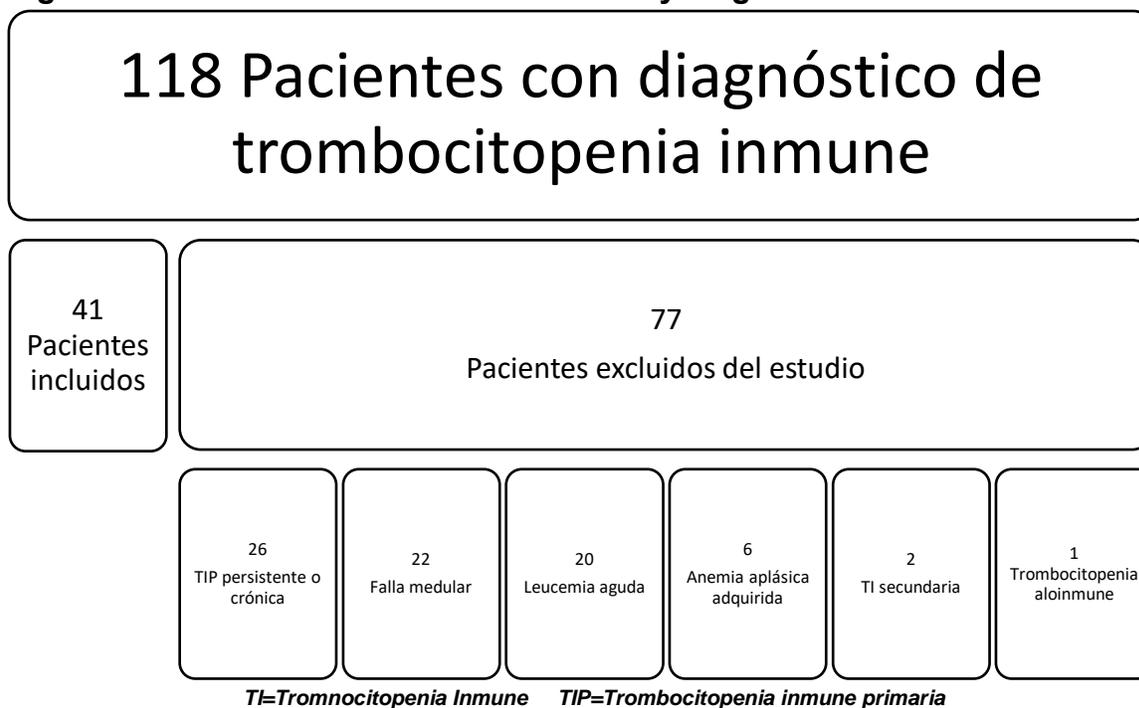
Se utilizaron como variables del estudio la edad de presentación de la enfermedad, el sexo, en nivel de plaquetas al inicio, seguimiento y final de la enfermedad, presencia y/o ausencia de enfermedades previo al inicio del cuadro clínico, antecedentes de vacunación y conteo leucocitario, además del tipo de respuesta a al manejo medico con los cambios de valores en el conteo plaquetario.

El proyecto de investigación fue aprobado por el comité local de ética a investigación local vigente en la Unidad Médica de Alta Especialidad.

VI. RESULTADOS.

En el periodo de estudio de ingresaron un total de 118 pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune, de los cuales 41 cumplieron los criterios de inclusión (Figura 1).

Figura 1. Pacientes incluidos en el estudio y diagnóstico de exclusión.



El sexo masculino fue el más afectado con un total de 27 pacientes. El grupo de edad con mayor prevalencia el preescolar con un total de 19 pacientes (Tabla 1).

Tabla 1. Grupo de edad y genero de pacientes con TIP.

Grupo de edad	Género	
	Femenino	Masculino
< 1 año	1	7
1 a 5 años	7	12
6 a 10 años	4	4
11 a 15 años	2	4
Total	14 (34%)	27 (66%)

Respecto a los antecedentes, solo un paciente tuvo un familiar con diagnóstico de trombocitopenia inmune, dos pacientes tenían antecedente de púrpura vascular, 19 paciente presentaron infección previa en su mayoría de las vías respiratorias, 11 paciente tuvieron vacunación 4 semanas previas al evento agudo, 23 pacientes consumían algún tipo de medicamento en su mayoría algún tipo de antiinflamatorio o antihistamínico (Tabla 2).

Tabla 2. Antecedentes de importancia en pacientes con TIP.

