



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MORELIA "DR. MIGUEL SILVA"

**"EVALUACION DE LA PRESCRIPCION DE LA TRANSFUSION PLAQUETARIA EN
PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA DEL SERVICIO DE
HEMATOLOGIA EN EL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA."**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DRA. MONICA SOLIS MANCILLA

ASESORES DE TESIS

DRA. SONIA HERNANDEZ RODRIGUEZ.

DRA. ALICIA RIVERA TRUJILLO.

DR. JAIME CARRANZA MADRIGAL.

MORELIA MICHOACÁN, DICIEMBRE 2018.



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.

DIRECTORIO:

DR. RAUL LEAL CANTU

Director del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

DR. CARLOS ARTURO AREAN MARTÍNEZ

Jefe de enseñanza e investigación del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA

Jefe del Departamento de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

DRA. ANA ROSA ESCOBEDO ORTIZ

Médico especialista en Medicina Interna-Endocrinología, adscrito y titular del curso en el Departamento de Medicina Interna, Hospital General "Dr. Miguel Silva"

DRA. SONIA HENANDEZ RODRIGUEZ.

Médico especialista en Hematología, jubilada como adscrita en el Departamento de Hematología - Medicina Interna Hospital General "Dr. Miguel Silva".

DRA. ALICIA RIVERA TRUJILLO.

Médico especialista en Hematología, adscrita en el Departamento de Hematología - Medicina Interna Hospital General "Dr. Miguel Silva".

DR. JAIME CARRANZA MADRIGAL

Médico especialista Medicina Interna, adscrito e el Departamento de Medicina Interna Hospital General "Dr. Miguel Silva".

DRA. MONICA SOLIS MANCILLA

Médico residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna en el Hospital General "Dr. Miguel Silva".

AGRADECIMIENTOS

A **DIOS** por su infinito amor y el regalo de la salvación, por haberme permitido recorrer este maravilloso y difícil camino de su mano, fortalecerme en todo tiempo y poner en mi camino a las personas indicadas para lograr culminar este peldaño en mi formación.

A mis padres por su amor, cuidado, paciencia, aliento y sacrificios para que yo pudiera llegar a donde hoy estoy, por enseñarme que todo tiene un precio pero que si se trabaja duro también tiene su recompensa, por creer en mí y porque simplemente esto no sería posible sin ellos. Los amo!

A mis hermanos por ser parte fundamental en mi vida, siempre estar presentes y alegrarme en todo tiempo.

A mi pareja sentimental Luis Alberto Miranda por estar conmigo siempre, escucharme, cuidarme, animarme, amarme y decirme las palabras más simples pero también más adecuadas en cada momento, por creer en mí y a pesar de las ausencias y cansancio continuar a mi lado.

A mis amigos dentro y fuera del hospital por su amistad, apoyo y enseñarme cosas nuevas todo el tiempo, a todos mis compañeros residentes de Medicina Interna, en especial a Luis Alberto Andalco Serrato y Nayeli Zepeda González ya que no pude tener mejores amigos y colegas.

Al Hospital General “Dr. Miguel Silva” por haber sido mi casa y escuela desde el internado rotatorio hasta mi especialidad que ahora termina.

A todos mis profesores del departamento de Medicina Interna por su paciencia, su disciplina y enseñanza, por contribuir a mi formación, y enseñarme que la ciencia y la bondad humana no están peleadas.

A mis asesores de tesis Dra. Sonia Hernández Rodríguez, Dra. Alicia Rivera Trujillo y Dr. Jaime Carranza Madrigal por creer en mí, todo su apoyo, su tiempo y su paciencia para lograr este maravilloso proyecto.

DEDICATORIA

A MIS PADRES

ELIA MANCILLA GARCIA

AUSTREBERTO SOLIS SOLIS

Con todo mi amor y agradecimiento por dar su vida entera para ayudarme a culminar este gran sueño.

Con amor de su hija.

CONTENIDO

RESUMEN	7
MARCO TEORICO	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
JUSTIFICACION	21
OBJETIVOS	22
HIPOTESIS	23
MATERIAL Y METODOS DE DISEÑO	24
- TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO	24
- UNIVERSO DE TRABAJO	24
- DEFINICION DE UNIDADES DE OBSERVACION	25
- CRITERIOS DE SELECCIÓN	26
- DEFICION DE VARIABLES, INDICADORES Y ESCALAS DE MEDICION	28
- DESCRIPCION DEL ESTUDIO	31
- METODOS Y PROCEDIMIENTOS	31
- ANALISIS ESTADISTICO	32
- CONSIDERACIONES ETICAS	33
RESULTADOS	35
DISCUSION	47
CONCLUSIONES	50
RECOMENDACIONES	51
BIBLIOGRAFIA	52
ANEXOS	56

RESUMEN

INTRODUCCION: La Trombocitopenia Inmune Primaria es una alteración autoinmunitaria adquirida, caracterizada por la disminución en la cuenta plaquetaria menor de 100×10^9 /L debido a la destrucción mediada por autoanticuerpos o a la producción limitada de las mismas en ausencia de un padecimiento desencadenante. Puede manifestarse con hemorragia de diversos grados o ser asintomática. Cuando existe sangrado que amenace la vida y una cuenta plaquetaria menor de 30,000 está indicada la transfusión de plaquetas como tratamiento de urgencia, la cual puede disminuir la mortalidad por dichas complicaciones. No obstante la práctica transfusional sin una guía y apego adecuados tiene asociación con resultados adversos que pueden afectar negativamente a la supervivencia y elevar los costos hospitalarios.

OBJETIVO: Evaluar la prescripción de transfusión plaquetaria y la evolución de los pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria del servicio de Hematología en el Hospital General "Dr. Miguel Silva".

MATERIAL Y METODOS: Estudio descriptivo, observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal. La información se obtuvo del registro de la productividad de la consulta externa de hematología y hospitalización de medicina interna. Se revisaron los expedientes clínicos completos de pacientes tanto del sexo femenino y masculino mayores de 15 años con Trombocitopenia Inmune Primaria. Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central como la media y la mediana, de acuerdo a la distribución de los datos, y de dispersión como la desviación estándar y el rango. Para comparar promedios de variables numéricas se utilizó la prueba de T de student pareada o no pareada de acuerdo al tipo de datos analizados, para variables categóricas empleamos la prueba de Chi cuadrada y se consideró estadísticamente significativos aquellos valores de p menores a 0.05.

RESULTADOS: La mayor prevalencia se observó en el sexo femenino, la media de edad fue de 35 años, el promedio de plaquetas al diagnóstico fue 13,574 y el 65% presentaron sangrado sin riesgo vital. El 31% de los pacientes no tuvieron una indicación correcta para transfusión plaquetaria, la dirección de la cuenta plaquetaria con el paso del tiempo fue hacia el ascenso en el grupo con indicación acertada, mismo que no presentó ninguna recaída. El número de plaquetas fue significativamente superior en el grupo de los no transfundidos respecto a los que recibieron terapia transfusional teniendo además una estancia hospitalaria significativamente menor en días. Un 37% recibieron una transfusión inapropiada. El 37% de los pacientes transfundidos tuvieron refractariedad, de los cuales el 50% se encontraron en el grupo que tenían una indicación correcta, el 50% mostraron sangrado potencialmente fatal, sin embargo a pesar de tener un número de plaquetas significativamente menor en un inicio, a partir del primer mes y hasta los 6 ya no hubo diferencia respecto a los no refractarios. Un 3.3% de los pacientes registraron más de una transfusión encontrando refractariedad de 2/3 partes en la primera transfusión y prácticamente el 100% en las subsecuentes a pesar de tener una adecuada indicación en la mitad de los casos, de igual manera tuvo la mayor estancia hospitalaria en días registrada.

CONCLUSIONES: Se cumplió el objetivo planteado. Se encontró un porcentaje más alto (3 veces superior) de pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria que reciben una indicación y transfusión plaquetaria inadecuada de acuerdo a los criterios establecidos para la misma. Los pacientes correctamente transfundidos presentaron un número significativamente más alto de plaquetas a los 6 meses y ausencia de recaídas, sin embargo a diferencia de lo reportado encontramos un mayor número de pacientes refractarios en los correctamente transfundidos, no obstante sabemos que la aloinmunización y refractariedad son procesos complicados con múltiples factores de modificación determinantes, y que se requiere un estudio por un periodo más largo de tiempo para aclarar esta situación.

MARCO TEORICO

DEFINICION

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es un trastorno autoinmune que resulta en la destrucción primaria de plaquetas, así como en un defecto en su producción; este proceso se caracteriza por trombocitopenia aislada, definida como un recuento de plaquetas en sangre periférica de $<100 \times 10^9 / L$ sin una causa aparente.¹

EPIDEMIOLOGIA

Esta patología se asocia con una mortalidad del 1% durante el tiempo de vida del individuo. Causada primariamente por sangrado fatal y/o por complicaciones de los tratamientos administrados.² La incidencia anual es de 2 a 4 casos por cada 100.000 habitantes, en los adultos se estima que es similar en ambos sexos, aunque datos epidemiológicos recientes sugieren que entre los 30 y los 60 años de edad, parece tener mayor prevalencia en mujeres. De acuerdo a estudios realizados se calcula que entre una tercera y una quinta parte de los individuos con TIP estarán asintomáticos en el momento del diagnóstico (es decir, diagnosticados debido a un hallazgo incidental de trombocitopenia); por lo tanto, es probable que la incidencia de la enfermedad sintomática sea mucho menor.³ En México la incidencia es desconocida, sin embargo, una revisión de la Asociación Mexicana de Estudios de Hematología (AMEH), revela que la TIP es una de cada diez causas de atención hematológica en hospitales de tercer nivel, con un promedio de 1 caso por mes.¹

FISIOPATOLOGIA

La característica principal es la pérdida de auto tolerancia que conduce a la producción de anticuerpos dirigidos a antígenos plaquetarios. Se piensa que el mecanismo principal involucra autoanticuerpos específicos de inmunoglobulina G (IgG) producidos por las células B del paciente, la mayoría de las veces dirigidas contra las glicoproteínas de la membrana plaquetaria como GPIIb / IIIa.

