



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

TESIS TITULADA:

CONTEO PLAQUETARIO DETERMINANTE DE HEMORRAGIA
INTRACRANEAL.

PRESENTA:

DR. EDUARDO PEÑA ANDRADE

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. CARLOS GERARDO CANTÚ BRITO

Ciudad Universitaria, CD. MX., 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.

AUTORIZACIONES



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Jefe de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito

Director de Tesis

Departamento de Neurología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Felipe Vega Boda

Profesor titular del curso de Neurología Clínica

Departamento de Neurología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Eduardo Peña Andrade

Residente de tercer año de Neurología Clínica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ÍNDICE

Introducción	4
Marco de referencia.....	6
Planteamiento del problema	8
Justificación	8
Objetivos.....	8
Hipótesis.....	8
Diseño	8
Material y métodos	8
Resultados.....	9
Discusión	11
Conclusiones	12
Referencias	12

CONTEO PLAQUETARIO DETERMINANTE DE HEMORRAGIA INTRACRANEAL

Peña-Andrade E^A, Cantú-Brito CG^B.

^A Residente de tercer año de la especialidad de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

^B Jefe del Departamento de Neurología y Psiquiatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Profesor del posgrado de Neurología Clínica del Instituto Nacional de Ciencias y Nutrición Salvador Zubirán.

Introducción

Se estima que en México, la hemorragia intracraneal corresponde al 40.3% de los eventos vasculares cerebrales, 28% correspondiente a hemorragias parenquimatosas y el 12% restante a hemorragia subaracnoidea.¹ La frecuencia de las hemorragias parenquimatosas se mantiene constante con un porcentaje entre 25 a 30% en los distintos grupos de edad, mientras que la hemorragia subaracnoidea se presenta de manera predominante en edades más tempranas.¹

Los factores de riesgo más importantes para la hemorragia intracraneal son hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo e hipercolesterolemia.¹ La mayoría de las hemorragias parenquimatosas se asocian a descontrol hipertensivo (67%), mientras que las hemorragias subaracnoideas están principalmente asociadas a aneurismas cerebrales (85.5%).¹

Las plaquetas son estructuras activas críticas en el inicio de la coagulación sanguínea. Las anomalías plaquetarias, tanto cuantitativas como cualitativas, pueden causar hipercoagulabilidad y sangrado.² La trombocitopenia es un problema clínico frecuente, se define como un conteo plaquetario menor de $150 \times 10^9/L$.³ Las causas de trombocitopenia pueden ser agrupadas en condiciones que disminuyen la producción plaquetaria, que aumentan la destrucción, que aumentan el secuestro esplénico y asociadas a dilución.³ El 3.9% de las hemorragias parenquimatosas se asocian a trastornos hematológicos, en particular hemorragias por uso de anticoagulantes y enfermedades asociadas a trombocitopenia.¹

Según la graduación de sangrado de la Organización Mundial de la Salud, los sangrados cerebrales sin síntomas ni signos neurológicos son clasificados como Grado 3, mientras que los sangrados cerebrales sintomáticos o que generen signos neurológicos son clasificados como Grado 4 (Tabla 1).⁴

Tabla 1. Graduación modificada de sangrado de la Organización Mundial de la Salud

Grado	Tipo de sangrado
Grado 1	<ul style="list-style-type: none">• Púrpura o petequias localizadas en 1 o 2 sitios dependientes, o que es difuso/no confluyente.• Sangrado oro-faríngeo, epistaxis <30 minutos de duración.
Grado 2	<ul style="list-style-type: none">• Melena, hematemesis, hemoptisis, sangre fresca en heces, sangrado músculo-esquelético o de tejidos blandos que no requiera transfusión de concentrados eritrocitarios dentro de las primeras 24 horas desde su inicio y que no tenga inestabilidad hemodinámica.• Epistaxis profusa o sangrado oro-faríngeo >30 minutos de duración.• Ampollas hemorrágicas orales sintomáticas.• Moretones múltiples, cada uno >2cm o uno mayor >10cm.• Petequias/púrpura difusa.• Sangre visible en orina.• Sangrado anormal en sitios de invasión o de procedimientos.• Sangrado vaginal no esperado con saturación de 2 o más toallas en un periodo de 24 horas.• Sangrado evidente macroscópicamente en fluidos de cavidades corporales.• Hemorragia retiniana sin déficit visual.
Grado 3	<ul style="list-style-type: none">• Sangrado que no requiera transfusión de concentrados eritrocitarios específicamente para soporte del sangrado en las primeras 24 horas después de su inicio, y sin inestabilidad hemodinámica.• Sangrado sumamente visible en fluidos de cavidades corporales.• Sangrado cerebral notable en tomografía computada en ausencia de síntomas y signos neurológicos.
Grado 4	<ul style="list-style-type: none">• Sangrado debilitante, incluyendo sangrado retinianos con déficit visual.*• Sangrado cerebral no fatal con signos y síntomas neurológicos• Sangrado asociado a inestabilidad hemodinámica (hipotensión, cambio >30mmHg en la presión arterial sistólica o diastólica).• Sangrado fatal de cualquier origen.