Familiar con TIP	Patología inmune previa	Infección aguda reciente	Vacunación 4 semanas antes
N=1	N=2	N=19	N=11
	Púrpura vascular (n=1)	Vías respiratorias (n=13)	BCG+Hepatitis B (n=3)
	Alergia a la proteína de la leche de la vaca (n=1)	Gastrointestinal (n=6)	BCG (n=3)
			Influenza (n=3)
			Polio (n=1)
			DPT (n=1)

Las manifestaciones clínicas se presentaron de forma variable en los pacientes, las petequias, epistaxis y equimosis fueron las manifestaciones de síndrome purpúrico más frecuentes en 38, 36 y 31 pacientes respectivamente, en su mayoría de forma leve a excepción de la epistaxis ya que presentó en la mayoría de los casos como grave. Otra manifestación clínica que se presentó de forma grave fue la púrpura húmeda (Tabla 3).

Tabla 3. Manifestaciones clínicas en pacientes con TIP.

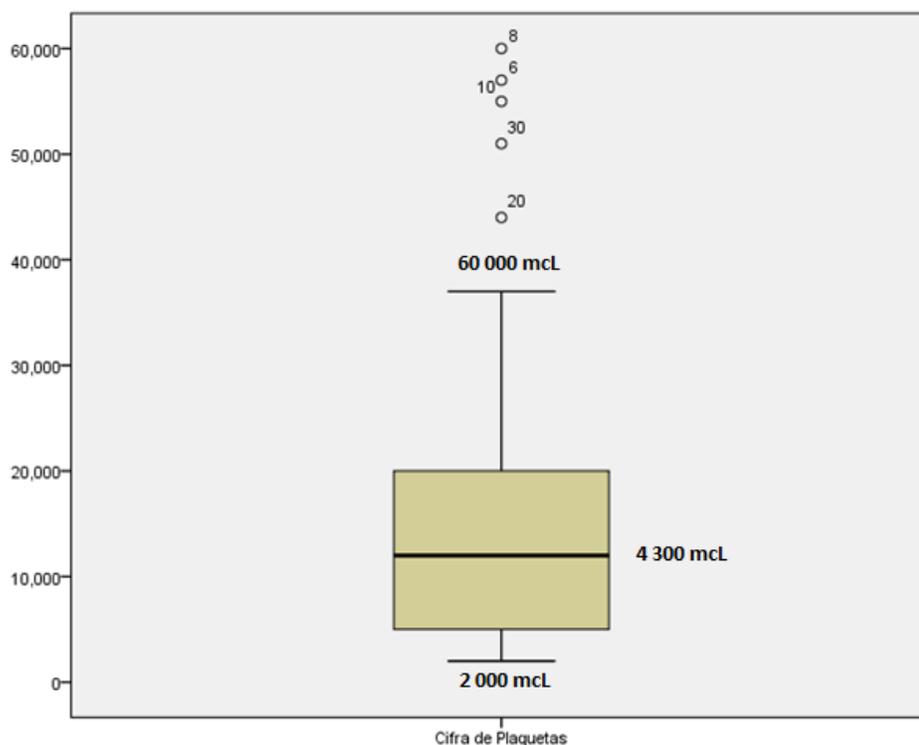
	Leve	Moderada	Grave
PETEQUIAS	38	1	2
EPISTAXIS	3	2	36
EQUIMOSIS	31	2	8
PURPURA HUMEDA	19	1	21
METRORRAGIA	0	1	0

La cifra de plaquetas al diagnóstico en la mayoría de los casos fue menor a 10 mil en 18 casos (Tabla 4). La distribución de la cifra plaquetaria fue no normal con valor mínimo de 2 000 y un máximo de 60 000 / μ L (Figura 2). Los anticuerpos antinucleares se realizaron en un total de 12 pacientes encontrándose solo en un paciente positivos con título bajo. El aspirado de médula ósea solo se realizó en dos pacientes al momento del diagnóstico reportándose en ambos casos cambios esperados en un paciente con trombocitopenia inmune primaria.

Tabla 4. Grupo de acuerdo a cifra de plaquetas al diagnóstico.

Grupo	N	Frecuencia
< 10 mil	18	0.44
11 mil a 30 mil	17	0.41
31 mil a 99 mil	6	0.15

Figura 2. Distribución de la cifra plaquetaria al diagnóstico.



El tratamiento empleado de primera línea en la mayoría de los casos fue inmunoglobulina G humana, seguido de metilprednisolona; seis pacientes no

recibieron tratamiento (Tabla 5). La respuesta completa se obtuvo en 26 casos y en 9 casos no se logró una respuesta con el tratamiento de primera línea (Tabla 6).

