

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

HOSPITAL DE PEDIATRIA



TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

HEMATOLOGO PEDIATRA

**“EVOLUCION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA
EN PACIENTES PEDIATRICOS CON TROMBOCITOPENIA INMUNE
PRIMARIA CRONICA EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL DE
OCCIDENTE”**

PRESENTA:

Dra. Samantha Lang Salas

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Luis Toro Castro

CO-DIRECTOR DE TESIS

Dra. Rosa Ortega Cortes

Guadalajara, Jalisco

Octubre 2019



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.

**EVOLUCION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA EN
PACIENTES PEDIATRICOS CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA
CRONICA EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

Asesor responsable y director de tesis

Dr. José Luis Toro Castro

Médico Adscrito al Servicio de Hematología Pediátrica.

Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría CMNO.

Matricula 99145247

Asesor metodológico y co-director de tesis

Dra. Rosa Ortega Cortes

Jefe del Enseñanza

Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría CMNO.

Matricula 9951873

Tesista

Dra. Samantha Lang Salas

Médico Residente de 1° año de la Subespecialidad de Hematología Pediátrica.

Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría CMNO.

Matricula 97201271

Lugar donde se realizó el estudio

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente,
UMAE Hospital de Pediatría, Servicio de Hematología pediátrica.

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por haberme escogido para esta vocacion, por ser mi fortaleza en cada momento de debilidad y felicidad, por enseñarme que todo tiene una finalidad en esta vida.

A mis padres por tanto apoyo, cariño y comprensión en todo momento, por que gracias a ellos he llegado ha lograr mis sueños, a Micho y Vanne por llenar mi vida de alegría y amor cuando lo he necesitado.

A mis maestros, el Dr. Jose Luis Toro y la Dra. Janet Soto por todo el apoyo brindado, por su paciencia, tiempo y amistad, gracias por compartir su experiencia y conocimientos.

Al resto de mis medicos adscritos por sus enseñanzas, por que de todos se aprende algo para crecer tanto personal como profesionalmente.

A mis compañeros Miguel, Lydia y Karina porque juntos compartimos momentos de alegría y tristeza, gracias hacer mas ligera esta aventura.

Y por ultimo a mis pacientes, por compartir conmigo su vida, su enfermedad y valentia, por haber reafirmado mi compromiso cada dia para con ellos, por que aprendi que no siempre se puede curar pero si consolar y acompañar.

Mil gracias a todos!

Índice

Resumen Estructurado	2
Glosario de Términos	4
Introducción	5
Marco teórico	5
Antecedentes	11
Planteamiento del problema	15
Justificación	16
Objetivos	17
Hipótesis	18
Material y métodos	19
Descripción del estudio	25
Análisis estadístico	26
Aspectos éticos	28
Resultados	29
Discusión	35
Conclusiones	39
Referencias bibliográficas	40
Anexos	43

Resumen Estructurado

Título: Evolución de la respuesta al tratamiento de segunda línea en pacientes pediátricos con Trombocitopenia Inmune Primaria crónica en el Centro Medico Nacional de Occidente

Antecedentes: La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es un trastorno autoinmune caracterizado por la destrucción inmunológica de las plaquetas en ausencia de causa precipitante produciendo una trombocitopenia aislada. Ocurre en el 3 a 5% de los niños, mientras que el 20 a 30% desarrollará una enfermedad crónica. El inicio de tratamiento se decide de acuerdo a las guías internacionales, las cuales se dividen en diferentes líneas de tratamiento (primera, segunda y tercera línea). Existen una clasificación para valorar la respuesta al tratamiento como respuesta completa, respuesta, sin respuesta, perdida de la respuesta completa y perdida de la respuesta.

Objetivo general: Evaluar la evolución de la respuesta al tratamiento de segunda línea en pacientes pediátricos con Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, observacional donde se evaluó a pacientes pediátricos con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica, tratados en el periodo del 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2017, evaluando la respuesta al tratamiento empleado de segunda línea (Rituximab, Ciclosporina, Danazol, Esplenectomía, Sirolimus). Para el análisis descriptivo de variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes, mientras que para variables cuantitativas se valoraran con desviaciones estándar o medianas y rangos según la distribución de los datos. Para estadística inferencial: Para variables cualitativas se analizaron con Chi² o prueba exacta de Fisher. Para variables cuantitativas se utilizó Kruskal Wallis en curva no simétrica. Para el análisis de valores antes y después de tratamiento: Para variables cualitativas se utilizaron McNemar. Para variables cuantitativas se utilizó t pareada en caso de curva simétrica o Wilcoxon en caso de curva no simétrica. Se realizó una base de datos en Excel. Y para realizar el análisis estadístico se utilizó

paquete estadístico SPSS versión 23.0. Se consideró significancia estadística cuando el valor de p sea <0.05 . Los resultados se presentaron en tablas y gráficas.

Resultados: Se encontraron 109 pacientes con TIP de los cuales 25 pacientes tendieron hacia la cronicidad, con predominio del sexo masculino (60%) y en la etapa preescolar (46%), los cuales principalmente presentaron petequias (72%) y equimosis (56%). El 84% recibieron tratamiento de segunda línea al cumplir los 12 meses del diagnóstico, el resto inicio antes por presentar hemorragias importantes. Se dividieron en cinco grupos de tratamiento, el Grupo I recibió esplenectomía con una respuesta completa 72% al mes de iniciado el tratamiento (med 121,000, $p=0.005$), Grupo II con Rituximab de los cuales obtuvieron respuesta completa 45%, sin embargo el predominio obtuvo respuesta parcial a los 6 meses (med 37,000, $p=0.018$), Grupo III manejado con Sirolimus de los cuales obtuvieron respuesta completa en el 33.3% a los 12 meses (med 1004,000, $p=0.028$), sin embargo los grupos VI (Ciclosporina) y Grupo V (Danazol), no obtuvieron respuestas completas. Actualmente el 72% mantiene respuesta completa y el 64% no presentó alguna complicación asociada al tratamiento.

Conclusiones: Encontramos prevalencia de TIP crónica similar a la descrita en la literatura (22%), los pacientes se ven beneficiados con esplenectomía siendo mayores de 6 años y se puede ofrecer a menores de 6 años como alternativa terapia con Rituximab.

Glosario de Términos

ANA	Anticuerpos antinucleares.
GP	Glicoproteína.
ICIS	Intercontinental Cooperative ITP Study Group.
IFN-γ	Interferón gama.
IGIV	Inmunoglobulina intravenosa
IWG	International Working Group
TIP	Trombocitopenia Inmune Primaria
TIPC	Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica
Th1/Th2	Linfocitos T helper 1 y/o 2
TNF-α	Factor de necrosis tumoral α .
TPO	Trombopoyetina
TPO-Ras	Agonistas del receptor de trombopoyetina.

Introducción.

La Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP), anteriormente conocida como Purpura Trombocitopenia Idiopática, se define como un trastorno autoinmune caracterizado por la destrucción inmunológica de las plaquetas en ausencia de causa precipitante produciendo una trombocitopenia aislada (plaquetas $< 100 \times 10^9$ /L). Existen causas secundarias de trombocitopenia dentro de las cuales las principales son las enfermedades autoinmunes, infecciones virales, enfermedades linfoproliferativas, tumores sólidos e incluso algunos medicamentos.^{1,2}

Tiene incidencia de 0.25-1: 10 000 niños y prevalencia de 1.9 a 6.4 casos por 100 000 por año con una edad de presentación entre los 1 y 7 años de edad.^{2,3}

Comúnmente es de carácter benigno y autolimitado con o sin tratamiento, resolviendo espontáneamente a los 6-18 meses, sin embargo del 20-30% de los niños pueden continuar persistiendo con recuento plaquetario bajo con síntomas hemorrágicos después de los 6 meses del diagnóstico. Rara vez las hemorragias llegan a amenazar la vida del paciente y principalmente se presente con hemorragia intracraneal (0.2-0.9%).³

Marco teórico

El *International Working Group (IWG)* definió tres fases de la TIP, definidas de la siguiente manera: De reciente diagnóstico (del diagnóstico a los 3 meses), persistente (3-12 meses del diagnóstico) y crónica (> 12 meses); además definió TIP grave cuando se presentan nuevos datos de sangrado requiriendo tratamiento adicional o de rescate con un diferente agente plaquetario o incrementar la dosis del tratamiento actual.^{1,2,3}