* Déficit visual se define como déficit campimétrico, y los pacientes con sospecha de déficit visual requieren valoración oftalmológica.

Históricamente el valor arbitrario de 20,000 plaquetas/mm³ se usaba para la indicación de transfusión profiláctica de plaquetas, aunque el nivel de plaquetas que predisponen a hemorragia no había sido bien definido.⁵ Desde 1991, múltiples estudios han demostrado que el valor tradicional de 20,000 plaquetas/mm³ podía ser reducido a 10,000 en pacientes estables con malignidad hematológica.⁵ Sin embargo, también es conocido que el conteo plaquetario es solo un elemento a tomar en consideración para la terapia transfusional de plaquetas.⁶

Antes de 1960, los pacientes que eran sometidos a quimioterapia para leucemia aguda frecuentemente morían de complicaciones hemorrágicas. Gaydos y col. demostraron en 1962 la correlación cuantitativa entre el conteo plaquetario y el sangrado y, a pesar de que no se encontró un conteo preciso asociado consistentemente a hemorragia, los sangrados graves eran raros con conteos plaquetarios mayores a 20 x 10⁹/L.⁷

Actualmente, en pacientes con trombocitopenia debido a falla medular reversible en los que se anticipa recuperación y que están recibiendo quimioterapia agresiva o se encuentran bajo trasplante alogénico de células hematopoyéticas, se recomienda mantener un conteo plaquetario $\geq 10 \times 10^9/L$.⁴ En pacientes asintomáticos con trombocitopenia debido a falla medular en los que no se anticipa recuperación se recomienda una estrategia de transfusión no profiláctica.⁴

Varios factores clínicos han sido asociados a un aumento en el riesgo de sangrado. Sin embargo, la mayoría de estos factores de riesgo postulados están basados en evidencia de bajo nivel, tal como opinión de experto o análisis retrospectivo de bases de datos de pacientes. A pesar de que los estudios han diferido en cuanto a la opinión de si la fiebre aumenta el riesgo de sangrado en humanos, actualmente, el umbral para transfusión plaquetaria se eleva a $20 \times 10^9/L$ cuando los pacientes tienen una infección o fiebre. En pacientes con hemorragia parenquimatosa espontánea se recomienda mantener un conteo plaquetario por arriba de $100 \times 10^9/L$.⁴

En cuanto al pronóstico, a corto plazo la hemorragia parenquimatosa suele ser catastrófica, con una mortalidad a los 30 días de 25% con diferencias importantes entre los grupos de edad, siendo de 24% en menores de 45 años contra 43% en los pacientes con 75 años o más. Para la hemorragia subaracnoidea aneurismática la recuperación completa a los 30 días es del 40% en menores de 60 años, mientras que el 60% restante presenta algún grado de secuela neurológica o fallece, con una mortalidad que alcanza el 50% en pacientes de 75 años o más. La hemorragia subaracnoidea no aneurismática tiene un mejor pronóstico, con independencia para la vida cotidiana del 90%.¹

Marco de referencia

El primer estudio dirigido a evaluar sangrado y trombocitopenia fue realizado en 1991, en el cual Gmür y col.⁸ siguieron a 102 pacientes bajo quimioterapia para leucemia aguda mientras tuvieron conteos menores a $50 \times 10^9/L$; durante el seguimiento hubo un total de 31 episodios de hemorragia mayor, de los cuales 28 episodios correspondieron a hemorragia no letal y 3 hemorragias letales en un total de 23 pacientes. De los 3 episodios de hemorragias letales, todas fueron de sistema nervioso: 1 fue relacionado a hematoma subdural, 1 a hematoma parenquimatoso con irrupción ventricular y el último correspondió a un hematoma epidural y subdural a nivel espinal cervical, con conteos plaquetarios de <1 , 53 y $8 \times 10^9/L$ respectivamente.