Tabla 5. Tratamiento de primera línea aplicado.

	N	Frecuencia
Inmunoglobulina G	24	0.585
Prednisona	1	0.024
Metilprednisolona	9	0.219
IgG+Metilprednisolona	1	0.024
Sin tratamiento	6	0.146

Tablas 6. Tipo de respuesta obtenida con tratamiento de primera línea.

	N	Frecuencia
Respuesta completa	26	0.634
Respuesta parcial	6	0.146
Sin respuesta	9	0.219

Al realizar análisis multivariado con el tipo de respuesta obtenida posterior al tratamiento de primera línea con la cifra de plaquetas al diagnóstico, infección, vacunas y manifestaciones clínicas no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.985$, $p=0.545$, $p=0.657$ y $p=0.445$). En el análisis univariado con el tipo de tratamiento empleado de primera línea y la respuesta obtenida hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.005$).

De los 17 casos con un seguimiento de 12 meses, cuatro se consideraron crónicos los cuales solo uno tiene cifra de plaquetas menor a 10 mil. En el análisis multivariado con la cifra de plaquetas, manifestaciones clínicas y tratamiento empleado de primera línea con el tipo de respuesta, no hay diferencia estadísticamente significativa ($p=0.944$).

VII. DISCUSION.

La trombocitopenia immune primaria es considerada como una enfermedad heterogenea con un curso muy variable. Algunos autores han hecho el intent por describir algunos predictors de respuesta y cronicidad presentes en los pacientes, Revel-Vilk et al publicó un score pronóstico basado en estudios retrospectivos de 472 niños que incluía la edad y duración de las manifestaciones hemorrágicas al diagnóstico. En el presente proyecto de investigación se analizaron manifestaciones

clínicas, vacunación, infecciones, datos de laboratorio y tratamiento de primera línea empleado con el tipo de respuesta obtenida y su evolución. Los datos demográficos de acuerdo al género y grupo de edad concuerdan con los reportados en la literatura, más frecuente en varones y el grupo preescolar más afectado. En cuanto a los antecedentes de forma similar a la literatura mundial en la mayoría de los casos existe el antecedente de infección respiratoria y/o gastrointestinal. En la mayoría de los casos se utilizó inmunoglobulina G humana como tratamiento de primera línea obteniéndose respuesta completa en la mayoría de los casos, similar a lo reportado por diferentes autores, esto atribuido a su mecanismo de acción inmunorregulador. De acuerdo a un meta-análisis realizado por Katja M. J. et al encontró algunos predictores de cronicidad presentes en los pacientes con TIP; en el presente estudio los cuatro casos reportados solo el género femenino fue el único predictor de cronicidad que se encontró.

VIII. CONCLUSIONES.

- El tipo de tratamiento de primera línea empleado fue la única variable con diferencia estadísticamente significativa respecto a la respuesta obtenida.
- Es necesario continuar el seguimiento hasta 12 meses de todos los pacientes y analizar nuevamente las variables.

IX. ANEXOS.

Consentimiento bajo información.

	<p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</p>
Nombre del estudio:	Características clínicas y de laboratorio como predictores de respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune.
Lugar y fecha:	
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	El propósito de este estudio es conocer algunas características que podemos encontrar al revisar a su hijo y en los estudios de laboratorio cuando se le hace el diagnóstico de plaquetas bajas porque su propio cuerpo las destruye.
Procedimientos:	La participación de su hijo en este estudio consistirá registrar en una hoja especial los datos clínicos que presente su hijo y los resultados de los estudios de laboratorio que se le realizan durante su diagnóstico y seguimiento en el servicio. En ningún momento se le realizará algún estudio extra fuera de los solicitados dentro de su seguimiento en la consulta externa. El seguimiento de los niños en la consulta externa con este tipo de enfermedad es de aproximadamente 12 meses, tiempo que durará su hijo participando en este protocolo de investigación.
Posibles riesgos y molestias:	No existe ningún riesgo para su hijo, ya que desde el momento en el que llega al servicio de hematología pediátrica se le toman muestras de sangre en caso necesario, este procedimiento forma parte de su atención médica habitual, la única molestia que recibirá es al momento de tomarle la muestra de sangre, pero le reitero nuevamente que este procedimiento forma parte de su atención médica al momento del diagnóstico inicial y durante su seguimiento.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Es posible que no tenga beneficio directo que derive de este protocolo de investigación, sin embargo los resultados obtenidos de este proyecto de investigación en un futuro nos sirvan para ayudar a más niños que tengan la misma enfermedad que el suyo.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Ya que continuará recibiendo la atención y seguimiento en el servicio de hematología pediátrica, lo resultados de cada estudio de laboratorio realizado serán proporcionados por su médico tratante en la consulta externa; de la misma manera, las alternativas de tratamiento serán propuestas por su médico tratante en la consulta externa de acuerdo a la evolución y respuesta al tratamiento de la enfermedad.