Entre los factores de riesgo que se han visto asociados son el antecedente de una infección viral semanas previas (2 semanas) o la vacunación reciente (sobre todo Sarampión, rubeola y parotiditis). 1 Existe un gran estudio multicéntrico realizado por el Registro Internacional de TIP en la Infancia donde participaron 136 centros

de 38 diferentes países, recopilándose datos de 2031 niños con TIP. La frecuencia de presentación alcanzó un pico durante la primavera y un nadir durante el otoño.³

Las principales manifestaciones clínicas son las hemorrágicas, desde petequias, epistaxis, equimosis, hematuria, purpura húmeda, hemorragia intestinal e incluso hemorragia intracraneal (aunque en menor grado), descartándose la presencia de linfadenopatías y visceromegalias, siendo así el diagnóstico de TIP por exclusión.^{1,4,5}

La fisiopatología de la enfermedad ocurre como resultado de la presencia de anticuerpos antiplaquetarios dirigidos principalmente contra las glicoproteínas de membrana plaquetaria GP IIb/IIIa y GP Ib/IX, la unión de IgG a las plaquetas estimula la opsonización y la fagocitosis por las células reticuloendoteliales principalmente en el bazo (Figura 1).⁶ Como resultado, la vida útil de las plaquetas circulantes, que normalmente es de 8 a 10 días, se reduce profundamente a unas pocas horas. Por lo tanto, la TIP está claramente asociada con la depuración prematura de plaquetas en la periferia.^{6,7}

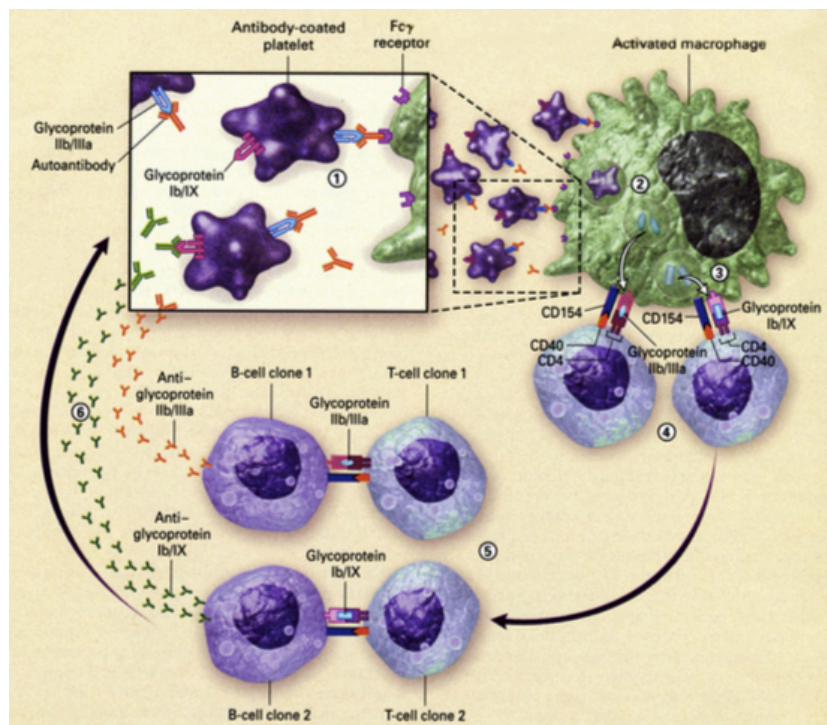


Figura 1.

Los autoanticuerpos también pueden unirse a los megacariocitos en la médula ósea, interfiriendo así en la supervivencia o diferenciación de los mismos. También existe evidencia con una producción deficiente de trombopoyetina (TPO) (estimulante de la proliferación de megacariocitos).⁶

La generación de autoanticuerpos inicialmente involucra una célula dendrítica presentadora de antígeno, linfocito B autorreactivo, célula Th1 y sus citocinas como TNF- α e IFN- γ . Sin embargo, también hay evidencia de la presencia de un defecto en la función de las células T reguladoras, aumento de la relación Th1/Th2 producido por IL-17 que puede llevar a la incapacidad para suprimir la producción de autoanticuerpos por las células B. Además se ha asociado con el antecedente de una infección viral y el mecanismo de “mimetismo molecular”, con un estado inflamatorio inicial. Otro posible mecanismo para la inducción de TIP inducida por virus incluye la absorción viral de epítopes en la superficie plaquetaria resultando en anticuerpos antivirales y destrucción complementaria de plaquetas, el complejo inmune se adhiere a las plaquetas con su consecuente destrucción, la alteración de los epítopes las hacen antigénicas. Los linfocitos T CD8⁺ también causan trombocitopenia en un pequeño número de casos, dañando la megacariopoyesis.^{6,7,8}

El diagnóstico se realiza por exclusión, siendo necesaria una historia personal y familiar detallada para evaluar trombocitopenias hereditarias, examen físico en búsqueda de datos que nos orienten a trombocitopenias secundarias, conteo sanguíneo completo con diferencial encontrando como dato importante la trombocitopenia aislada con un volumen medio plaquetario elevado o normal, puede llegar a coexistir anemia en casos de hemorragia importante, reticulocitos, los cuales deben ser normales, y frotis de sangre periférica encontrando plaquetas escasas de apariencia grande y complejas. No hay un estándar de oro para establecer el diagnóstico.^{1,9,10}

Si existen síntomas o signos atípicos se sugiere realizar un aspirado de médula ósea para descartar síndromes mielodisplásicos, síndromes de falla medular e incluso leucemia. No se recomienda como estudio de rutina.^{1,11}

El objetivo del tratamiento es lograr un recuento plaquetario que este asociado a mantener una adecuada hemostasia. La decisión del tratamiento debe ser individualizado, basándose en múltiples factores, entre ellos las manifestaciones hemorrágicas, así como características del paciente, incluyendo su estilo de vida, enfermedades asociadas, intervenciones quirúrgicas próximas, infecciones presentes, edad, entre otros.^{1,3,6} Aunque la cifra plaquetaria es muy controvertida, se propone una evaluación clínica de la gravedad en función a las manifestaciones hemorrágicas y de unos indicadores cuya presencia incrementa el riesgo de hemorragia grave, principalmente la intracraneal (Cuadro 1).²

Cuadro 1. Criterios para la evaluación clínica de la gravedad de la enfermedad.

Clínica cutánea	Equimosis, petequias en piel. Incluyen pacientes con petequias aisladas en la mucosa oral
Clínica mucocutánea	Epistaxis que precisa taponamiento
Hemorragia activa	Hematuria Hemorragia digestiva macroscópica Menorragia Gingivorragia importante Cualquier hemorragia con riesgo razonable de precisar transfusión de concentrado eritrocitario.
Factores de riesgo hemorrágico	Hematuria Traumatismo craneoencefálico, politraumatismo previo Tratamiento con antiagregantes hasta 7-10 días antes Diátesis hemorrágica: coagulopatía, vasculitis

Existen diversas opciones de tratamiento, entre ellas se encuentra el tratamiento de primera línea el cual se instaura al momento del diagnóstico, en base a manifestaciones clínicas, recuento plaquetario y factores hemorrágicos, entre ellos los corticoesteroides como la prednisona o metilprednisolona, inmunoglobulina humana intravenosa e inmunoglobulina anti-D, cada una con sus especificaciones y contraindicaciones específicas.^{1,2}

Posterior a esta terapia podremos evaluar la respuesta al tratamiento, tanto clínicamente y bioquímicamente con la mejoría del recuento plaquetario, de la siguiente manera:^{1,6}

Tipos de respuesta:¹

Respuesta completa: cuando el conteo plaquetario es de al menos $100 \times 10^9/L$ y no se reportan datos de sangrado.

Respuesta parcial: Es definida como cualquier conteo plaquetario entre 30 y $100 \times 10^9/L$ y al menos el doble del conteo basal en ausencia de sangrado.

Sin respuesta: se define como cualquier conteo plaquetario menor a $30 \times 10^9/L$ o menos del doble del conteo inicial; o presencia de datos de sangrado, se incluye a aquellos pacientes dependientes de corticoides u otros tratamientos.