En 1996, Gil Fernández y col.⁹ reportaron un análisis retrospectivo que comparó episodios de hemorragia mayor en 190 pacientes hospitalizados que fueron

sometidos a trasplante de médula ósea. En 87 pacientes se utilizó el umbral crítico clásico de $20 \times 10^9/L$ para la indicación de transfusión profiláctica de plaquetas, mientras que en los 103 restantes se adoptó una estrategia restrictiva con un umbral de $<10 \times 10^9/L$ en pacientes estables y $< 20 \times 10^9/L$ en pacientes con factores de alto consumo plaquetario. En el grupo de estrategia restrictiva se presentaron 13 episodios de hemorragia mayor en 12 pacientes y 4 murieron por hemorragia. En el grupo de umbral clásico se presentaron 14 episodios de hemorragia mayor en 12 pacientes y 3 murieron por hemorragia. Este estudio enfatizó la seguridad de una estrategia restringente de transfusión plaquetaria después de trasplante de médula ósea. No se especificó el tipo de sangrados que tuvieron.

Heckman y col.¹⁰ en 1997 estudiaron a 67 pacientes sometidos a terapia de inducción para leucemia aguda; aleatorizaron a los pacientes para recibir aféresis plaquetaria profiláctica cuando el conteo de plaquetas fuera menor a 10 o $20 \times 10^9/L$. No hubo diferencia estadística significativa en el número de episodios de sangrados por paciente, con una mediana de 4 en el grupo de $<10 \times 10^9/L$ contra 2 en el grupo de $20 \times 10^9/L$ ($P=.12$). Tampoco hubo diferencias estadísticas significativas entre los grupos con respecto a transfusión de concentrados eritrocitarios, días con fiebre, días de hospitalización, días de trombocitopenia ni mortalidad durante la inducción de quimioterapia. Tampoco especificaron el tipo de sangrado. Ningún paciente murió por hemorragia.

En 1997, Rebullá y col.¹¹ reportaron un estudio prospectivo de 225 pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda bajo quimioterapia de inducción, los cuales fueron aleatorizados para recibir transfusión plaquetaria a umbrales plaquetarios de 10 o $20 \times 10^9/L$. Episodios de hemorragia mayor ocurrieron en 21.5 y 20% de los pacientes en los grupos de 10 y $20 \times 10^9/L$ respectivamente, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($P=0.41$). Se reportó un episodio de hemorragia cerebral fatal en el grupo con umbral de $10 \times 10^9/L$ plaquetas, mientras que en el grupo con umbral de $20 \times 10^9/L$ se reportó una hemorragia cerebral no fatal.

En 1998, Wandt y col.¹² evaluaron de forma prospectiva el riesgo de complicaciones por sangrado en 105 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda sometidos a quimioterapia de inducción o consolidación, durante un total de 3,843 días de trombocitopenia $<25 \times 10^9/L$. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos con umbral de transfusión a 10 o $20 \times 10^9/L$ plaquetas, las complicaciones hemorrágicas fueron equiparables entre ambos grupos: 18% contra 17% respectivamente ($P=0.8$). No reportaron ninguna muerte por complicaciones hemorrágicas. En cuanto a hemorragias grado 3 y 4 de la OMS, estas fueron reportadas en 7 pacientes, todos del grupo con umbral de $20 \times 10^9/L$ plaquetas, con un rango de 9 hasta $58 \times 10^9/L$; ninguno de estos episodios se trató de hemorragia intracraneal.

En 2001 Jeffry Lawrence y col.¹³ publicaron un estudio prospectivo en el que evaluaron a todos los pacientes con trombocitopenia ingresados en el área de

hemato-oncología del Hospital Universitario de Cleveland durante 1 año. En los primeros 6 meses del estudio se usó el umbral gatillo plaquetario de $20 \times 10^9/L$, mientras que durante los últimos 6 meses se cambió el umbral gatillo por $10 \times 10^9/L$. Hubo sangrado menor en 70.1% de los días/paciente en el periodo inicial, y 63.6% en el periodo final ($p < 0.001$). El sangrado mayor también fue ligeramente menor en el periodo final: 15.2% contra 18.4% ($p = 0.14$), pero no se especificó el sitio de sangrado.