No obstante es probable que otros mecanismos sean importantes, incluidas las células T citotóxicas autorreactivas, así como la autoinmunidad humoral y celular dirigida a los megacariocitos, lo que causa una producción reducida de plaquetas.

27

CLASIFICACION Y CUADRO CLINICO.

Las actuales directrices de consenso internacional diferencian 3 fases de la enfermedad en función de su evolución: TIP de reciente diagnostico (< 3 meses), TIP persistente (3-12 meses) y TIP crónica (> 12 meses).⁴

Su presentación clínica es muy variable, puede ir de pacientes asintomáticos, pacientes con manifestaciones mínimas como petequias, equimosis y púrpura, pacientes con hemorragias mucocutáneas, menorragia y anemia ferropénica en aquellos con un recuento plaquetario bajo (< 20 x 10⁹/L), y aunque es menos frecuente puede llegar a presentarse con otras hemorragias potencialmente graves, como la intracerebral, subaracnoidea, la digestiva y genitourinaria (generalmente con plaquetas < 10 x 10⁹/L), estudios de los predictores para dichas hemorragias no son consistentes en un 100% pero se consideran algunos como son edad avanzada, sexo femenino, sangrado previo, TIP crónica y algunas comorbilidades. El porcentaje estimado de presentar sangrado de riesgo vital al inicio de la enfermedad de acuerdo a estudios es del 1 - 1.4% aproximadamente.^{5,28}

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de TIP se establece mediante la exclusión sistemática de otras causas de trombocitopenia. El enfoque inicial se basa en la historia clínica, examen físico, citometría de sangre y una prueba de extensión de sangre periférica.

Las características hemorrágicas deben evaluarse, si son cutáneas o mucosas, su gravedad, extensión y tiempo de evolución. Deben identificarse condiciones concomitantes que aumenten el riesgo de hemorragia. Aproximadamente el 20% de trombocitopenias inmunes están asociados con otros procesos subyacentes, por lo que un enfoque de diagnóstico completo se debe seguir para descartar otras posibles etiologías. Es esencial evaluar: tiempos de coagulación y fibrinógeno; el examen de los frotis de sangre periférica es esencial para excluir la pseudotrombocitopenia por el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y otras trombocitopenias asociadas con mielodisplasia, leucemia, anemia megaloblástica, microangiopatía u otra de origen congénito. ²⁵

En la TIP, las plaquetas pueden tener un ligero aumento del volumen plaquetario (MPV), pero la detección de plaquetas excesivamente grandes, agranulares o muy pequeñas debe alertar a la existencia de otras enfermedades.

Además es importante que junto con otros exámenes complementarios de rutina, se deben solicitar el estudio de infecciones virales, como el citomegalovirus (CMV), el virus Epstein Bar (EBV), el parvovirus B19, el herpes simple, el herpes 6, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), VHC, de ser posible pruebas inmunológicas. Y de acuerdo al entorno clínico pueden realizarse pruebas a pacientes seleccionados tales como prueba de Helicobacter pylori, función tiroidea, vitamina B12 y niveles de folatos así como aspirado de médula ósea. ^{6, 25}

TRATAMIENTO

El principal desafío en cuanto al tratamiento primero es determinar si el paciente necesita alguna terapia, y de ser así qué terapia usar. El principal objetivo es mantener un recuento de plaquetas por encima de 20.000 / dL para disminuir el riesgo de hemorragia, sin embargo, en la mayoría de los pacientes, se permite mantener un comportamiento vigilante, siempre y cuando sean asintomáticos, con un recuento plaquetario superior 30.000 / dL, sin signos de sangrado o de factores de riesgo como uso de anticoagulantes, agentes anti plaquetarios, antecedentes de lesión cerebral traumática, politraumatismos reciente, coagulopatía, riesgos laborales, edades extremas de la vida, falla renal, vasculitis, etc, para de esta manera evitar el tratamiento innecesario que presente riesgo de toxicidad potencial con poca o ninguna mejora en el riesgo de hemorragia.

El tratamiento de primera línea incluye corticosteroides, principalmente Dexametasona a dosis de 40 mg/día por 4 días, Metilprednisolona 20-30 mg/kg/día durante 2-3 días, Prednisona 1-2 mg/kg/día por 2 a 4 semanas, inmunoglobulina anti-D e inmunoglobulinas intravenosas en cualquiera de los siguientes esquemas: 1 gr/kg/día en 2 días o 0.4 gr/kg/día por 5 días. La terapia de segunda línea incluye medidas quirúrgicas tales como esplenectomía, otros fármacos como rituximab, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, mofetil micofenolato, vincristina o danazol, y más recientemente, en vista de la necesidad de tratamientos más eficaces y menos efectos adversos, agonistas del receptor de trombopoyetina, cuyo mecanismo de acción es estimular la producción para lograr un aumento en el recuento de plaquetas, que es un nuevo concepto de enfoque terapéutico de la ITP.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO

Existen criterios para el inicio de tratamiento como lo son: una cuenta plaquetaria menor de 20,000 independientemente de la presencia de hemorragia, entre 20-30 000 no se recomienda iniciar el tratamiento en ausencia de hemorragia, en una cuenta menor de 50,000 plaquetas se recomienda iniciar tratamiento si existe diátesis hemorrágica, necesidad de cirugía o de técnicas invasivas (colocación de catéter venoso, punción lumbar, etc.) o estilo de vida que predisponga a traumatismos, si tiene por arriba de 50,000 plaquetas en general no está indicado el inicio de tratamiento.^{20, 25}

TRATAMIENTO DE URGENCIA

Dentro del tratamiento, la transfusión plaquetaria es un recurso fundamental debido a las complicaciones hemorrágicas potencialmente mortales que puede presentar esta patología. Sin embargo en la Trombocitopenia Inmune Primaria su administración se encuentra indicada como Tratamiento de Urgencia, cuyo objetivo fundamental es una elevación rápida de los recuentos plaquetarios, cuando existe trombocitopenia severa < 30,000 plaquetas y hemorragia grave o que pone en peligro la vida.^{8, 9,10, 26}

CORRELACION DE SANGRADO CON LA TROMBOCITOPENIA

Se han hecho estudios en pacientes hematológicos, en los cuales se ha demostrado que la cuenta de plaquetas no es un indicador absoluto y confiable del riesgo de sangrado de un paciente y la necesidad de disminuir el umbral establecido en un inicio para la utilización de las mismas como lo señalaron desde hace ya cinco décadas Gaydos et al. Al encontrar que la hemorragia grave era inusual si el recuento plaquetario excedía de $20 \times 10^9 / L$.¹⁹

En los noventas Beutler E. menciona que una cuenta de $5 \times 10^9 / L$ de plaquetas en ausencia de hemorragias o fiebre y $10 \times 10^9 / L$ en presencia de estos síntomas puede considerarse seguro.¹¹ Más tarde Heckman KD, y cols. compararon la seguridad de una cuenta plaquetaria de $20 \times 10^9 / L$ frente a una más baja de $10 \times 10^9 / L$ en pacientes con leucemia, para la transfusión de plaquetas profiláctica, no encontrando diferencias significativas en el número total de episodios hemorrágicos en ambos grupos de pacientes.¹²

BENEFICIOS Y RIESGOS DE LA TRANSFUSION

Si bien es cierto que desde el año 1950 cuando la transfusión plaquetaria estuvo disponible por primera vez, trajo consigo una reducción en el porcentaje de mortalidad en pacientes hematológicos con trombocitopenia de un 67 a un 30%, debido a las mejoras en el tratamiento médico, así como las transfusiones plaquetarias profilácticas y terapéuticas que reducen la incidencia de hemorragia fatal.¹ También es cierto que a pesar de que existe ya una cifra determinada de plaquetas para la transfusión de las mismas, y del conocimiento de que la intensidad de la trombocitopenia no tiene una correlación directa con el riesgo de hemorragia, se considera que la toma de decisiones en una situación de urgencia de un paciente con TIP viene condicionada por diversos factores y que resulta imprescindible un juicio clínico ajustado a las circunstancias del mismo.¹³ Es evidente que a menudo los clínicos tienen pocos datos precisos que apoyan una decisión clínica para la transfusión, demostrando a la par, que los patrones de práctica son impulsados por las creencias, la enseñanza, las variables institucionales, y que existen dificultades claras para cambiar la práctica clínica en la medicina transfusional.¹⁴

Desde el año de 1980 han aumentado al doble las transfusiones plaquetarias y hoy en día se estima que cada año cerca de 10 millones de transfusiones plaquetarias son administradas a pacientes en todo el mundo.^{15,16}

No se puede concluir solo que si un paciente está sangrando de un problema plaquetario, la infusión de plaquetas puede salvar la vida. Sino que debemos conocer que si el paciente no está sangrando o en riesgo inminente de tener un evento de este tipo, entonces las infusiones plaquetarias podrían estar asociadas con múltiples complicaciones como aloinmunización, refractariedad, estancias hospitalarias prolongadas y mayor riesgo de infección, contribuyendo a una serie de malos resultados.¹⁴

PRACTICA TRANSFUSIONAL INAPROPIADA

Existen estudios que hablan acerca de la transfusión plaquetaria inapropiada tales como los de Greenon y Cameron, hechos en Estados Unidos y Canadá respectivamente, los cuales revelan que muchas transfusiones de plaquetas profilácticas ocurren con recuentos plaquetarios más altos que los ya establecidos en los pacientes de hemato-oncológicos.^{17,18} Neelam menciona que hasta el 12% de las transfusiones que se realizan llegan a ser de manera inapropiada.¹⁹

BIOLOGÍA PLAQUETARIA.