Tratamiento de rescate: Necesidad de la administración de corticoesteroides o inmunoglobulina para mantener el conteo plaquetario en o sobre $30 \times 10^9/L$ y/o para evitar sangrado.

En caso de fracaso al tratamiento de primera línea, frecuencia y gravedad de la hemorragia, así como impacto en la calidad de vida del paciente existe una segunda línea y tercera línea de tratamiento, las cuales son útiles en casos con TIP persistente, crónica o refractaria.^{1, 12} Entre ellos se encuentran la esplenectomía, Rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20), algunos agentes inmunosupresores (como la Ciclosporina, Micofenolato de mofetilo, Dapsona, Sirolimus), agonistas de receptor de trombopoyetina TPO-Ras (Eltrombopag y Romiplostim).^{12,13} Durante esta terapia puede utilizarse lo llamado “Terapia de Rescate” la cual consiste en el uso de corticoesteroides y/o Inmunoglobulina

humana intravenosa e en caso de riesgo de hemorragia o circunstancias especiales que requiera mantener un conteo plaquetario mayor.¹

Existen otras terapias, menos utilizadas, que pueden utilizarse en caso de cronicidad o refractariedad como lo es la quimioterapia con Vincristina, Vinblastina o Ciclofosfamida, así como el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD25 (Basiliximab), anti-CD52 (Alemtuzumab), anti-CD80/86 (Abatacept), anti-IL2 receptor (Daclizumab), aunque muchos de ellos aun en fase de estudio y aun no aprobados en pacientes pediátricos.¹⁴

Antecedentes

La trombocitopenia inmune primaria es un trastorno autoinmune con destrucción plaquetaria, alteración en la megacariopoyesis y un sistema inmunitario desregulado.¹⁵

En 1997 se fundó el *Intercontinental Cooperative ITP Study Group* (ICIS) con el objetivo de establecer una red mundial para la recolección de datos en niños, continuar estudios sobre el diagnóstico y tratamiento, así como incluir predictores tempranos de TIP Crónica.¹⁶

Existe una revisión sistemática y metanálisis de estudios realizado entre 1975 y 2013, incluyendo varios países, encontrando como factores predictivos asociados a TIP crónica el sexo femenino, edad mayor a 10 años al momento del diagnóstico, sin antecedente de vacunación o infección previa, de inicio o presentación insidiosa, con un conteo plaquetario al momento del diagnóstico mayor a 10,000 plaquetas, ANA positivo, la coexistencia de enfermedad autoinmune así como tratamiento combinado de primera línea con corticoesteroides a dosis estándar (metilprednisolona 1mg/kg/día) e inmunoglobulina humana intravenosa, y como factores protectores para TIP crónica la presencia de purpura húmeda y tratamiento con inmunoglobulina intravenosa como tratamiento de primera línea.¹⁷

En cuanto a las opciones terapéuticas de segunda línea, existen diversos estudios comparativos, uno de ellos, estudiaron a 72 adultos y 66 niños que recibieron tratamiento con Rituximab, los cuales mantuvieron la respuesta después de 5 años solo el 20%.¹⁸ Otro estudio retrospectivo, en la edad pediátrica, de 22 niños, solo 11 respondieron y 8 de ellos presentaron recaída después de los 2-26 meses de haber iniciado el tratamiento con Rituximab.¹⁹ Se ha demostrado que las adolescentes femeninas con <24 meses de duración con TIP se ven beneficiadas con la terapia con Rituximab y dexametasona.²⁰

En cuanto a la esplenectomía, a menudo se utiliza después del fracaso de la terapia con esteroides, existe un Consenso Internacional donde se sugiere aplazar hasta que se establezca la fase crónica (12 meses), y si es posible, solo cuando

no se pueda mantener un recuento adecuado con terapia medica, se desarrollen reacciones adversas a las diferentes alternativas medicas, y en el caso de la edad pediátrica sea mayor de 6 años de edad, por el alto riesgo de infecciones por microorganismos encapsulados, sin embargo, están descritas respuestas completas sostenidas hasta del 70-80%. 1,21 Existe una revisión sistemática de 135 series de casos publicados entre 1966 y 2004 donde se reporto una respuesta completa del 66%, con un seguimiento medio de 28 meses. Se recomienda la esplenectomía laparoscópica ya que se asocia a menor traumatismo, genera menos dolor postoperatorio y se asocia con menos infecciones de la herida conduciendo a una menor estancia intrahospitalaria, convalecencia mas rápido.²¹

Existe un estudio japonés publicado en agosto 2017, donde compararon la tasa de respuesta entre pacientes (adultos y niños) sometidos a esplenectomía frente a Rituximab como terapia de segunda línea. Fueron pacientes con TIP que no respondieron a corticoesteroides o que sufrieron recaída durante el periodo de 1990-2014. De 62 pacientes, 30 (48.38%) requirieron terapia de segunda línea, 19 (63%) recibieron Rituximab y 11 (37%) se sometieron a esplenectomía. El recuento plaquetario al momento del diagnostico no fueron diferentes entre los dos grupos ($p=0,062$), pero si los pacientes del grupo de esplenectomía eran mas jóvenes ($p=0,011$). La respuesta a la terapia no mostro diferencias significativas entre los dos grupos (OR 2.03, IC del 95% (0.21-22.09), $p=0.549$).²²

Por otro lado, se ha demostrado que la ciclosporina A es eficaz en pequeñas series de niños con TIP crónica y podría reducir la necesidad de terapia esteroidea crónica y/o esplenectomía. Se revisaron en un estudio a pacientes menores de 18 años con TIP crónica o persistente tratados con ciclosporina A entre enero 1998 y junio 2015, donde se incluyeron a 30 pacientes (14 niños y 16 niñas) con una mediada de edad de 5 años (rango 0.5 a 16.2 años). La terapia se inicio a una mediada de 13.9 meses después del diagnostico de TIP y se administró por una duración media de 9.3 meses (0.2-63.9 meses), con un recuento plaquetario previo de 12,000 plaquetas (4000-199,000 plaquetas) a una dosis media de 6mg/kg/día (2.4 – 7.5mg/kg/día). La respuesta completa se logro en 17 pacientes (57%) de los cuales 7 (23%) mantuvieron la respuesta. Los efectos adversos (mas

común el hirsutismo) fueron tolerados y reversibles, por lo cual también es una buena opción de terapia.²³

La Dapsona es otro tratamiento de segunda línea utilizado en TIP crónica o persistente, es barata y tiene tasas de respuesta comparables como la Azatioprina, Danazol, Ciclofosfamida, ciclosporina y la Vincristina. Existe un análisis retrospectivo donde incluyeron a 38 pacientes (de un total de 313 pacientes) tratados con Dapsona del 2004 al 2012, todos fueron masculinos y se les descarto la presencia de deficiencia de G6PD previamente. De los 38 pacientes (12 niños y 26 adultos), 30 fueron con TIP crónica y 7 con TIP persistente, con una dosis promedio de 1.57mg/kg/día obteniendo el tiempo de respuesta medio a los 57 días (19-108 días). Se obtuvo una respuesta completa en el 40.5% de los pacientes, 2 presentaron respuesta sostenida (46 meses) después de la interrupción del medicamento, concluyendo que la Dapsona es una terapia de segunda línea con una tasa de respuesta aproximadamente del 50%, sin embargo con alto riesgo de recaída al momento de retirar el medicamento.²⁴

En cuanto al Sirolimus, ha sido utilizado para tratar citopenias causadas por destrucción mediada por inmunidad. Se realizó un estudio en el 2017 donde se manejaron a 17 pacientes, de los cuales 12 padecían TIP crónica, de los cuales el 73% lograron una remisión completa, el 78% de ellos en 3 meses. Solo 2 pacientes no lograron una respuesta sostenida, concluyendo que es seguro y efectivo como ahorrador de corticoesteroides en el tratamiento de TIP crónica y persistente.²⁵