Participación o retiro:	Para que su hijo participe, es necesario que esté de acuerdo y nos firme este consentimiento bajo información. Si usted decide que su hijo ya no participe en este protocolo de estudio antes de completar los 12 meses de seguimiento programado, solo tiene que solicitarlo y su hijo será retirado del estudio. Por supuesto su atención médica continuará sin cambio dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social.						
Privacidad y confidencialidad:	Es el compromiso de los investigadores el ocultar el nombre de su hijo, para impedir su identificación. Los resultados se mantendrán en secreto estricto y la confidencialidad sobre el historial de los sujetos que ingresen al estudio.						
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	Dr. Octavio Martínez Villegas, Servicio de Hematología Pediátrica en el CMN "La Raza" Tel: 57245900 Ext: 23511 y 23512.						
Colaborador:	Dr. Ruy Xavier Pérez Casillas, Servicio de Hematología Pediátrica en el CMN "La Raza" Tel: 57245900 Ext: 23511 y 23512.						
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx							
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"> <p>_____</p> <p>Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal</p> </td> <td style="width: 50%; text-align: center;"> <p>_____</p> <p>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> <p>Testigo 1</p> </td> <td style="text-align: center;"> <p>Testigo 2</p> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> <p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p> </td> <td style="text-align: center;"> <p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p> </td> </tr> </table>		<p>_____</p> <p>Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal</p>	<p>_____</p> <p>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p>	<p>Testigo 1</p>	<p>Testigo 2</p>	<p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>	<p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>
<p>_____</p> <p>Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal</p>	<p>_____</p> <p>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p>						
<p>Testigo 1</p>	<p>Testigo 2</p>						
<p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>	<p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>						
Clave: 2810-009-013							

Hoja de Recolección de Datos

Título del proyecto: *“Característica clínicas y de laboratorios como predictores de respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune”.*

Lugar: *Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General CMN “La Raza”*

Instrucciones: llene los campos solicitados con letra molde y/o marque el cuadro vacío

Nombre:		NSS:	
FN:	Edad:	Sexo: M <input type="checkbox"/> /F <input type="checkbox"/>	Fecha: / /
Antecedentes familiares con TI: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> / Especifique: /Tx:			
APP: /Tx:			
Infección en última 8 semanas: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> /Especifique:			
Vacunación en últimas 8 semanas: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> /Especifique:			
Manifestaciones Clínicas: Petequias <input type="checkbox"/> / Equímosis <input type="checkbox"/> / Hematomas <input type="checkbox"/> / Púrpura húmeda <input type="checkbox"/> / Hepatomegalia <input type="checkbox"/> / Esplenomegalia <input type="checkbox"/> / Adenomegalias >2 cm <input type="checkbox"/>			
Leucocitos totales:	NT:	Linfocitos:	
Bandas:	Monocitos:	Eosinófilos:	
Plaquetas:	Volumen plaquetario:	Reticulocitos:	
ANA: NEG <input type="checkbox"/> POS <input type="checkbox"/> / Título:	Anti-DNA: NEG <input type="checkbox"/> POS <input type="checkbox"/> / Título:		
Aspirado de MO: NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> / Descripción(megacariocitos por campo, características de megacariocitos, presencia de eosinofilos, células plasmáticas, basófilos):			
Tratamiento: Sin tratamiento <input type="checkbox"/> / Esteroides <input type="checkbox"/> Especifique: Posología: Inmunoglobulina G <input type="checkbox"/> Posología: / Inmunoglobulina anti-D <input type="checkbox"/> Posología:			

Respuesta/Seguimiento: 1)Respuesta Completa 2)Respuesta 3)Sin respuesta 4)Pérdida Respuesta Completa 5)Pérdida de la Respuesta 6)Mantiene Respuesta				
Momento	Cuenta plaquetaria	Tipo de respuesta	Tx/Posología	Plan:
Al Diagnóstico:				
1er mes:				
2do mes:				
3er mes:				
4to mes:				
5to mes:				
6to mes:				
7mo mes:				
8vo mes:				
9no mes:				
10mo mes:				
11vo mes:				
12vo mes:				