Es importante recordar que las plaquetas son fragmentos de células sanguíneas, vivas y altamente sensibles. Al tenerlas en banco de sangre pueden sufrir lo que se conoce como lesión de almacenamiento plaquetario (PSL) que consiste en los cambios de su morfología (la forma discoidal circulante puede cambiar a una forma esférica) y bioquímica (las plaquetas pierden alrededor del 25-30% de sus lípidos de la membrana celular y pueden producir micro-partículas de las membranas lipídicas, que pueden ser un riesgo protrombótico).

Por otro lado las citoquinas, particularmente IL-6, se han encontrado en concentraciones muy altas en unidades de plaquetas y esta parece ser la principal causa de las reacciones transfusionales febriles no hemolíticas que pueden presentar los pacientes y de la mayor expresión del proceso inflamatorio implicado en la transfusión plaquetaria. ¹⁴

REFRACTARIEDAD PLAQUETARIA

Todo lo anterior toma aún más relevancia si sabemos que desde hace tiempo se ha reconocido que un grupo de pacientes que reciben terapia transfusional, a largo plazo desarrollan respuestas progresivamente más pobres a la transfusión, marcada por la rápida destrucción de las plaquetas transfundidas, por lo que la refractariedad plaquetaria surge de cualquier condición que provoque la eliminación prematura de las plaquetas de la circulación. ¹⁹

ETIOLOGÍA DE LA REFRACTARIEDAD

Su etiología es multifactorial pero la causa inmunitaria primaria de ésta, es la aloinmunización del antígeno leucocitario humano (HLA), presente en el 30-40% de los pacientes refractarios a las plaquetas, los antígenos HLA clase I HLA-A y HLA-B predominan en las plaquetas y se consideran más relevantes para la refractariedad plaquetaria.

Existen también varios antígenos específicos de plaquetas sin embargo, sólo 5 de ellos son polimórficos, dando lugar a la aloinmunización y refractariedad: GPIa, GPIb, GPIIb, GPIIIA y CD109. Su presencia se considera entre 2 y 10%. La exposición a transfusiones previas es lo que da lugar a la formación de anticuerpos contra antígenos del nuevo donante dando lugar a una destrucción plaquetaria con pobre respuesta terapéutica y mayor susceptibilidad a refractariedad posterior. ¹⁹

DESARROLLO DE ANTICUERPOS Y PORCENTAJE DE REFRACTARIOS

Existen estudios que mencionan que a pesar de que hasta un 45% de los pacientes que reciben transfusiones plaquetarias desarrollan anticuerpos contra los antígenos ya mencionados solo el 13% en promedio desarrollan refractariedad plaquetaria a largo plazo.²² Otros autores consideran que la incidencia de la refractariedad en pacientes hemato-oncológicos varía desde un 7 hasta un 34%.²¹

FACTORES RELACIONADOS CON EL CONCENTRADO PLAQUETARIO

Se sabe también que cuanto más largo es el tiempo de almacenamiento plaquetario mayor es el riesgo de contaminación bacteriana. Y que los riesgos de que un paciente tenga una reacción séptica son de 1:25 000 a 1: 100 000 unidades infundidas¹⁴. Aunque otros autores consideran la prevalencia actual de la infección bacteriana debido a la contaminación de concentrados plaquetarios es mucho mayor (1 en 2000 unidades) que otros tipos de infecciones, como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o hepatitis C (1 en 2 millones de unidades transfundidas). Los cocos Gram-positivos son los contaminantes más frecuentes de las plaquetas, con *Staphylococcus* sp. y *Streptococcus* sp. Los estafilococos coagulasa negativos son los líderes en las reacciones transfusionales de plaquetas. Las cuales pueden ir desde solo aumento de la temperatura, hasta hipotensión, disfunción pulmonar, disfunción renal y hemorragia adicional.¹⁴ Desafortunadamente el reconocimiento de reacciones transfusionales sépticas es difícil debido al contexto de los pacientes que frecuentemente son candidatos a las transfusiones (neutropénicos o inmunocomprometidos por terapia farmacológica y susceptibles de fiebre e infecciones).²³

Está claro que estamos lejos de comprender la interacción de los múltiples factores que afectan la respuesta a la transfusión plaquetaria. Y aunque se tienen avances en el diagnóstico, la prevención e incluso a la gestión de la refractariedad inmune mediada a la transfusión de plaquetas, todavía queda mucho trabajo por hacer para mejorar la atención de los pacientes con TIP.¹ Ya que podemos deducir que la terapia de plaquetas sin guía tiene una asociación con resultados adversos graves.

14

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Trombocitopenia Inmune Primaria, es un trastorno autoinmune adquirido caracterizado por una cuenta de plaquetas menor a 100,000 consecuencia del desequilibrio entre la producción y la acelerada destrucción de las mismas sin una patología que la explique.

Puede afectar a ambos géneros y tiene un curso crónico en la mayoría de los pacientes, lo que lleva a lo largo de su evolución a importantes consecuencias clínicas, que incluyen desde manifestaciones hemorrágicas leves hasta complicaciones fatales por sangrado a órgano vital, ligado directamente a una marcada disminución en la calidad de vida y a la baja pero existente tasa de mortalidad del 1-2%.

Estos pacientes que en ocasiones ya cuentan con el diagnóstico establecido y muchas otras acuden para protocolo de estudio, ingresan al servicio de urgencias del Hospital General "Dr. Miguel Silva" por manifestaciones clínicas de la trombocitopenia como púrpura cutáneo mucosa o sangrado evidente en cualquier sitio. Pero se ha observado que en su manejo inicial solo existe la gran preocupación por la cuenta baja de plaquetas y que inician tratamiento transfusional sin apego a las Guías de Práctica Clínica y a la literatura actual disponible, cuya indicación está descrita únicamente en el tratamiento de urgencia, considerado como un conteo plaquetario menor de 30, 000 plaquetas y presencia de sangrado que pone en riesgo la vida.

Se sabe que la cuenta plaquetaria es un predictor pobre de sangrado y que un número por arriba de 30,000 puede prevenir hemorragias con relevancia clínica, por lo que transfundir concentrados plaquetarios sin una indicación precisa y únicamente por el juicio médico, puede exponer al paciente a reacciones transfusionales, incremento en los costos tanto para el paciente como para la institución, aumento en días de hospitalización, mayor riesgo de procesos infecciosos, aloinmunización con mayor probabilidad de refractariedad posterior, y por lo tanto una peor evolución y pronóstico al paciente.

A pesar de la baja prevalencia de esta patología se tienen registros de aproximadamente 90 expedientes en departamento de hematología de este hospital en el periodo comprendido 2011-2016, pero se desconoce la frecuencia real de este padecimiento en esta población y cuál es la evolución.

Tampoco se ha evaluado la idoneidad del manejo transfusional de estos pacientes y sus complicaciones, por lo que es impostergable realizar este proyecto de investigación.

JUSTIFICACION

En el hospital General de Morelia Dr. Miguel Silva no existen datos acerca del cumplimiento de los criterios de transfusión plaquetaria en pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria. Tampoco se ha estudiado la evolución de los pacientes transfundidos idóneamente respecto a los que no. Incluso en la literatura no se describe la posible repercusión de la transfusión plaquetaria en pacientes que no tiene una indicación precisa y la reciben a pesar de todos los riesgos que esta conlleva: reacciones transfusionales, el aumento del riesgo de procesos infecciosos, costos, estancia intrahospitalaria prolongada, aloinmunización debido al antígeno leucocitario humano, antígeno plaquetario humano y el aumento de la IL 6, con posterior refractariedad que a su vez podría aumentar el número de recaídas y pobre respuesta a transfusiones posteriores que posiblemente sí podrían tener una indicación puntual, ampliando la posibilidad de una peor evolución al paciente.

Razón por la que resulta conveniente investigar y establecer los resultados de este trabajo con la finalidad identificar si existe o no el cumplimiento de los criterios de transfusión plaquetaria en pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria.

Para lograr establecer algoritmos de prevención y manejo de estos pacientes y la transfusión plaquetaria. Y por lo tanto reducir las complicaciones que pueden desencadenar las transfusiones realizadas sin una indicación precisa e incluso los costos que pueden generar tanto para el paciente como para la institución. Es factible realizar este estudio debido a que tiene una clasificación ética de mínimo riesgo, ya que solo se revisaran expedientes de pacientes con TIP y no implica costos adicionales para los pacientes o para el Hospital General Dr. “Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la prescripción de transfusión plaquetaria y la evolución de los pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria del servicio de Hematología en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" entre Enero 2011 y Diciembre 2016.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Caracterizar a los pacientes que recibieron transfusión plaquetaria sin que cumplieran los criterios de transfusión en TIP.
2. Caracterizar a los pacientes que recibieron transfusión plaquetaria y cumplieran los criterios de transfusión en TIP.
3. Analizar la evolución y las complicaciones de los pacientes que recibieron transfusión plaquetaria y que no cumplieron los criterios de transfusión en TIP, evaluando los datos a las 24 hrs, 1 semana, 1, 3 y 6 meses.
4. Identificar la evolución y las complicaciones de los pacientes que recibieron transfusión plaquetaria y cumplieran los criterios de transfusión en TIP, evaluando los datos a las 24 hrs, 1 semana, 1, 3 y 6 meses.