Respecto a las complicaciones existe un estudio que se realizó en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM, Toluca en el 2014 donde encontraron un total de 16 complicaciones postratamiento, asociados a las diferentes líneas de tratamiento, de los cuales el más común fue Diabetes Mellitus tipo 2 en 5 pacientes (31.25%), Síndrome de Cushing en 3 pacientes (18.75%), asociados al tratamiento con corticoesteroides; Infecciones sistémicas en 3 pacientes (18.75%), y Tromboembolia Pulmonar en 1 paciente (6.25%), asociados a la esplenectomía, reacciones alérgicas en 2 pacientes, asociadas al uso de Rituximab (12.5%); y

finalmente 1 paciente con hipertensión arterial sistémica; asociado al uso de corticoesteroides, aunque fue realizado en adultos ningún paciente pediátrico esta exento de sufrir este tipo de complicaciones.²⁶

Existe un estudio que se realizo en nuestro país, donde se seleccionaron tres guías internacionales, importantes por su contenido y difusión, para establecer una comparación entre lo expresado por los hematólogos encuestados y lo que proponen las guías internacionales, de los cuales el 66.7% de los médicos encuestados utilizan las guías para tomar decisiones terapéuticas, como tratamiento de primera línea, el 67% de los participantes inician con prednisona y el 24% dexametasona, en cuanto a la TIP crónica/persistente, el 47% utilizan Danazol, sin embargo el 67% realizan esplenectomía, encontrando así algunas diferencias entre la practica clínica del hematólogo en México y las recomendaciones internacionales, dentro de sus justificaciones para no apegarse a las guías fueron principalmente la falta de insumos, las complicaciones y manejo de las mismas, falta de experiencia o costumbres arraigadas.²⁷

Planteamiento del problema.

La trombocitopenia inmune primaria es un trastorno autoinmune en ocasiones autolimitado, de baja incidencia en la edad pediátrica, la mayoría con respuesta completa al tratamiento de primera línea (inmunoglobulina humana, corticoesteroides, inmunoglobulina anti-D), sin embargo del 20 al 30% de la población puede evolucionar a la cronicidad lo que conlleva a un reto para el manejo para el medico hematólogo pediatra.

Por ello nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la evolución de la respuesta al tratamiento de segunda línea con trombocitopenia inmune primaria crónica del paciente pediátrico?

Justificación.**Magnitud.**

La trombocitopenia inmune primaria es un trastorno autolimitado de baja incidencia, con alto riesgo de hemorragia, que incluso puede llegar a comprometer la vida del paciente, por lo que es vital iniciar el tratamiento de manera oportuna, sin embargo existen pacientes que no responden al tratamiento de manera favorable y llegan a evolucionar hacia la cronicidad y refractariedad, requiriendo manejo de segunda línea para lograr control de la enfermedad. Conocer la evolución que presentan estos pacientes que no respondieron nos orientaría a la mejor opción a utilizar en futuros pacientes en dicha situación.

Trascendencia.

Es importante la realización de este estudio para conocer la incidencia de la enfermedad en nuestra población, el manejo inicial recibido y cuantos de ellos tienden a la cronicidad y/o refractariedad, así como la evolución posterior a haber recibido manejo de segunda línea y, en un futuro, elegir cual sería la mejor opción terapéutica en estos casos. En México existen pocos datos epidemiológicos sobre este padecimiento con lo cual afecta la practica del hematólogo diaria, ya que con frecuencia las recomendaciones de las guías extranjeras no pueden aplicarse en nuestro país, sin embargo en ocasiones se pueden realizar modificaciones que reducen los gastos sin perder la eficacia terapéutica.

Factibilidad.

Este estudio es factible debido a que en la unidad se reciben aproximadamente 44 casos al año de pacientes con diagnostico de trombocitopenia inmune primaria de los cuales cerca del 20% llegan a evolucionar a la cronicidad y contamos con insumos necesarios dentro del instituto para su realización (tanto personal como opciones terapéuticas como la esplenectomía, Rituximab, Sirolimus, Ciclosporina y anteriormente Danazol).

Vulnerabilidad.

Este estudio es una cohorte retrospectiva en la cual se revisaron los expedientes clínicos, por lo que estuvimos limitados a la existencia de expedientes completos, a que los pacientes hayan acudido a citas de control y se hayan realizado sus exámenes.

Objetivos:

Objetivo general:

Evaluar la respuesta al tratamiento de segunda línea (Esplenectomía, Rituximab, Sirolimus, Ciclosporina o Danazol) en pacientes pediátricos con Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica

Objetivos Específicos:

1. Evaluar la prevalencia de Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica en pacientes pediátricos del Centro Medico Nacional de Occidente.
2. Evaluar la respuesta al tratamiento de segunda línea que reciben los pacientes con TIP clasificada como respuesta completa, parcial o sin respuesta en el conteo plaquetario según la guía de la Sociedad Americana de Hematología 2011.
3. Evaluar al cuanto tiempo de haber recibido una terapia de segunda línea obtienen la respuesta en el conteo plaquetario.
4. Evaluar cual población requerirá un tratamiento de tercera línea o serán catalogados como refractarios al tratamiento.

Hipótesis.

La mejor respuesta clínica a tratamiento en pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune primaria crónica se obtiene con la esplenectomía.

Materiales y métodos.

Características donde se realizó el estudio.

Centro Médico Nacional de Occidente, UMAE Hospital de Pediatría, localizado en Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, Unidad de 3° nivel de atención, donde se atienden en su mayoría pacientes derivados de otras unidades de atención del Occidente del país.

Diseño del estudio.

Estudio de cohorte retrospectiva.

Universo de estudio.

Pacientes pediátricos del servicio de Hematología pediátrica del Hospital de Pediatría, con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica, tratados con Esplenectomía, Rituximab, Sirolimus, Ciclosporina o Danazol en el periodo comprendido entre 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2017.

Unidad de observación.

Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria crónica en el periodo del estudio establecido.

Tamaño de la muestra.

No se realizó cálculo muestral debido a que se incluyeron todos los expedientes de pacientes que cumplieron con criterios.

Muestreo.

No probabilístico de casos consecutivos por conveniencia.

Grupos de estudio.

Grupo I. Uso de Esplenectomía

Grupo II Uso de Rituximab

Grupo III Uso de Sirolimus

Grupo IV Uso de Ciclosporina

Grupo V Uso de Danazol

Criterios de selección.

Criterios de inclusión.

- Expedientes clínicos completos de pacientes de 0-15 años de edad al momento del diagnóstico.
- Sexo femenino o masculino.
- Pacientes con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con Esplenectomía, Rituximab, Sirolimus, Ciclosporina o Danazol.

Criterios de No inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de trombocitopenia secundaria.
- Pacientes que hayan recibido algún otro tratamiento de inmunomodulación en otra unidad.
- Expedientes clínicos incompletos.
- Pacientes a los cuales se les haya perdido el seguimiento posterior a concluir el tratamiento.

Criterios de Eliminación.

- Pacientes que perdieron seguimiento por la consulta por pérdida de derechohabiencia del IMSS.
- Pacientes que cumplieron mayoría de edad dentro del IMSS y cambiaron de sede.
- Pacientes que cambiaron de residencia.

Definición de variables

Variables independientes

Variable	Tipo de variable	Escala	Unidad de medición	Definición operacional
Edad	Cuantitativa	Continua	Años y Meses	Tiempo transcurrido del nacimiento a la realización del diagnóstico de la enfermedad. Se preguntará la fecha de nacimiento a los familiares del niño y se calculará en años y se corroborará con el número de afiliación del carnet del IMSS.
Género	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Hombre Mujer	Característica biológica que diferencian al hombre de la mujer. Identificación del sexo, consignado en el expediente clínico al examen físico.
Terapia con Esplenectomía	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Presente o Ausente	Procedimiento quirúrgico que consiste en eliminar de manera parcial o total el bazo, mediante laparoscopia o cirugía abierta con la finalidad de eliminar el sitio de destrucción plaquetaria.
Terapia con Rituximab	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Presente o Ausente.	Anticuerpo monoclonal anti-CD20 presente en los linfocitos B, con el objetivo de erradicar el clon de células productoras de anticuerpos antiplaquetarios. Dosis: 375mg/m ² una vez por semana por 4 semanas
Terapia con Sirolimus	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Presente o Ausente	Tratamiento inmunosupresor el cual su mecanismo de acción se basa en inhibir la proliferación

				celular mediada por citocinas y factores de crecimiento Dosis: 1mg/m2/d
Terapia con Ciclosporina	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Presente o Ausente	Tratamiento inmunosupresor el cual su mecanismo de acción se basa en inhibir la síntesis de IL-2, al impedir la activación del linfocito T CD4. Dosis: 5mg/kg/día por 7 días, después 2.5-3mg/kg/día por 6 meses.
Terapia con Danazol	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Presente o Ausente	Andrógeno sintético que disminuye la expresión de la porción Fc del macrófago por lo que disminuye el aclaramiento plasmático del complejo anticuerpo-plaqueta y la producción de anticuerpos, con lo que aumenta la actividad inmunosupresora de los linfocitos T CD8. Dosis: 400-800mg/día por 3-6 meses

Variables dependientes

Variable	Tipo de variable	Escala	Unidad de medición	Definición operacional
Evolución posterior al tratamiento (EPT)	Cualitativa	ordinal	Respuesta completa Respuesta parcial Sin respuesta	Esta variable se divide en tres apartados, la evolución en aquellos que recibieron Esplenectomía, Rituximab, Sirolimus, Ciclosporina o Danazol. Cabe especificar que cada uno de ellos se divide en 3 respuestas diferentes.