Planteamiento del problema

¿Existe un nivel sérico de conteo plaquetario que determine la presencia de hemorragia intracraneal en pacientes con trombocitopenia?

Justificación

La trombocitopenia es un problema clínico frecuente en la práctica médica y es una causa bien conocida de sangrados intracraneales, sin embargo no hay estudios en la literatura médica que describan si existe una relación directa entre el conteo plaquetario y la presencia de dichos sangrados.

Nuestro hospital posee una heterogeneidad diagnóstica muy rica con distintas etiologías de trombocitopenia, tanto hematológicas como no hematológicas, por lo que consideramos que los datos obtenidos de esta población puede aportar información importante en cuanto a la relación entre trombocitopenia y sangrados intracraneales.

Objetivos

8.1 Objetivo general: Determinar si existe una relación directa entre el conteo plaquetario y la presencia de sangrado intracraneal en pacientes con trombocitopenia.

Hipótesis

La frecuencia de sangrados intracraneales aumenta con conteos plaquetarios menores a $10 \times 10^9/L$.

Diseño

Estudio observacional descriptivo, retrospectivo transversal.

Material y métodos

Universo de estudio: Registros estadísticos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán desde el 1º de Enero de 2013 hasta el 31 de Diciembre de 2018.

Población de estudio: Expedientes clínicos de los pacientes mayores de 18

años, de ambos sexos, con los diagnósticos de hemorragia intracraneal (hematoma epidural, hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea y hemorragia parenquimatosa) y trombocitopenia grave, definida como conteos plaquetarios $<50 \times 10^9/L$.

Resultados

Se revisaron un total de 343 expedientes con el diagnóstico de sangrado intracraneal, de los cuales, 40 (11.6%) estuvieron asociados a trombocitopenia grave al momento del sangrado. De los 40 episodios, 17 (42.5%) fallecieron a causa directa de la hemorragia. La edad media de los casos evaluados fue de 46.6 años (21 a 73 años). La mayoría de los pacientes tuvieron como causa de la trombocitopenia una enfermedad hematológica primaria (62.5%) Las principales características demográficas se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Características demográficas

Característica	N (%)
Total de eventos	40 (100%)
Fatalidad	17 (42.5%)
Edad (media)	46.6 años
Sexo	
Mujeres	26 (65%)
Hombres	14 (35%)
Causa de la trombocitopenia	
Síndrome mielodisplásico	7 (17.5%)
Leucemia mieloide aguda	6 (15%)
Cirrosis hepática	5 (12.5%)
Lupus eritematoso sistémico	5 (12.5%)
Anemia aplásica	4 (10%)
Leucemia linfoblástica aguda	4 (10%)
No especificado	3 (7.5%)
Amiloidosis	1 (2.5%)
Hemoglobinuria paroxística nocturna	1 (2.5%)
Leucemia promielocítica aguda	1 (2.5%)
Linfoma no Hodgkin	1 (2.5%)
Púrpura trombótica trombocitopénica	1 (2.5%)
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	1 (2.5%)

Se dividió a los pacientes en 4 grupos de acuerdo al conteo plaquetario, con conteos <5 , 5 a 10 , 10 a 20 y >20 mil plaquetas/L. No hubo diferencias importantes en cuanto a la distribución de los grupos (Tabla 3, Figura 1). Cabe mencionar que 2 pacientes tenían concomitantemente trastorno de la coagulación, uno con INR de 4.9 en el grupo de plaquetas entre 20 y $50 \times 10^9/L$, y otro con INR >8 en el grupo con plaquetas entre 10 y $20 \times 10^9/L$.