HIPOTESIS

Los pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria que reciben transfusión plaquetaria sin cumplir los criterios para ella tienen más complicaciones que aquellos que son correctamente transfundidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio.

- **Tipo y clasificación del estudio.**

Estudio observacional, analítico, retrospectivo, longitudinal y con pruebas de significancia.

- **Universo o población.**

Pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria del Hospital General "Dr. Miguel Silva".

- **Muestra.**

Muestreo no probabilístico a conveniencia por periodo de enero de 2011 a diciembre de 2016 de pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria del Hospital General Dr. "Miguel Silva".

- **Definición de las unidades de observación:**

Indicación correcta de la transfusión: Aquella que se realiza en un paciente con un recuento inferior a 30,000 plaquetas y presencia de sangrado de riesgo vital.

Sangrado de Riesgo Vital se considera como aquel que compromete la vida como lo es en Sistema Nervioso Central, Gastrointestinal y Genitourinario.

Refractariedad es el incremento insatisfactorio del recuento de plaquetas luego de la transfusión de concentrados plaquetarios de acuerdo a lo esperado.

Esto mediante el incremento de recuento corregido con la siguiente fórmula: IRC =
Cuenta de plaquetas pos transfusión x micro litro – Cuenta de plaquetas pre
transfusión x m² superficie corporal / número de plaquetas transfundidas x 10¹¹.

Si la cuenta corregida es menor a $4,5 \times 10^9$ /microlitros 18-24 hrs después de la
transfusión se considera al paciente como refractario a la transfusión plaquetaria,
al igual que un incremento menor del 20% del esperado.

La Recaída corresponde a recuento de plaquetas inferior a 30,000 después de 6
semanas de haber finalizado tratamiento ya sea de primera o segunda línea con
dosis estándar e inicio de dosis decreciente, habiéndose obtenido previamente una
remisión completa o parcial.

Remisión completa es un recuento de plaquetas igual o superior a 100.000/ μ l
mantenido más de seis semanas con dosis de supresión de tratamiento.

Remisión parcial es la elevación sobre la cifra inicial de plaquetas con recuento entre
30.000 y 100.000/ μ l mantenido más de seis semanas tras inicio de dosis de
supresión del tratamiento.

- **Definición del grupo control:**

Pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria del Hospital General "Dr. Miguel
Silva" que fueron correctamente transfundidos entre Enero 2011 y Diciembre 2016.

CRITERIOS DE SELECCION

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria del Hospital General Dr. "Miguel Silva" entre Enero 2011 y Diciembre 2016.
- Expedientes de pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria que recibieron transfusión plaquetaria.
- Expedientes de pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria que no recibieron transfusión plaquetaria.

Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria fuera del periodo de estudio.
- Expedientes de pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria menores de 15 años de edad.
- Expedientes de pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria en los que se identificó otro padecimiento a su ingreso que pudiera contribuir a las complicaciones por transfusión plaquetaria.
- Expedientes de pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria de otra institución.

Criterios de eliminación:

- Expedientes de pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria que hayan perdido seguimiento en los primeros 6 meses del diagnóstico.

- Expedientes de pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria que fallecen antes los primeros 6 meses de diagnóstico.

- Expedientes de pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria incompletos.

- Expedientes de pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria no localizados.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

INDICADORES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación de variable	Unidades de medida
Caracterizar a los pacientes que recibieron transfusión plaquetaria sin que cumplieran los criterios de transfusión en TIP.	Transfusión	Cualitativa Dicotómica.	Si No
	Indicación correcta de la transfusión plaquetaria.	Cualitativa Dicotómica.	Si No
	Edad	Cuantitativa discreta.	Años
	Sexo	Cualitativa Dicotómica	Masculino/Femenino
Caracterizar a los pacientes que recibieron transfusión plaquetaria y cumplieran los criterios de transfusión en TIP.	Numero de plaquetas	Cuantitativa Numérica continua	10 ³ /microlitro
	Presencia de sangrado	Cualitativa Dicotómica	Si/no
	Sitio de sangrado	Cualitativa Dicotómica	Riesgo Vital/Sin Riesgo Vital
	Tratamiento médico inicial	Cualitativa Dicotómica	Si/no
	Medicamento	Cualitativa nominal	MTP/DXT/PREDNI/OTROS

<p>Analizar la evolución y las complicaciones de los pacientes que recibieron transfusión plaquetaria y que no cumplieron los criterios de transfusión en TIP, evaluando los datos a las 24 hrs, 1 semana, 1, 3 y 6 meses.</p> <p>Identificar la evolución y las complicaciones de los pacientes que recibieron transfusión plaquetaria y cumplían los criterios de transfusión en TIP, evaluando los datos a las 24 hrs, 1 semana, 1, 3 y 6 meses.</p>	<p>Días de estancia hospitalaria.</p> <p>Refractariedad en Tiempo.</p> <p>24 hrs</p> <p>Semana</p> <p>Un mes</p> <p>3 meses</p> <p>6 meses</p> <p>Recaída</p> <p>Tiempo de recaída.</p> <p>3 meses</p> <p>6 meses</p> <p>Numero de recaídas</p>	<p>Numérica continua.</p> <p>Cualitativa Dicotómica</p> <p>Cualitativa Dicotómica</p> <p>Cualitativa Dicotómica</p> <p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Números cardinales.</p> <p>Si: IRC = $< 4.5 \times 10^9$/microlitro</p> <p>No: IRC= $> 4.5 \times 10^9$/microlitro.</p> <p>Si: $< 30,000$ plaquetas No: $> 30,000$ plaquetas</p> <p>Si/No</p> <p>1, 2</p>

DESCRIPCION DEL ESTUDIO.

Estudio descriptivo, observacional, analítico, retrospectivo, longitudinal y con pruebas de significancia.

SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN,

Con previo consentimiento por el comité de ética del departamento de investigación del Hospital General Dr."Miguel Silva", se utilizó como principal fuente de información el expediente clínico de pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria del departamento de Urgencias, Hematología y Medicina Interna.

Se registraron el peso, talla, datos clínicos y bioquímicos al momento del ingreso del paciente, se captaron además a aquellos que recibieron transfusión plaquetaria, los que no recibieron terapia transfusional y el cumplimiento de los criterios de transfusión en ambos grupos, los cuales establecen una transfusión como correcta cuando se tiene un número menor de 30,000 plaquetas y presencia de sangrado con riesgo vital.

Se caracterizaron también la evolución clínica y complicaciones desarrolladas en estos pacientes: días de estancia hospitalaria, número de recaídas, refractariedad a la transfusión de plaquetas determinada mediante el cálculo del incremento del recuento corregido IRC y la presencia de un incremento menor del 20% del esperado en la cuenta plaquetaria, todo esto a las 24 horas, 1 semana, 1, 3 y 6 meses. También se registró el empleo de otras líneas de tratamiento tanto en su estancia hospitalaria como en la consulta externa.

Se recolectó la información con las variables de estudio en hojas de captura de datos y se concentró en una base de datos diseñada específicamente para este estudio en Excel en forma de tablas de tabulación cruzada en las cuales los renglones corresponderán a los sujetos y las columnas a las variables en estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se aplicó estadística descriptiva con medidas de tendencia central como la media y la mediana, de acuerdo a la distribución de los datos, y de dispersión como la desviación estándar y el rango. Para comparar promedios de variables numéricas se utilizó la prueba de T de student no pareada y para comparar variables categóricas se usó la prueba de Chi cuadrada considerando estadísticamente significativos aquellos valores de p menores a 0.05.

ASPECTOS ÉTICOS.

El protocolo se realizó en pleno cumplimiento de las exigencias normativas y éticas que se establecen para la investigación clínica en la Ley General de Salud en materia de investigación considerado de riesgo menor. Fue sometido a la evaluación del Comité de bioética del Hospital General de Morelia Dr. "Miguel Silva" y aprobado por el mismo. El manejo de expedientes dentro de la institución se realizó bajo aprobación de las autoridades competentes en materia de manejo y consulta del expediente clínico.

REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD

Artículo 13. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio de respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 14. La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse bajo las siguientes bases:

1. Se ajustará a principios científicos y éticos que la justifiquen.
2. Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.
3. Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.
4. Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles.
5. Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este reglamento señale.
6. Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.

7. Contará con el dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y de bioseguridad en su caso.

8. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y en su caso, de la secretaría.

DECLARACIÓN DE HELSINKI

El principio básico es el respeto por el individuo, su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (consentimiento informado), incluyendo la participación en la investigación, tanto en el inicio como durante el curso de la investigación.

El deber del investigador es solamente hacia el paciente o el voluntario y mientras exista necesidad de llevar a cabo una investigación, el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad, y las consideraciones éticas deben venir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones.

El reconocimiento de la creciente vulnerabilidad de los individuos y los grupos necesita especial vigilancia. Se reconoce que cuando el participante en la investigación es incompetente, física o mentalmente incapaz de consentir, o en un menor entonces el permiso darlo un sustituto que vele por el mejor interés del individuo. En este caso su conocimiento es muy importante.

RESULTADOS.

En el periodo comprendido de enero 2011-diciembre 2016 se identificaron un total de 90 expedientes de pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria que se atendieron en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" de los cuales 55 cumplieron los criterios de inclusión del estudio.