				Cada una de las respuestas a cualquier modalidad de tratamiento se definen a continuación
Respuesta completa	Cualitativa	nominal	Conteo plaquetario	Cuando el conteo plaquetario es de al menos $100 \times 10^9/L$ y no se reportan datos de hemorragia.
Respuesta Parcial	Cualitativa	nominal	Conteo plaquetario	Es definida como cualquier conteo plaquetario entre 30 y $100 \times 10^9/L$ y al menos el doble del conteo basal en ausencia de sangrado.
Sin respuesta	Cualitativa	nominal	Conteo plaquetario	Se define como cualquier conteo plaquetario menor a $30 \times 10^9/L$ o menos del doble del conteo inicial; o presencia de datos de sangrado, se incluye a aquellos pacientes dependientes de algún fármaco.
Tiempo de respuesta	Cuantitativa	Discreta	Días, Meses	Tiempo desde que se inicia el tratamiento hasta lograr la respuesta completa o respuesta parcial.
Pérdida de respuesta completa o parcial	Cuantitativa	Discreta	Días, meses	Tiempo transcurrido desde el momento de respuesta (conteo plaquetario menor a $30 \times 10^9/L$ o menos de dos veces el conteo en cuanto el conteo inicial o sangrado) o respuesta completa (conteo plaquetario menor a $100 \times 10^9/L$ o sangrado) hasta la pérdida de ésta.
Tratamiento de rescate	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Presente Ausente	Necesidad de la administración continua de cualquier

				modalidad de tratamiento para prevenir hemorragias graves.
TIP Crónica	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Presente Ausente	Se define como trombocitopenia ($<100 \times 10^9/L$ plaquetas) por más de 12 meses

Descripción general del estudio.

Desarrollo del estudio.

Se realizó un estudio retrospectivo donde se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria crónica en un periodo de 5 años entre enero 2012 y diciembre 2017 en el Centro Medico Nacional de Occidente, obteniendo la información del expediente clínico como sexo, edad, conteo plaquetario al iniciar tratamiento de segunda línea, al mes, 6 meses y al año de haber recibido el tratamiento, así evaluamos cuantos pacientes obtuvieron respuesta completa, parcial o pérdida de la respuesta y al cuanto tiempo la desarrollaron y evaluar cuantos de estos pacientes requerirán tratamiento de tercera línea o se consideran refractarios a la terapia, así como complicaciones durante el tratamiento o efectos adversos presentados, con estos resultados se realizo una base de datos la cual posteriormente se analizo con Excel y SPSS 23.0.

Se conformaron 5 grupos de acuerdo al tratamiento utilizado: Grupo I. Uso de Esplenectomía; Grupo II Uso de Rituximab; Grupo III uso de Sirolimus, Grupo IV Uso de Ciclosporina, Grupo V Uso de Danazol.

Análisis estadístico:

- Para el análisis descriptivo de variables:
 - Para las variables cualitativas se presentaron como frecuencia y porcentaje.
 - Para variables cuantitativas se presentaron como medias y desviaciones estándar en caso de curva simétrica o medianas y rangos en caso de curva no simétrica.
- Para estadística inferencial:
 - Para variables cualitativas se analizó con Chi ² o prueba exacta de Fisher.
 - Para variables cuantitativas se utilizó ANOVA en caso de curva simétrica o Kruskal Wallis en caso de curva no simétrica. Se realizará cálculo con pruebas posthoc para diferenciación de valores.
- Para el análisis de valores antes y después de tratamiento:
 - Para variables cualitativas se utilizó McNemar.
 - Para variables cuantitativas se utilizó t pareada en caso de curva simétrica o Wilcoxon en caso de curva no simétrica.
- Se utilizó una base de datos en Excel 2010.
- Para análisis estadístico se utilizó paquete estadístico SPSS versión 23 para Windows (Chicago IL USA).
- Se consideró una significancia estadística un valor de $p < 0.05$
- Los resultados se presentaron en tablas y gráficos.

Financiamiento.

El estudio se realizó con recursos propios de la institución, con los insumos que son parte del tratamiento de su padecimiento. No requiere financiamiento.

Recursos Humanos Y Técnicos.

En el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital de Pediatría, se cuenta con personal médico capacitado en el tratamiento, seguimiento y registro de pacientes hematológicos. Se contó con la colaboración del personal del archivo clínico para localización de los expedientes.

Factibilidad.

Consideramos que el estudio es factible ya que se cuenta con personal médico y paramédico capacitado, además en nuestra institución se cuenta con un amplio arsenal de medidas terapéuticas y con los insumos necesarios para realizar el diagnóstico. También contamos con los expedientes de los pacientes, así como un expediente electrónico de los cuales se obtuvieron los datos para el estudio.

Aspectos Éticos.

El protocolo se presentó y se registró para su aprobación por el Comité Local de Investigación en Salud y por el Comité Local de Ética de Investigación del Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Pediatría IMSS cumpliendo con los requisitos y lineamientos de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Reforma 02-04-2014, Artículo 13, Artículo 14, Artículo 16, Artículo 17, Artículo 20, Artículo 21, Artículo 22 y Capítulo III de la Investigación de Menores de Edad o Incapaces.

El presente trabajo de investigación es un estudio observacional, la maniobra no se asigna directamente por el investigador, ya que es parte del tratamiento actualmente establecido en el servicio. Por tratarse de un estudio retrospectivo, solo se revisaron expedientes sin realizar intervención alguna en el paciente, tratándose de un estudio de investigación sin riesgo.

Se guardó la confidencialidad de la información en todo momento de los pacientes incluidos en el estudio, mediante la asignación de una clave a cada niño, la cual se conformó por sus iniciales y su fecha de nacimiento, protegiendo así la privacidad del individuo sujeto a la investigación. Los resultados del estudio pueden ser publicados con propósitos científicos sin que su identidad sea revelada. Esta información se resguardó por un periodo de 5 años en un archivo adjunto de manera electrónica en la computadora de la jefatura del Servicio de Hematología Pediátrica del CMNO- Hospital de Pediatría con contraseña, posteriormente serán eliminados.

Resultados

Se llevó a cabo un estudio descriptivo en pacientes pediátricos con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica en la Unidad Medica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría Centro Medico Nacional de Occidente en un periodo comprendido entre el 01 Enero del año 2012 al 31 de Diciembre del 2017.

Se recabaron los datos de expedientes encontrando un total de 109 paciente con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria de los cuales 25 pacientes (22%) tendieron hacia la cronicidad.

De estos 25 pacientes con diagnóstico de TIPC se identificó predominio del sexo masculino con 15 pacientes (60%) con una mediana de 5 años, principalmente en la edad preescolar como se observa en la Tabla1. Las características clínicas que predominaron fueron las petequias (72%), posteriormente equimosis (56%) y en menor frecuencia el sangrado de tubo digestivo (12%) y otros tipo de hemorragias como metrorragias, hematomas periorbitarios, entre otras (16%).