Conteo plaquetario (cel x 10 ⁹ /L)	N (%)
< 5	9 (22.5%)
5 a 10	7 (17.5%)
>10 a 20	10 (25%)
>20 a 50	14 (35%)

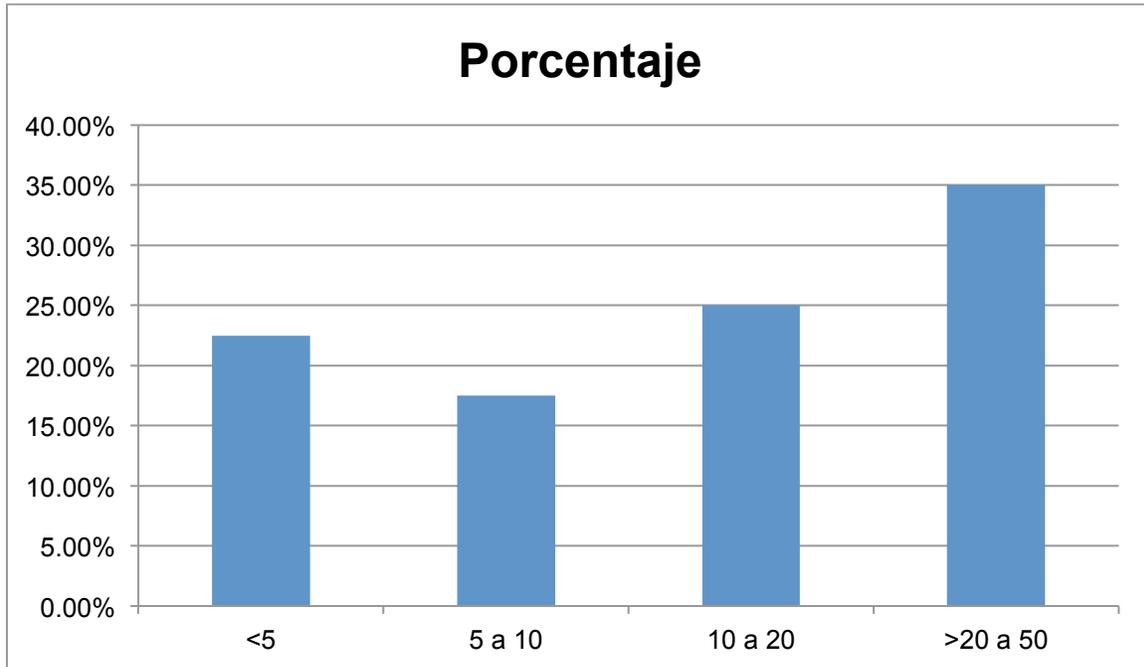


Figura 1. Distribución de los grupos por conteo plaquetario

En cuanto a la localización, la mayoría de los sangrados fueron hemorragias subaracnoideas y parenquimatosas, con frecuencia de 37.5% cada una (Tabla 4, Figura 2).

Localización	N (%)
Epidural	0
Subdural	2 (5%)
Subaracnoidea	15 (37.5%)
Parenquimatosa	15 (37.5%)
Parenquimatosa con irrupción ventricular	8 (20%)

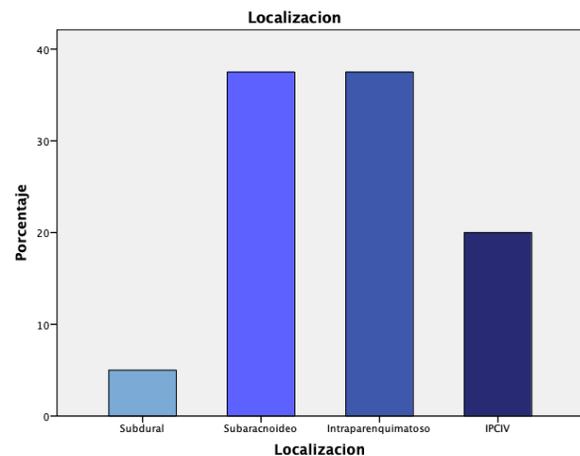
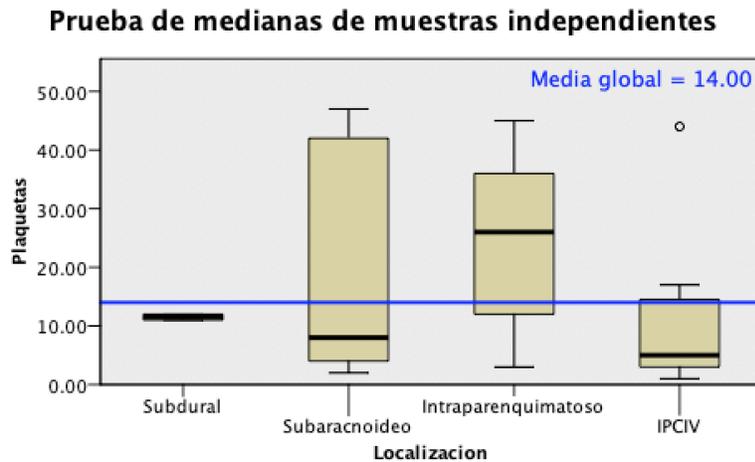


Figura 2. Distribución de las hemorragias por localización.