Al analizar la población incluida en este estudio (Tabla1) destaca una mayor prevalencia de la enfermedad en el sexo femenino, la media de la edad fue 35 años, con un rango de edad mínima de 15 años y máxima de 75. Encontramos además que el número de plaquetas promedio al momento de diagnóstico se encontraba dentro de la cifra establecida como de mayor riesgo para hemorragia y un 78.2% de los pacientes que sangraron tuvieron sangrado no considerado de riesgo vital.

Sexo H/M	20/35
Edad	35 ± 17 (15-75) **
Núm. PLT al Dx.	13,576 ± 21464. 026
Sangrado RV/Sin RV	10/36
No sangrado	9
Transfusión PLT Si/No	27/28
Indicación Correcta Si/no	38/17
PLT 24 hrs	27,376 ± 26497.92

PLT 1 semana	66,213 ± 55158.39
PLT 1 mes	126925.92 ± 90173.59
PLT 3 meses	133944.44 ± 88616.28
PLT 6 meses	141481.48 ± 96256.68
Refractariedad Si/No	10/17
Días de estancia hospitalaria.	7 ± 4.18
Núm. recaídas	9
Esteroide Si/No	47/8
Otras líneas de Tx	17

Tabla 1. Características de la población estudiada (n y promedio y desviación estándar). ** Rango. PLT = plaquetas, RV = riesgo vital. Dx= Diagnóstico. Tx=Tratamiento.

Una tercera parte de los pacientes estudiados no tuvieron una indicación correcta de transfusión de acuerdo a los criterios ya establecidos (Figura 1).

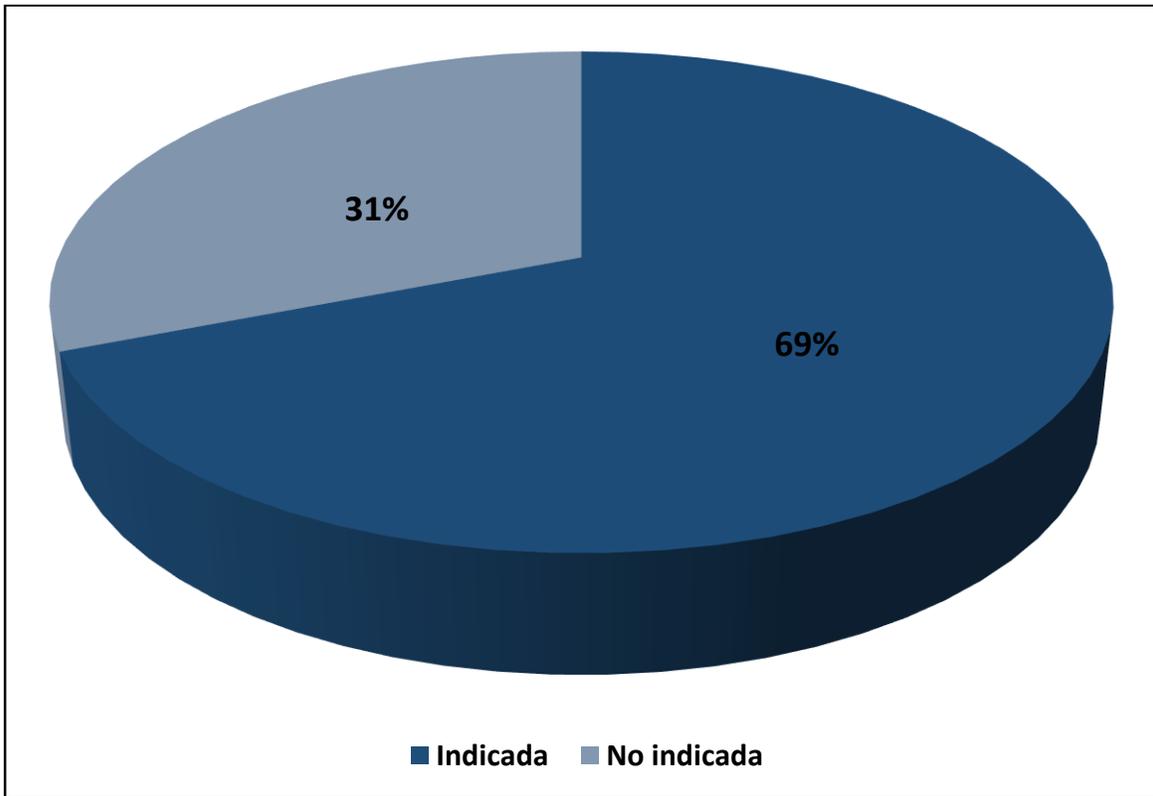


Figura 1. Distribución de los pacientes por indicación de transfusión plaquetaria.

De los pacientes transfundidos un total de 10 recibieron una transfusión plaquetaria inapropiada (Figura 2).

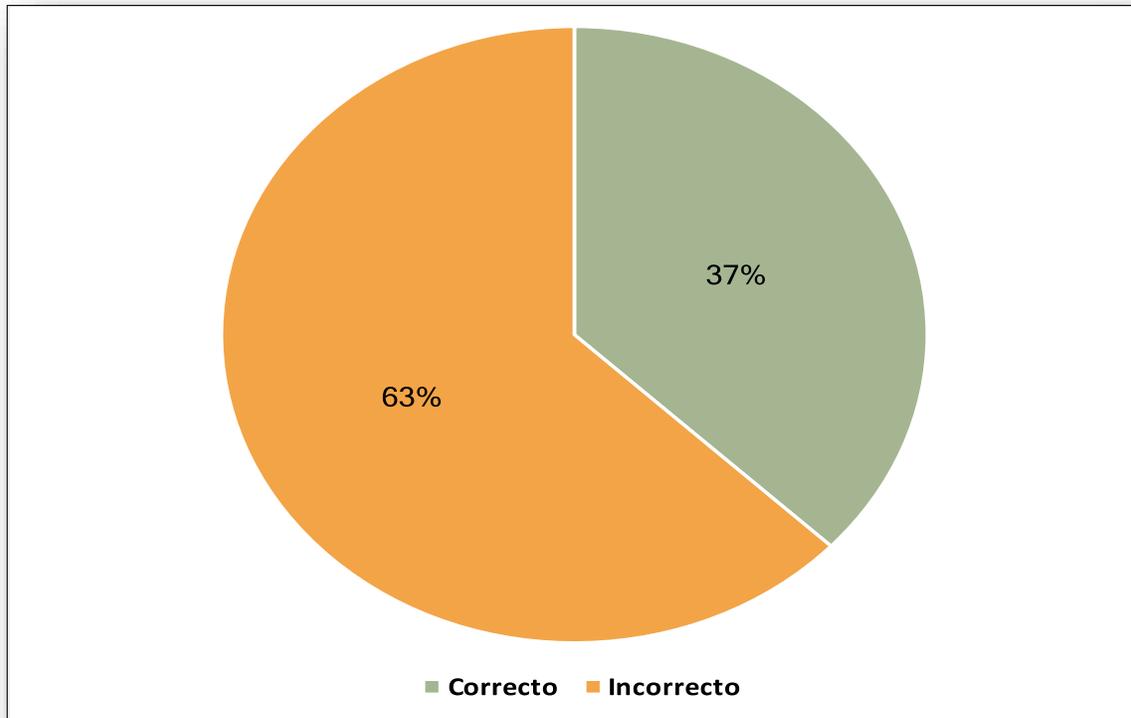
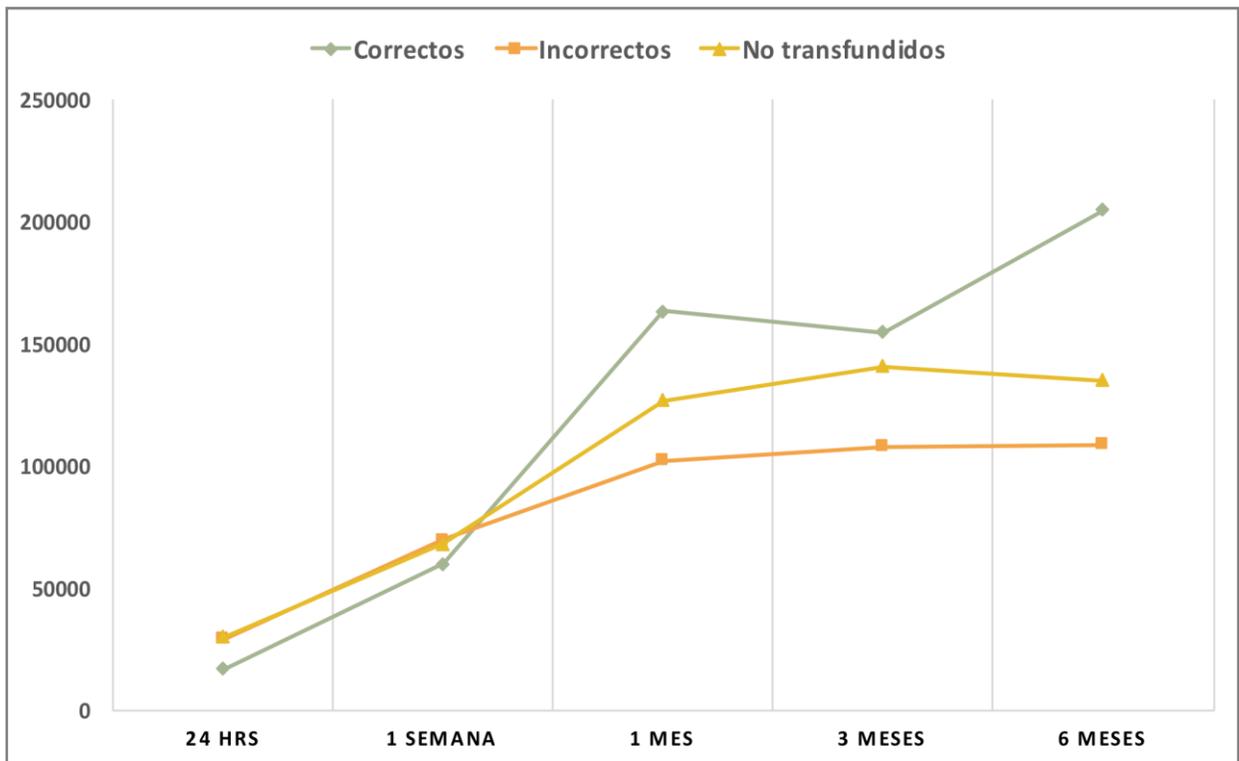


Figura 2. Distribución de pacientes transfundidos de acuerdo al cumplimiento de los criterios de transfusión plaquetaria.