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de pacientes pediátricos con Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica.

	n=25
Sexo	
Masculino, n (%)	15 (60)
Femenino, n (%)	10 (40)
Edad, años, med (rango)	5 (1-13)
<2 años, n (%)	3 (12)
3 - 6 años, n (%)	12 (46)
7 - 11 años, n (%)	5 (20)
>12 años, n (%)	5 (20)
Características Clínicas, n (%)	
Petequias	18 (72)
Equimosis	14 (56)
Epistaxis	8 (32)
Sangrado de Tubo Digestivo	3 (12)
Gingivorragia	5 (20)
Otras	4 (16)

Previamente recibieron tratamiento de primera línea con inmunoglobulina humana (96%), esteroide sistémico tanto vía oral con prednisona (92%) y metilprednisolona (56%) y pocos pacientes con Anti-D (8%). Posterior a esto se mantuvieron en vigilancia hasta realizar el diagnóstico de TIPC con una mediana de 12 meses, se inició tratamiento de segunda línea antes de los 12 meses en 4 pacientes (16%) principalmente por presentar fenotipo hemorrágico y en el resto después de los 12 meses (84%) como se observa en la Tabla 2.

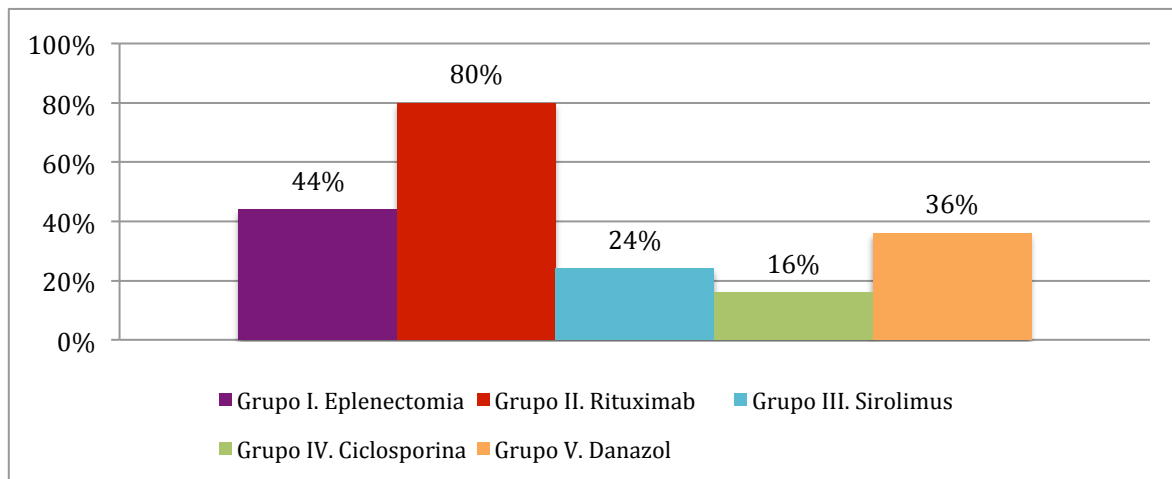
Dentro del tratamiento de segunda línea que se ofreció se dividieron en 5 grupos principales: Grupo I aquellos que recibieron esplenectomía el cual constó de 11 pacientes (44%), Grupo II tratamiento con Rituximab en 20 pacientes (80%), en el Grupo III se incluyeron los pacientes que recibieron Sirolimus los cuales fueron 6 pacientes (24%), en el Grupo IV pacientes que recibieron Ciclosporina con el 16% (4 pacientes) y finalmente en el Grupo V aquellos recibieron Danazol los cuales fueron 9 pacientes (36%). Sin embargo se observó que a pesar de dichos tratamientos hubo la necesidad de requerir al menos dos o más tratamientos para mejorar la respuesta. Aquellos pacientes que recibieron una sola terapia fueron en total 7 pacientes (28%), dos tratamientos 52% y tres o más tratamientos el 20% de la población. Además durante el tratamiento en algún momento se requirió administrar algún tratamiento de rescate (basado en los tratamientos de primera línea) en el 100% de la población ante el riesgo de una hemorragia importante como se observa en la Tabla 2.

Los diferentes tipos de tratamientos empleados así como el porcentaje de pacientes que lo recibieron se pueden observar en el Gráfico 1.

Tabla 2. Tratamientos de primera y segunda línea recibidos en pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica

	n=25
Tratamiento de Primera Línea	
Inmunoglobulina Humana, n (%)	24 (96)
Prednisona, n (%)	23 (92)
Metilprednisolona, n (%)	14 (56)
Anti-D, n (%)	2 (8)
Tiempo de inicio de Tratamiento de segunda línea, med (rango)	
<12 meses	4 (16)
>12 meses	21 (84)
Tratamiento de Segunda Línea	
Grupo I. Eplenectomia, n (%)	11 (44)
Grupo II. Rituximab, n (%)	20 (80)
Grupo III. Sirolimus, n (%)	6 (24)
Grupo IV. Ciclosporina, n (%)	4 (16)
Grupo V. Danazol, n (%)	9 (36)
Pacientes que recibieron:	
Un tratamiento de segunda línea, n (%)	7 (28)
Dos tratamientos de segunda línea, n (%)	13 (52)
Tres o mas tratamientos de segunda línea, n (%)	5 (20)
Tratamiento de Rescate	
Presente, n (%)	25 (100)
Ausente, n (%)	0

Grafico 1. Tratamiento de segunda línea empleado en los pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica.



En los cinco grupos de tratamiento se evaluó la respuesta considerada como completa >100,000 plaquetas, parcial 30,000-100,000 plaquetas y finalmente sin respuesta con <30,000 plaquetas. Aquellos grupos que obtuvieron respuesta completa fueron el Grupo I (Esplenectomía) el 72.2%, Grupo II (Rituximab) con el 45% y finalmente el Grupo III (Sirolimus) con el 33.3% de los pacientes como se observa en la Tabla 3. Aquellos pacientes que obtuvieron una respuesta parcial fueron principalmente los que pertenecen al Grupo IV (Ciclosporina) con el 25%, Grupo II (Rituximab) con el 20% y Grupo III (Sirolimus) con el 16.7% de los pacientes. Sin embargo aquellos que no presentaron respuesta fueron los pacientes correspondientes al Grupo V (Danazol) con el 89% de los pacientes y el grupo IV (Ciclosporina) con el 75% de los pacientes tal como se observa en la Tabla 3.

Tabla 3. Respuesta al tratamiento de segunda línea en pacientes pediátricos con Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica

	Completa	Parcial	Sin Respuesta	Total	p
Tratamiento recibido por grupos					
Grupo I. Eplenectomia, n (%)	8 (72.7)	1 (9.1)	2 (18.2)	11	0.000
Grupo II. Rituximab, n (%)	9 (45)	4 (20)	7 (35)	20	0.001
Grupo III. Sirolimus, n (%)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50)	6	0.000
Grupo IV. Ciclosporina, n (%)	0	1 (25)	3 (75)	4	0.000
Grupo V. Danazol, n (%)	0	1 (11)	8 (89)	9	0.000

Comparación de proporciones con Chi cuadrada

En cuanto a la respuesta plaquetaria se evaluó al inicio del tratamiento, al mes, a los 6 meses y a los 12 meses posteriores de haber terminado el tratamiento, realizando una comparación intra e intergrupos, como se observa en la Tabla 4. En el Grupo I la respuesta completa se observó de acuerdo a la mediana del conteo plaquetario después de un mes de haber recibido el tratamiento ($p=0.005$), en el Grupo II se obtuvo respuesta parcial después de 6 meses de iniciado el tratamiento al igual que en el Grupo III. Sin embargo en el Grupo IV observamos desde el primer mes una respuesta parcial sin embargo con pérdida de la respuesta después de los 6 meses y en el Grupo V no se observa una mediana correspondiente a una respuesta ni parcial ni completa en ningún momento.