Se realizó una prueba de medianas de muestras independientes, en la que se obtuvo una mediana de conteo plaquetario de $14.0 \times 10^9/L$, la cual mostró una tendencia a sangrado parenquimatoso con irrupción ventricular con menor conteo plaquetario, sobre los otros tipos de sangrado.



N total	40
Mediana	14.000
Probar estadística	7.333
Grados de libertad	3
Sig. asintótica (prueba de dos caras)	.062

1. Más del 20% de las casillas tienen valores esperados menores que cinco.
2. No se realizan múltiples comparaciones porque la prueba global no muestra diferencias significativas en las muestras.

Discusión

El presente estudio demuestra que el sangrado intracraneal es una complicación relativamente frecuente y con una alta fatalidad en pacientes con trombocitopenia, sin embargo, el conteo plaquetario por sí solo, no es determinante de la presencia de esta complicación, ni parece determinar la gravedad de la misma, por lo que la recomendación actual de transfusión profiláctica de plaquetas con conteos plaquetarios menores a $10 \times 10^9/L$ en pacientes con trombocitopenia pudiera no prevenir este tipo de complicaciones.

Como era de esperarse, la principal causa de trombocitopenia fueron causas hematológicas primarias, sin embargo no es despreciable el porcentaje de

pacientes que tuvieron causas no hematológicas y posiblemente valdría la pena estudiar si el comportamiento clínico es distinto entre estos dos grupos.

Del mismo modo, es posible que existan otros factores que contribuyan a la presentación de sangrado intracraneal en pacientes con trombocitopenia, pero explorar dicha posibilidad está fuera del alcance de este estudio. Estudios futuros con un diseño distinto pudieran esclarecer qué otros factores influyen de manera significativa.

Las fortalezas de este estudio incluyen la heterogeneidad en las causas de trombocitopenia y el hecho de que se compararon más de 2 grupos con conteos plaquetarios distintos. Como debilidades identificamos el diseño retrospectivo y el número relativamente bajo de pacientes.

Conclusiones

En pacientes con trombocitopenia grave, el conteo plaquetario no guarda relación directa con la presencia de sangrados intracraneales, es posible que haya otros factores que influyan en la presencia de esta complicación.

Referencias

1. Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Chiquete-Anaya E, et al. Factores de riesgo, causas y pronóstico de los tipos de enfermedad vascular cerebral en México: Estudio RENAMEVASC. *Rev Mex Neuroci* 2011; 12(5):224-234.
2. Caplan LR. *Caplan's Stroke: A clinical approach*. 4th Ed. Elsevier 2009.
3. Smock KJ, Perkins SL. Thrombocytopenia: an update. *Int Jnl Lab Hem* 2014;36:269-278.
4. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, Hersey P, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Brit J Haematol* 2017, 177:365-394.
5. Consensus conference. Platelet transfusion therapy. *JAMA* 1987; 257: 1777–1780.
6. Stroncek D, Rebullá P. Platelet transfusions. *Lancet* 2007;370:427-438.
7. Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N Eng J Med* 1962, 266:905-909.
8. Gmür J, Burger J, Schanz U, Fehr J, Schaffner A. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *Lancet* 1991, 338:1223-1226.
9. Gil-Fernández JJ, Alegre A, Fernández-Villalta MJ, Pinilla I, Gómez-García V, et al. Clinical results of a stringent policy on prophylactic platelet transfusion: non-randomized comparative analysis in 190 bone marrow transplant patients from a single institution. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 931–35.
10. 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/microL versus 20 000/microL. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1143–1149.
11. Rebullá P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto*. *N Engl J Med* 1997; 337: 1870–75.
12. Wandt H, Frank M, Ehninger G, et al. Safety and cost effectiveness of a $10 \times 10^9/L$ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional $20 \times 10^9/L$ trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1998; 91: 3601–06.
13. Lawrence JB, Yomtovian RA, Hammons T, et al. Lowering the prophylactic platelet transfusion threshold: a prospective analysis. *Leuk Lymphoma* 2001; 41: 67–76.