Así mismo observamos que en cuanto al curso temporal del número de plaquetas durante el estudio, dentro del grupo de los pacientes correctamente transfundidos hay una tendencia hacia el incremento en el número de plaquetas, los transfundidos de manera incorrecta se mantienen con los niveles más bajos, y los no transfundidos tienen un discreto aumento inicial, para después mantenerse estables. (Figura 3).

Figura 3. Curso Temporal del número de plaquetas a los largo del estudio.



También encontramos que el 37% de los pacientes transfundidos presentaron refractariedad a la transfusión, el mayor número de pacientes refractarios se encontró en el grupo de pacientes transfundidos de manera correcta (50%), a diferencia del grupo de pacientes transfundidos sin tener correcta indicación (29%). (Figura 4).

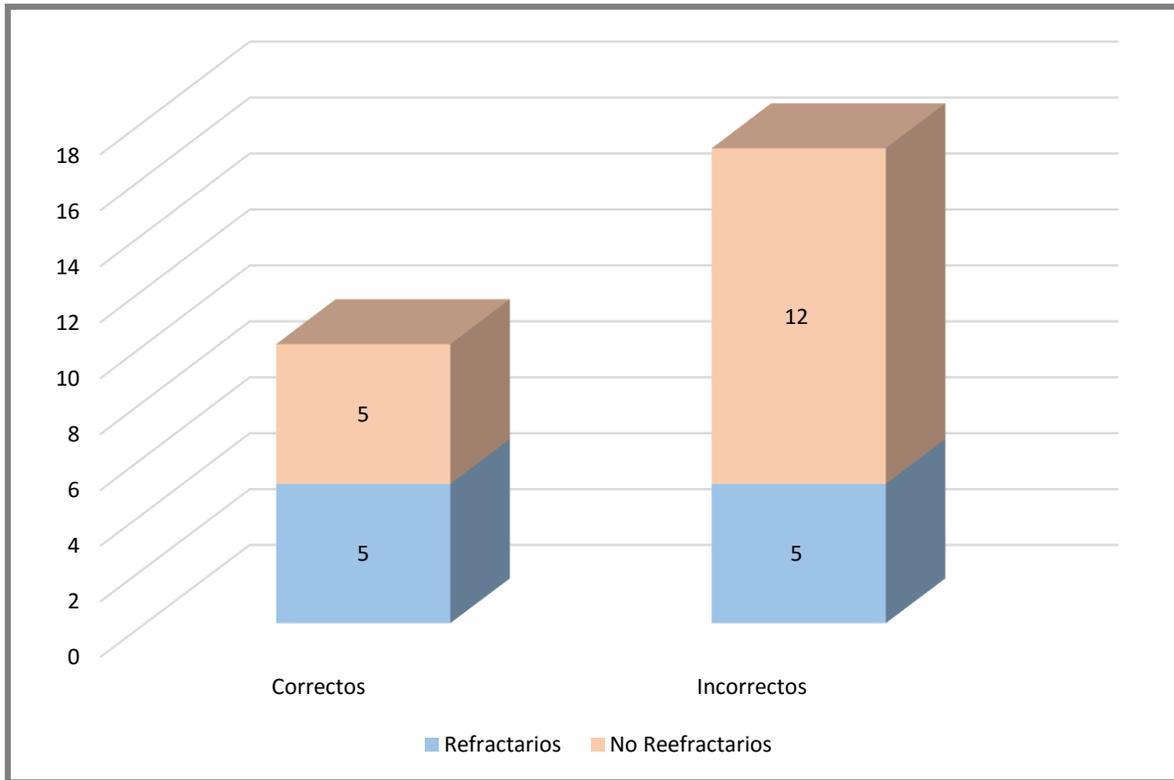


Figura 4. Proporción de los pacientes refractarios en los pacientes transfundidos.

El 16% de los pacientes tuvieron por lo menos una recaída durante el estudio. El 85% recibieron tratamiento de primera línea y el 30% de segunda línea.

AL COMPARAR LOS GRUPOS ENCONTRAMOS LO SIGUIENTE:

Correctos		Incorrectos		No Transfundidos	
Sexo H/M	*3/7	Sexo H/M	*8/9	Sexo H/M	*9/19
Edad	33.1 ± 16.63	Edad	30.176 ± 13.48	Edad	38.64 ± 19.52
Núm. PLT al Dx.	2,100 ± 1370,32	Núm. PLT al Dx.	*7,064.70 ± 12,815.85	Núm. PLT al Dx.	*21628.57 ± 26090.89
Sangrado RV/Sin RV	10/0	Sangrado RV/Sin RV	0/16	Sangrado RV/Sin RV	0/20
No sangrado	0	No sangrado	1	No sangrado	8
Transfusión PLT Si/No	10/0	Transfusión PLT Si/No	17/0	Transfusión PLT Si/No	0
Indicación Correcta Si/no	10/0	Indicación Correcta Si/no	0/17	Indicación Correcta Si/no	28/0
PLT 24 hrs	17,100 ± 17,666.35	PLT 24 hrs	29,235.29 ± 25547.82	PLT 24 hrs	30260.71 ± 28999.58
PLT 1 semana	60250 ± 64402.05	PLT 1 semana	70,176.47 ± 56234.14	PLT 1 semana	68214.28 ± 53284.25
PLT 1 mes	163600 ± 90422.71	PLT 1 mes	102352.94 ± 69607.77	PLT 1 mes	126892.85 ± 97909.38
PLT 3 meses	154800 ± 46787.46	PLT 3 meses	108176.47 ± 80350.19	PLT 3 meses	140928.57 ± 101351.94
PLT 6 meses	*204,900 ± 101541.94	PLT 6 meses	108823.52 ± 86849.17	PLT 6 meses	135107.14 ± 91891.77
Refractariedad Si/No	5/5	Refractariedad Si/No	5/12	Refractariedad Si/No	0

Días de estancia hospitalaria.	9.2 ± 4.15	Días de estancia hospitalaria.	7.6470 ± 3.77	Días de estancia hospitalaria.	*5.8 ± 4.18
Núm. recaídas	0	Núm. recaídas	6	Núm. recaídas	3
Esteroide Si/No	10/0	Esteroide Si/No	16/1	Esteroide Si/No	20/7
Otras líneas de Tx	4	Otras líneas de Tx	6	Otras líneas de Tx	6

Tabla 2. Características de la población correctamente transfundida, de los no correctamente transfundidos y de los no transfundidos.

* = p<0.05 vs incorrectos

* = p<0.05 vs no transfundidos

* = p<0.05 vs correctos

El sexo femenino predominó en los 3 grupos con un número considerablemente mayor en el grupo de los no transfundidos respecto a los otros 2. El promedio del número de plaquetas al diagnóstico fue significativamente superior en el grupo de pacientes transfundidos de manera incorrecta respecto a los que se transfundieron correctamente, de igual manera el número de plaquetas fue mayor en los no transfundidos a diferencia de los otros 2 grupos. A los 6 meses de seguimiento la cantidad de plaquetas era más alta en los pacientes correctamente transfundidos comparados con los que no recibieron una transfusión adecuada. El grupo de los no transfundidos tuvo una estancia hospitalaria en días significativamente menor en contraste con los pacientes tanto correcta como incorrectamente transfundidos. No se registró ninguna recaída en el grupo de pacientes transfundidos de manera correcta, situación que no ocurrió en los otros dos grupos. La presencia de sangrado de riesgo vital se observó únicamente en el grupo correctamente transfundidos.

AL COMPARAR LOS REFRACTARIOS CONTRA LOS NO REFRACTARIOS:

Refractarios		No refractarios	
Sexo H/M	4/7	Sexo H/M	7/9
Edad	32.54 ± 15.46	Edad	30.37 ± 14.22
Núm. PLT al Dx.	7545.45 ± 16120.56	Núm. PLT al Dx.	3631.25 ± 2600.44
Sangrado RV/Sin RV	5/5	Sangrado RV/Sin RV	5/11
No sangrado	1	No sangrado	0
Transfusión PLT Si/No	11	Transfusión PLT Si/No	16
Indicación Correcta Si/no	5/6	Indicación Correcta Si/no	5/11
PLT 24 hrs	*9545.45 ± 17873.80	PLT 24 hrs	35187.5 ± 21132.02
PLT 1 semana	*33227.27 ± 26932.66	PLT 1 semana	89375 ± 63635.28
PLT 1 mes	150363.63 ± 109003.00	PLT 1 mes	107625 ± 54163.79
PLT 3 meses	122090.90 ± 90874.03	PLT 3 meses	127750 ± 59942.75
PLT 6 meses	143636.36 ± 86535.85	PLT 6 meses	144937.5 ± 114514.90
Refractariedad Si/No	11/0	Refractariedad Si/No	50/16
Días de estancia hospitalaria.	8.81± 4.30	Días de estancia hospitalaria.	7.81± 3.70
Núm. Recaídas	3	Núm. recaídas	3
Esteroides Si/No	10/1	Esteroides Si/No	16/0

Otras líneas de Tx	6	Otras líneas de Tx	4
--------------------	---	--------------------	---

Tabla 3. Características de la población refractaria y no refractaria.

* = $p < 0.05$ vs no refractarios.

Se encontró un mayor porcentaje de pacientes que presentaban sangrado de riesgo vital en el grupo de pacientes refractarios. En el seguimiento del curso temporal de las plaquetas se observó que el grupo de pacientes refractarios tuvo un número de plaquetas significativamente menor tanto a las 24 horas como a la semana respecto al grupo de los no refractarios, sin embargo esto se recupera al mes, tres y seis meses después donde ya no se observó ninguna diferencia.

CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES POLITRANSFUNDIDOS.

PACIENTES POLITRANSFUNDIDOS	
Sexo H / M	3 / 3
Edad	26 ± 11.9
Núm. PLT al Dx.	2,333 ± 1,032.79
Núm. PLT posterior a primera transfusión.	13,222 ± 19,452
Núm. Transfusiones.	3 ± 0.83
Sangrado 1ra transfusión RV/Sin RV	3 / 3
Sangrado posterior a primera transfusión. RV/Sin RV	5 / 4
Núm. de concentrados PLT.	5.73 (3 – 8) **
Indicación 1ra transfusión	3 / 3

Correcta/ Incorrecta.	
Indicación posterior a primera transfusión	5 / 4
Correcta/ Incorrecta.	
PLT 24 horas	14,400 ± 18097.15
PLT 1 semana	22,583 ± 18985.30
PLT 1 mes	191,333 ± 126104.18
PLT 3 meses	173,167 ± 85218.34
PLT 6 meses	197,667 ± 101225.82
Refractariedad 1ra transfusión	
Si/No	4 / 2
Refractariedad posterior a primera transfusión	
Si / No	9 / 0
Días de estancia hospitalaria	13.8 ± 3.6
Núm. de recaídas.	1

Tabla 4. Características de los pacientes poli transfundidos. ** Rango.Núm=Número. PLT: Plaquetas. RV: Riesgo Vital.

Como dato adicional se logró obtener los datos y caracterizar a un pequeño porcentaje de pacientes (3.3 %) que durante su estancia hospitalaria fueron poli transfundidos. Se observó que tanto en la primera transfusión como en las subsecuentes el número de plaquetas era inferior a 30,000 y por lo menos la mitad cursaban con sangrado de riesgo vital.

La mayor parte de los pacientes tuvieron una indicación correcta tanto en la primera transfusión (50%) como en las posteriores (66%).

La cuenta plaquetaria tuvo un aumento progresivo temporal, alcanzando cifras por arriba de las 100,000 PLT a partir del primer mes lo cual se mantuvo hasta el sexto. La refractariedad fue del 66% en la primera transfusión y prácticamente del 100% en las subsecuentes.

Hubo un mayor número de días de estancia hospitalaria en estos pacientes que en los pacientes que no fueron transfundidos o que recibieron solo una transfusión durante el periodo de estudio.

DISCUSION

La Trombocitopenia Inmune Primaria es una forma adquirida de trombocitopenia que se caracteriza por un recuento bajo de plaquetas $<100 \times 10^9 / l$ mediado por autoanticuerpos sin una condición clínica aparentemente responsable.¹

La meta de los esquemas terapéuticos en esta patología es lograr un nivel de plaquetas que asegure la ausencia o cese de sangrado que amenace la vida, así como evitar los riesgos específicos asociados a algunas terapias.¹ Una hemorragia espontánea grave (sistema nervioso central, gastrointestinal o genitourinaria) es inusual cuando hay un recuento plaquetario que excede los 30,000. Motivo por el cual tanto en la Guía de Práctica Clínica como en los consensos y guías internacionales se establece que ante la presencia de sangrado de riesgo vital y una cuenta de plaquetas por debajo de las 30,000 está indicado el tratamiento de urgencia mediante transfusión plaquetaria.^{8, 9, 10, 20}

El objetivo de este estudio fué evaluar la prescripción de transfusión plaquetaria y la evolución de los pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria, planteándose la hipótesis de que los pacientes que reciben transfusión plaquetaria sin cumplir los criterios para ella tienen más complicaciones que aquellos que son correctamente transfundidos.

Se logró caracterizar a los pacientes que recibieron transfusión plaquetaria cumpliendo los criterios para dicha transfusión como aquellos que no los cumplieron.

Encontramos que a pesar de que una vez establecida la trombocitopenia la decisión de realizar una transfusión plaquetaria no debe estar basada únicamente en el

recuento de plaquetas sino también en la evaluación clínica del paciente y las recomendaciones ya establecidas, el 31% de los pacientes analizados no tuvieron una indicación correcta de transfusión de acuerdo a los criterios ya establecidos y el 37% recibieron una transfusión plaquetaria inapropiada, esto triplica lo mencionado en la literatura actual donde se establece que alrededor del 12% de los pacientes que reciben transfusión plaquetaria dentro de su tratamiento no la requieren.¹⁹

Los resultados podrían atribuirse al desconocimiento o falta de apego del personal médico a los lineamientos ya estipulados, incluso entre los especialistas en la materia, tal como se observó en una encuesta realizada a nivel nacional, la cual evidenció que solo el 66% de los hematólogos utilizan las guías nacionales e internacionales para la toma de decisiones en pacientes con TIP¹, además existe una carencia de juicio clínico ajustado a las circunstancias del paciente al momento de la evaluación. Todo esto lleva a una sobreutilización de la transfusión, exponiendo a la población a riesgos innecesarios y a las instituciones a mayores gastos asociados con dicha práctica.

También analizamos la evolución y las complicaciones de los pacientes que recibieron transfusión plaquetaria al cumplir y no cumplir los criterios de transfusión, evaluados a las 24 hrs, 1 semana, 1, 3 y 6 meses. Observamos que aquellos pacientes que son correctamente transfundidos tienen una tendencia a un mayor número de plaquetas en el curso temporal de la enfermedad respecto a los pacientes que no se transfunden y los que se transfunden de manera incorrecta, en estos últimos incluso se observaron cifras más bajas.

Como es esperado y se establece en las guías y diversos estudios, los pacientes con una adecuada indicación y transfusión plaquetaria tuvieron una estancia hospitalaria más corta y no registraron ninguna recaída en el periodo revisado. ¹⁴

Uno de los aspectos más interesantes fue corroborar la presencia de refractariedad en nuestro grupo de estudio, cuyo mayor porcentaje fue encontrado en los pacientes correctamente transfundidos, a diferencia de lo marcado en la bibliografía la cual establece que un incremento plaquetario post transfusión menor de lo esperado, es una de las complicaciones desarrolladas en aquellos pacientes que se exponen a transfusiones inadecuadas (mala indicación) y cuyo impacto radica en una pobre respuesta terapéutica. ¹⁹

No obstante existen varios puntos a destacar y el primero consiste en aclarar que la refractariedad es un proceso complejo y plantea un gran desafío en el tratamiento del paciente trombocitopénico, es una situación que no todos los pacientes desarrollarán, incluso a pesar de la presencia de anticuerpos solo un 13% presentará refractariedad. Esta tiene que ver con factores relacionados al paciente (sensibilización previa, presencia de consumo, secuestro e incluso fármacos), y al concentrado (almacenamiento y leucorreducción). ²²

Además la refractariedad evaluada en nuestros pacientes corresponde a la calculada como tardía ya que su determinación fue a las 24 hrs post transfusión, debido a que por logística hospitalaria resultaba imposible analizar la refractariedad temprana (15 min-1hrs post transfusión) la cual tiene mayor significado en cuanto a su asociación con aloinmunización sin que exista variabilidad por factores agregados del huésped. ^{22, 19}

Cabe mencionar que un método útil y con mayor especificidad para establecer la refractariedad, es la determinación de anticuerpos anti HLA o anti antígenos plaquetarios, sin embargo en nuestro medio no es posible realizarlo por falta de disponibilidad y alto costo. Incluso al encontrar la presencia de los anticuerpos las estrategias para identificar unidades de plaquetas compatibles (HLA-coincidentes, pruebas cruzadas y predicción de especificidad de anticuerpo) también tienen poco acceso, costo elevado y se requiere de alrededor de 3,000 donantes para encontrar el concordante.²²

Observamos también que la refractariedad aumenta al paso del tiempo de acuerdo al número de exposiciones a los antígenos, es decir al número de transfusiones, y el mayor porcentaje de nuestros pacientes tiene la determinación del incremento corregido en la primera transfusión. No obstante parece que esta determinación puede ser un factor predictivo para la pobre respuesta de recuento plaquetario en pacientes que se continuarán transfundiendo dado que logramos obtener un pequeño grupo de pacientes (seis) que recibieron más de una transfusión plaquetaria en el curso del estudio y observamos una tendencia similar en la transfusiones seriadas respecto a la primera.

Por lo tanto ningún factor único ha demostrado ser un buen predictor de respuesta a la transfusión de plaquetas en un paciente dado.

Por último podríamos argumentar que existe la necesidad de estudiar más factores relacionados con el paciente trombocitopenico incluso la edad, comorbilidades, estilo de vida e hipoalbuminemia que se encuentran en estudio¹⁹.