Tabla 4. Respuesta plaquetaria con los diferentes tratamientos en pacientes pediátricos con Trombocitopenia Inmune Primaria Cronica

	Grupo I. Esplenectomía	Grupo II. Rituximab	Grupo III. Sirolimus	Grupo IV. Ciclosporina	Grupo V. Danazol	Valor de p
Numero de plaquetas, med (rangos)						
Al Inicio	9,000 (3,000-20,000)	6,000 (3,000-46,000)	27,500 (4,000-85,000)	6,000 (2,000-29,000)	8,000 (3,000-37,000)	0.670
Al mes	121,000 (11,000-1,117,000)	29,500 (2,000-211,000)	27,500 (2,000-99,000)	41,000 (13,000-49,000)	11,000 (3,000-99,000)	0.013
A los 6 meses	274,000 (4,000-441,000)	37,000 (4,000-361,000)	77,500 (10,000-228,000)	26,000 (12,000-58,000)	9,000 (4,000-73,000)	0.050
A los 12 meses	270,000 (6000-424,000)	83,000 (6,000-485,000)	104,000 (8,000-184,000)	18,000 (5,000-33,000)	9,000 (5,000-31,000)	0.065
Valor de p	0.005	0.018	0.028	0.144	0.859	

Comparacion de medianas intragrupo con Wilcoxon. Comparacion de medianas intergrupo con Kruskal Wallis

También se evaluó la evolución que presentaron estos pacientes después del tratamiento (12 meses después) para valorar si continuaban manteniendo esa respuesta tanto completa, parcial o permanecían sin respuesta (incluso perdida de la misma), observando el 72% continúan con respuesta completa, el 20% con respuesta parcial y aun persisten 2 pacientes sin respuesta (Tabla 5).

En cuanto a las complicaciones encontradas predominaron las infecciones recurrentes (12%), hemorragias de repetición (8%) y entre otras se observó un paciente que padeció un tumor de sistema nervioso central, cefalea, etc. Sin embargo el 64% de los pacientes no presento ninguna complicación tal como se observa en la Tabla 5.

Tabla 5. Evolución de la respuesta al tratamiento de segunda línea en pacientes pediátricos con Trombocitopenia Inmune Primaria Cronica

	n=25
Mantiene respuesta, n (%)	
Completa >100,000 plaquetas	18 (72)
Parcial >30,000 y <100,000 plaquetas	5 (20)
Sin respuesta <30,000	2 (8)
Complicaciones, n (%)	
Ninguna	16 (64)
Infecciones recurrentes	4 (16)
Hemorragia de repetición	2 (8)
Otras	3 (12)

Discusión

La Trombocitopenia Inmune Primaria es un trastorno autoinmune de carácter benigno y autolimitado, de importancia clínica ya que en ocasiones presenta fenotipo hemorrágico que puede poner en riesgo la vida del paciente. Su evolución hacia la cronicidad es aun materia de estudio, ya que las terapias actuales no han logrado reportar una resolución total del padecimiento por lo que ante dicha problemática se planteo el objetivo de conocer en nuestra población pediátrica la evolución de la respuesta a los distintos tratamientos que disponemos en nuestra unidad.

En este estudio se identificaron 25 pacientes con diagnostico de TIP crónica (de un total de 109 pacientes) los cuales representan una prevalencia del 22%, concordante con lo reportado por Blanchette & Bolton-Maggs donde refieren aproximadamente el 20-25% de los niños evolucionan hacia la cronicidad, incluso Osman reporta hasta el 30% de los niños continuaran con recuentos plaquetarios disminuidos con o sin sintomatología hemorrágica asociada.^{3,11}

El Registro del Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group reporta mayor afección en el sexo masculino (54%) comparado con el sexo femenino (46%), siendo estas cifras similares a las encontradas en nuestro estudio, donde se reporta 60%(15 pacientes) del sexo masculino y 40% (10 pacientes) del sexo femenino. La edad promedio de presentación de acuerdo a lo publicado en la literatura es principalmente en la edad preescolar, tal como en nuestro estudio donde el mayor pico de incidencia pertenece a los niños entre 3-6 años con el 46%, sin embargo el desarrollo de TIP crónica se ha visto mayor en pacientes mayores de 10 años y con predominio del sexo femenino.¹⁶

Dentro de las características clínicas existe un estudio observacional donde se reportó por Choi, Blanchette y Bolton las principales manifestaciones son la presencia de petequias y equimosis, Lusher demostró mayor presentación de epistaxis en sus pacientes y en menor frecuencia otras hemorragias activas como hematuria, hemorragia digestiva, gingivorragia, menorragia y en menos del 1% hemorragia del SNC. En nuestra población la mayor frecuencia presento petequias

en el 72%, seguido por equimosis en el 56%, por fortuna ningún paciente desarrollo hemorragia del SNC.^{10,11}

De acuerdo a la Guía de la Sociedad Americana de Hematología y el International Working Group se define como trombocitopenia inmune primaria crónica aquellos pacientes que tienen >12 meses o mas de evolución del padecimiento desde su diagnostico. Sin embargo las decisiones terapéuticas se deben tomar considerando múltiples factores entre ellos la clínica del paciente, es por esto que en nuestro estudio encontramos pacientes que se inicio tratamiento antes de cumplir los 12 meses (4 pacientes,16%). Todos nuestros pacientes en algún momento recibieron alguna terapia de primera línea sin tener respuesta, incluso dos o tres de ellas.¹

Dentro de las terapias de segunda línea que se contemplan en la literatura para aquellos pacientes que tienen fracaso a tratamientos previos, clínica hemorrágica activa, trombocitopenia persistente o crónica son la esplenectomía, anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab), altas dosis de dexametasona, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, Danazol, Azatioprina, Dapsona, Sirolimus e incluso combinaciones entre ellos. En nuestro estudio incluimos fármacos que se encuentran disponibles dentro de nuestra unidad y los clasificamos en 5 grupos: Grupo I pacientes que recibieron esplenectomía (44%), Grupo II pacientes manejados con Rituximab (80%), Grupo III manejados con Sirolimus (24%), Grupo IV con Ciclosporina (16%) y por ultimo Grupo V con Danazol (36%). Al menos el 72% de nuestra población requirió dos o mas tratamientos en conjunto para el manejo de trombocitopenia.^{1,2}

En nuestra población pediátrica observamos mayor porcentaje de pacientes con respuesta completa aquellos que se manejaron con esplenectomía (79%) y posteriormente los que se manejaron con Rituximab (45%) obteniendo en ambos una p estadísticamente significativa. En el 2017 se publico un estudio realizado por Ahmed y colaboradores donde encontraron por igual manera respuesta con ambos manejos sin una diferencia estadísticamente significativa (p=0.549). Sin embargo esta descrito que cerca del 70-80% de los pacientes que son sometidos

a esplenectomía mantienen respuestas completas sostenidas aunque se sugiere aplicar esta terapia en mayores de 6 años ante el riesgo de sepsis por encapsulados, en nuestros pacientes se pudo observar una respuesta completa después del mes y la cual mantuvieron hasta 12 meses después del tratamiento con una p estadísticamente significativa ($p=0.005$). en cuanto al grupo II manejado con Rituximab observamos que la respuesta es variable, incluso se inicia a observar una respuesta parcial después de los 6 meses con una mediana de 37,000 plaquetas ($p=0.018$) a diferencia de lo que se comenta Chugh y cols. donde ellos en su estudio observaron recuentos plaquetarios $>100,000$ después de los 6 meses de iniciado el tratamiento en el 48% de sus pacientes manteniendo una remisión del 21-26% a 5 años.^{13,21,22}

Respecto al Grupo III manejado con Sirolimus observamos el 33.3% de los pacientes presentaron una respuesta completa en algún momento del tratamiento observada hasta los 12 meses ($p=0.028$). En el 2017, Jasinski y colaboradores describieron en su estudio el 78% de sus pacientes presentaron una respuesta completa a los 3 meses manteniéndola por un periodo de 2 años lo cual no ocurrió en nuestra población.²⁵

En cuanto a los pacientes manejados con Ciclosporina, Liu y Cheuk describen una respuesta completa en el 57% de sus pacientes con una respuesta sostenida del 23%, desafortunadamente en nuestra población (16 pacientes) no presentamos los mismo resultados ya que ninguno de nuestros pacientes presento respuesta completa, observamos respuesta parcial (25%) al mes de iniciado el tratamiento (mediana 41,000 plaquetas) con una perdida consecutiva de la misma.²³

Finalmente los pacientes incluidos en el Grupo V manejados con Danazol el 89% no presento respuesta alguna durante el tiempo de seguimiento, en el 2016 Liu y colaboradores refirieron los pacientes que ellos manejaron con Danazol el 63% presentaron una respuesta sin embargo el 22% de ellos llegaron a perderla por lo que no se considera un manejo altamente confiable si se busca la respuesta plaquetaria completa y sostenida.¹³

Por ultimo podemos observar que el 72% de nuestros pacientes mantiene una respuesta completa y el 20% una respuesta parcial lo cual los aleja de presentar una hemorragia que amenace su vida, con cerca del 64% de los pacientes sin presentar complicaciones asociadas al tratamiento. Existe una publicación realizada por la ASH, 2016 donde refieren que los estudios publicados de tratamientos de segunda línea están limitados por la falta de ensayos comparativos, requieren un enfoque personalizado para la comprensión de la razón del tratamiento a escoger a la medida de obtener un éxito clínicamente significativo minimizando los posibles efectos adversos, ellos encontraron que los principales efectos observados son la fatiga, sangrados y el impacto en la calidad de vida del paciente.¹³

Conclusiones

Con el presente estudio pudimos evaluar la prevalencia de Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica en nuestra unidad la cual es del 22%, similar a la reportada en la literatura, encontramos predominio en el sexo masculino y en la etapa preescolar.