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Michelson, A.D., *Platelets*. 2nd ed. 2013, Amsterdam ; Boston: Academic Press/Elsevier. xlii, 1343 p.
2. Marder, V.J., *Hemostasis and thrombosis : basic principles and clinical practice*. 6th ed. 2013, Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health. xxiv, 1566 p.
3. Rodeghiero, F., et al., *Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group*. *Blood*, 2009. 113(11): p. 2386-93.
4. Cuker, A. and D.B. Cines, *Immune thrombocytopenia*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010. 2010: p. 377-84.
5. Cines, D.B., et al., *The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity*. *Blood*, 2009. 113(26): p. 6511-21.
6. Cines, D.B., A. Cuker, and J.W. Semple, *Pathogenesis of immune thrombocytopenia*. *Presse Med*, 2014. 43(4 Pt 2): p. e49-59.
7. Johnsen, J., *Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012. 2012: p. 306-12.
8. Najaoui, A., et al., *Autoantibody-mediated complement activation on platelets is a common finding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP)*. *Eur J Haematol*, 2012. 88(2): p. 167-74.
9. Semple, J.W., J.E. Italiano, Jr., and J. Freedman, *Platelets and the immune continuum*. *Nat Rev Immunol*, 2011. 11(4): p. 264-74.
10. Feng, X., et al., *Decreased plasma cytokines are associated with low platelet counts in aplastic anemia and immune thrombocytopenic purpura*. *J Thromb Haemost*, 2012. 10(8): p. 1616-23.
11. Sood, R., et al., *Gene expression and pathway analysis of immune thrombocytopenic purpura*. *Br J Haematol*, 2008. 140(1): p. 99-103.
12. Michel, M., *Immune thrombocytopenia nomenclature, consensus reports, and guidelines: what are the consequences for daily practice and clinical research?* *Semin Hematol*, 2013. 50 Suppl 1: p. S50-4.
13. Zen, M., et al., *The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system*. *Autoimmun Rev*, 2011. 10(6): p. 305-10.
14. Liu, X.G., et al., *High-dose dexamethasone shifts the balance of stimulatory and inhibitory Fcγ receptors on monocytes in patients with primary immune thrombocytopenia*. *Blood*, 2011. 117(6): p. 2061-9.

15. Cooper, N., *Intravenous immunoglobulin and anti-RhD therapy in the management of immune thrombocytopenia*. Hematol Oncol Clin North Am, 2009. 23(6): p. 1317-27.
16. Kaveri, S.V., *Intravenous immunoglobulin: exploiting the potential of natural antibodies*. Autoimmun Rev, 2012. 11(11): p. 792-4.
17. Cooper, N., et al., *Intravenous (IV) anti-D and IV immunoglobulin achieve acute platelet increases by different mechanisms: modulation of cytokine and platelet responses to IV anti-D by Fcγ₂ and Fcγ₃ polymorphisms*. Br J Haematol, 2004. 124(4): p. 511-8.
18. Despotovic, J.M., et al., *RhIG for the treatment of immune thrombocytopenia: consensus and controversy (CME)*. Transfusion, 2012. 52(5): p. 1126-36; quiz 1125.
19. Barsam, S.J., et al., *Platelet production and platelet destruction: assessing mechanisms of treatment effect in immune thrombocytopenia*. Blood, 2011. 117(21): p. 5723-32.
20. Li, Z., et al., *Low-dose rituximab combined with short-term glucocorticoids up-regulates Treg cell levels in patients with immune thrombocytopenia*. Int J Hematol, 2011. 93(1): p. 91-8.
21. Bao, W., et al., *Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents*. Blood, 2010. 116(22): p. 4639-45.
22. Rosthoj, S., et al., *Duration and morbidity of chronic immune thrombocytopenic purpura in children: five-year follow-up of a Nordic cohort*. Acta Paediatr, 2012. 101(7): p. 761-6.
23. Neunert, C.E., et al., *Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS)*. Blood, 2013. 121(22): p. 4457-62.
24. Heitink-Polle, K.M., et al., *Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis*. Blood, 2014. 124(22): p. 3295-307.
25. Psaila, B., et al., *Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases*. Blood, 2009. 114(23): p. 4777-83.
26. Beck, C.E., et al., *Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Pediatr, 2005. 147(4): p. 521-7.

27. Yacobovich, J., S. Revel-Vilk, and H. Tamary, *Childhood immune thrombocytopenia--who will spontaneously recover?* *Semin Hematol*, 2013. 50 Suppl 1: p. S71-4.