Un grupo interesante para estudio subsecuente serían las mujeres con presencia de esta patología ya que además de ser el sexo con mayor prevalencia se considera que de un 3-5% desarrollaran una enfermedad autoinmune sistémica en los siguientes años. ²⁴ A su vez podemos mencionar que sería interesante tener un seguimiento de estos pacientes a un mayor plazo de los 6 meses que fueron incluidos para determinar si estos resultados pueden tener un curso distinto al paso del tiempo y la poli transfusión como factor determinante para una respuesta progresivamente más pobre a la transfusión como esta descrito. ¹⁴

CONCLUSIONES.

Se cumplieron los objetivos planteados. En el grupo estudiado se encontró un porcentaje más alto (3 veces superior) de pacientes con TIP que reciben una indicación y transfusión plaquetaria inadecuada de acuerdo a los criterios establecidos para la misma.

En el transcurso del estudio los pacientes correctamente transfundidos presentaron un número significativamente más alto de plaquetas a los 6 meses y ausencia de recaídas, sin embargo a diferencia de lo escrito encontramos un mayor número de pacientes refractarios en los correctamente transfundidos, no obstante sabemos que la aloinmunización y refractariedad son procesos complicados con múltiples factores de modificación determinantes, y que el estudio por un periodo más largo de tiempo podría arrojar resultados distintos.

RECOMENDACIONES.

De acuerdo con los resultados obtenidos es importante reafirmar el conocimiento de los lineamientos establecidos para la transfusión plaquetaria de acuerdo a las Guía de Práctica Clínica las Guías y Consensos Internacionales todos los cuales establecen de manera general el uso de concentrados plaquetarios en la Trombocitopenia Inmune Primaria para el tratamiento de urgencia considerado como un recuento plaquetario menor a 30,000 y presencia de sangrado de riesgo vital.

Es importante tomar en cuenta el balance riesgo/ beneficio de iniciar el tratamiento y contrastarlo con el peligro y gravedad de los posibles efectos secundarios del tratamiento.

Se debe implementar un sistema y/o algoritmo que apoye la toma de decisiones adecuada, racional y rápida.

Tener en los servicios de atención a estos pacientes tanto de primer contacto como urgencias así como piso de medicina interna, una continua vigilancia, educación y capacitación para el mejor conocimiento del personal médico de la interacción de factores que afectan la respuesta de la transfusión, de acuerdo a adecuado uso de los concentrados plaquetarios o viceversa.

Deberá por otra parte tomarse en consideración que siempre deberá individualizarse al paciente, dado que en algunas ocasiones pueden tener condiciones y complicaciones clínicas que requieran transfusión con recuentos plaquetarios más altos.

Existe un amplio campo de investigación en áreas que aún tienen lagunas de conocimiento en cuanto al seguimiento de estos pacientes para así poder mejorar la calidad de su atención y la congruencia en el uso de estos productos a las necesidades de los destinatarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

"EVALUACION DE LA PRESCRIPCION DE LA TRANSFUSION PLAQUETARIA EN
PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA"

1. Meillón LA, Chávez J, Almaguer D, Guillermo R, Espíndola GR, Murillo C. Trombocitopenia inmune primaria (TIP) del adulto en México: características nacionales y su relación con la literatura internacional. *Gac Med Mex.* 2014 May;(150):279-88.
2. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol.* 2007 Sep; (14):535–56.
3. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo M, Tepie M, Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: A population-based study and literature review. *Eur J Hematol* 2009 Aug; (83): 83-89.
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immunethrombocytopenic purpura (ITP) of adults and children: Report from an international working group. *Blood.* 2009 Mar; (11):2386–93.
5. Lozano ML, Vicente V. Current treatment of primary immune thrombocytopenia. *Med Clin (Barc).* 2014 May; 142(9):399–405.
6. Alvarado M, Campos G, Flores V, García J, Gutierrez GR, Leyto F, et al. Primary Immune Thrombocytopenia In Adults: Updated review on Diagnosis And Treatment. *Int J Recent Sci Res.* 2017 Jan; (8):15364-15370.
7. Parrondo J, Ibáñez C, Grande C, Palau J, Páramo JA, Villa G. Economic evaluation of Thrombopoietin Receptor Agonists in the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. *Farm Hosp.* 2013 May; 37(3):182-191.

8. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan; (115):168-186.
9. Fernández A. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: Documento de Consenso. *Consenso Español de Hematología*. 2008; (83): 122-5.
10. Espíndola G, Murillo C, Martínez P. *Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Púrpura Trombocitopenica Inmunológica*. México; Secretaria de Salud; 2009.
11. Beutler E. Platelet transfusions: the 20,000/IL trigger. *Blood*. 1993 Mar;(81): 1411–33.
12. Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, Strauss RG, Jones MP, Burns CP. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000/IL versus 20,000/IL. *J Clin Oncol*. 1997 Mar; (15):1143–9.
13. Jeffrey MC. Overview of Platelet Transfusion. *Semin Hematol*. 2010 Jul; (47):235–242.
14. Bruce D. Platelet transfusions: the science behind safety, risks and appropriate applications. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010 Mar; (24): 65–83.
15. Lozano M, Cid J. Platelet concentrates: Balancing between efficacy and safety? *Presse Med*. 2016 Jul; (45): 289-298.

16. Surgenor DM, Wallace EL, Hao SH. Collection and transfusion of blood in the United States. *N Engl J Med.* 1990 Jun; 322 (23):1646–51.
17. Greeno E, McCullough J, Weisdorf D. Platelet utilization and the transfusion trigger: a prospective analysis. *Transfusion* 2007 Feb; (2):201–5.
18. Cameron B, Rock G, Olberg B, Neurath D. Evaluation of platelet transfusion triggers in a tertiary care hospital. *Transfusion* 2007 Feb; (47):206–11.
19. Marwaha N, Sharma R. Consensus and controversies in platelet transfusion. *Transfus Apher Sci.* 2009 Oct; (41): 127–133.
20. Sanz MA, García VV, Fernández A, López M, Grande C, Jarque I, et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clin (Barc).* 2012 Mar; (6):261.e1–261.e17.
21. Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol.* 2008 Jul; (3):348-60.
22. Forest SK, Hod EA. Management of the Platelet Refractory Patient. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2016 Jun; (30): 665–677.
23. Martini R, Horner R, Rodríguez MA, Kempfer CB, Tizotti MK, Ratzlaff. Bacteriological analysis of platelets and cases of septic reactions associated with transfusion of contaminated samples. *Transfus Apher Sci.* 2012 Dec; (47): 313–318.
24. Arkfeld DG, Weitz IC. Immune Thrombocytopenia in Patients with Connective Tissue Disorders and the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009 Mar; (23): 1239–1249.

25. Mithoowani S, Donald M, Arnold M. Immune Thrombocytopenia. En: Craig S, Kitchens M, Konkle B, Crig M, Kessler M. Consultative Hemostasis and Trombosis. 4th. ed. Amsterdam: ELSEVIER ; 2018. p. 127-137.
26. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011 Jan; (16):4190–4207.
27. Toltl LJ, Arnold D. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. Br J Haematol. 2011 Jan;152(1):52-60.
28. Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Eventos hemorrágicos graves en adultos y niños con trombocitopenia inmunitaria primaria: una revisión sistemática. J Thromb Haemost 2015 Mar; (3): 457-64.

ANEXO 1.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

ANEXO 2.

HOLA DE REVISION Y APROBACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACION.

ANEXO 2.
HOLA DE REVISION Y APROBACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACION.



Gobierno del Estado
de Michoacán de Ocampo



"2017, Año del Centenario de la Constitución y de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo"

Dependencia	SECRETARÍA DE SALUD
Sub-dependencia	HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
Oficina	DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
No. de oficio	5009/886/17
Expediente	
Asunto:	Aprobación de protocolo de Investigación.

Morelia, Michoacán, 19 de diciembre del 2017.

DRA. MONICA SOLÍS MANCILLA
RESIDENTE DE 4TO. AÑO DE MEDICINA INTERNA
PRESENTE

Por este conducto informo a usted, que el Comité de Ética en Investigación del Hospital General "Dr. Miguel Silva" con número de registro Conbioética-16-CEI-004-20161212 de fecha de expedición 12 de diciembre del 2016, **reviso y aprobó** el protocolo de investigación titulado:

"Evaluación de prescripción de la transfusión plaquetaria en pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria del Servicio de Hematología en el Hospital General "Dr. Miguel Silva."

No omito mencionar que deberán presentar resultados a estos comités para su revisión y aprobación previa a la impresión de su tesis.

Sin más por el momento, le envié un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Maria Teresa Tinoco Zamudio
DRA. MARIA TERESA SILVIA TINOCO ZAMUDIO
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"



**COMITE DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN**

MTSTZ*JFLB*SBV
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN

Dr. José Francisco López Beltrán
DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL
"DR. MIGUEL SILVA"



COMITE DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN

Michoacán #EstáenTi

Al contestar este oficio, cítanse los datos contenidos en el cuadro del ángulo superior derecho

ANEXO 1
TABLA DE RECOLECCION DE DATOS

Paciente	Edad	Sexo	Núm. PLT Dx	Sangrado		Transfusión		Indicación Correcta		Cifra de Plaquetas					SC	Refractariedad		Días estancia Hospitalaria	Núm. Recaídas	Esteroides			Otras líneas de Tx	
				Si	No	Si	No	Si	No	24 hr	1 s	1 m	3 m	6 m		Si	No			Si	No			
				Con RV	Sin RV														MTP	DXT	PDN			

59

Núm.: Número.
 PLT: Plaquetas.
 Dx: Diagnóstico.
 Tx: Tratamiento.
 RV: Riesgo Vital.
 HR: Horas.

M: Meses.
 SC: Superficie Corporal.
 MTP: Metilprednisolona.
 DXT: Dexametasona.
 PDN: Prednisona.