Los pacientes manejados con Esplenectomía presentan mayor respuesta completa a diferencia de los manejados con Rituximab, Sirolimus, Ciclosporina o Danazol, la cual puede ser primera opción en paciente mayores de 6 años para evitar mayores complicaciones asociadas y en caso de ser menores como primera opción puede ser utilizado el Rituximab.

Encontramos que al mes después de la esplenectomía inicia la respuesta completa la cual permanece, en cuanto al Rituximab a los 6 meses observamos inicio de respuesta parcial al igual que con Sirolimus sin embargo a los 12 meses encontramos respuesta completa, en cuanto a la Ciclosporina al mes inicia respuesta completa con una consecutiva perdida de la misma y mientras con Danazol en ningún momento encontramos respuesta plaquetaria.

Existe aun cerca del 28% de nuestra población que no mantiene una respuesta completa con estas terapias, los cuales pueden ser candidatos a una terapia alternativa disponible en nuestro medio como los son los análogos de la Trombopoyetina como Eltrombopag, ya autorizado por la FDA en el 2015 para uso en pacientes pediátricos.

Referencias Bibliográficas.

1. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther A. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117(16):4190–4207.
2. Sanz MA, García VV, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I. Diagnostico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(6):261.e1–261.e17
3. Osman MEF. Childhood immune thrombocytopenia: Clinical presentation and management. *Sudan J Paediatr* 2012;12(1):27-39.
4. Neunert CE. Current management of immune thrombocytopenia. *Disorders of platelet destruction. Hematology* 2013. 276-282.
5. Saeidi S, Jaseb K, Amin Asnafi A, Rahim F, Pourmotahari F, Mardaniyan S et al. Immune Thrombocytopenic Purpura in Children and Adults: A comparative Retrospective Study in IRAN. *IJHOSCR* 2014;8(3): 30-36.
6. D’Orazio JA, Neely J, Farhoudi N, Pharm BS. ITP in Children: Pathophysiology and Current Treatment Approaches. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Volume 35, Number 1.
7. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning-Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009; 113 (26):6511-6521.
8. Barsam SJ, Psaila B, Forestier M, Page LK, Sloane PA, Geyer JT, et al. Platelet production and platelet destruction: assessing mechanisms of treatment effect in immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117 (21):5723-5732.
9. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115:168-186.
10. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Bennett CM, Neufeld 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):4457-4462.
11. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management. *Hematol Oncol Clin* 2010. N Am 24;249–273
 12. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, 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):2386-93.
 13. Grace RF, Neunert C. Second-line therapies in immune thrombocytopenia. *Hematology* 2016. 698-706
 14. Nomura S. Advances in Diagnosis and Treatments for Immune Thrombocytopenia. *Clinical Medicine insights: Blood disorders* 2016:9
 15. Kuhne T. Advances in chemical pharmacotherapy for the treatment of pediatric immune thrombocytopenia. Taylor & Francis; 2018
 16. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Hematológica* 2011;96 (12) 1831-1837
 17. Heitink-Pollé KMJ, Nijsten J, Boonacker CWB, Hass M, Bruin MCA. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014;124 (22): 3295-3307.
 18. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(25):5989–5995.
 19. Matsubara K, Takahashi Y, Hayakawa A, et al. Long-term follow-up of children with refractory immune thrombocytopenia treated with rituximab. *Int J Hematol*. 2014;99(4):429–436.
 20. Oved JH, Lee CSY, Bussel JB. Treatment of children with persistent and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: 4 infusions of rituximab and three 4-day cycles of dexamethasone. *J Pediatr*. 2017;191(Dec):225–231.

21. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 2012; 20: 960-969
22. Askar AA, Shaheen NA, Zahrani MA, Otaibi MGA, Qahtani BSA, Ahmed F. Splenectomy vs rituximab as a second-line therapy in immune thrombocytopenic purpura: a single experience. *Int J Hematol* 2017; 017-2325
23. Liu APY, Cheuk DKL, Lee AHY, Lee PPW, Chiang AKS. Cyclosporin A for persistent or chronic immune thrombocytopenia in children. *Ann Hematol* (2016) 95:1881–1886
24. Patel AP, Patil AS. Dapsone for immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Platelets*, 2015; 26(2): 164–167
25. Jasinski S, Weinblatt ME, Glasser CL. Sirolimus as an Effective Agent in the Treatment of Immune Thrombocytopenia (ITP) and Evans Syndrome (ES): A Single Institution's Experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;00:000–000
26. Lugo, L. Tesis: Experiencia en el curso clínico en trombocitopenia inmune primaria en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM. 2014
27. Meillon LA, Garcia J, Gomez D. Trombocitopenia inmune primaria (TIP) del adulto en México: características nacionales y su relación con la literatura internacional. *Gaceta Medica de México*, 2014. 150:279-88

Anexos.

Hoja de recolección de datos

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha de recolección: CLAVE:
Nombre: NSS:
Sexo:
Fecha de nacimiento: Edad:
Peso: Talla: IMC:

Fecha de diagnóstico:

Fecha de diagnóstico de TIP Crónica:

Síntomas Presentes:

	Si	No
Equimosis		
Petequias		
Púrpura		
Hematomas		
Sangrado de mucosas		
Epistaxis		
Fiebre		
Otro		

Tratamiento de 1ª línea recibido

Tratamiento de 2ª línea recibido
(Tiempo de administración)

Paraclínicos:

Fecha	Hb	Hto	VCM	HCM	Leucocitos	Neutrófilos	Linfocitos	Plaquetas
Al inicio								
Al mes								
A los 6 meses								
Al año								

Respuesta: Completa () Parcial () Sin respuesta ()

Fecha respuesta:

Ultimo conteo plaquetario de consulta externa:

Complicaciones durante el tratamiento:

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
HOSPITAL DE PEDIATRIA

Guadalajara, Jal. 10 Marzo 2019

Dirigido a:

- Comité Local de Ética de Investigación del Centro Medico Nacional de Occidente,
Hospital de Pediatría IMSS. Número 1302

Por medio de la presente solicito la aprobación para realizar el protocolo de investigación titulado: "RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA CRONICA" que de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigacion para la Salud, de la Reforma 2014, Artículo 17 es considerado sin riesgo ya que no se realizara ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Por otra parte todo estudio requiere Carta de Consentimiento, sin embargo se solicita permiso para omitir este punto por las siguientes razones:

- Se evaluaran solo expedientes clínicos físicos y electrónicos de manera retrospectiva de pacientes con diagnostico de Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica por un periodo de 5 años, los cuales por el tiempo serán un gran cantidad.
- La población estudiada en gran parte es foránea, con poca posibilidad para el traslado a la unidad, ocasionándoles un gasto extra en su economía.
- Ciertos pacientes durante estos últimos años ya cumplieron la mayoría de edad dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social (mayores de 16 años) y ya son parte de la población adulta.

Atentamente



Dr. José Luis Toro Castro
Director de Tesis



Dra. Samantha Lang Salas
Tesisista



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1302.
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ,
GUADALAJARA JALISCO

Registro COFEPRIS 17 CI 14 039 045

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 14 CEI 001 2018022

FECHA Lunes, 25 de marzo de 2019

Dr. Jose Luis Toro Castro

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EVOLUCION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA CRONICA EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2019-1302-034

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dra. Martha Ortiz Aranda
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

[Imprimir](#)

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL