



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA



**HOSPITAL INFANTIL
DEL ESTADO DE SONORA**

**“RESPUESTA A ESPLENECTOMÍA EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA
INMUNE PRIMARIA CRÓNICA EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE
SONORA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. PAUL ARNALDO VALENZUELA VALENZUELA

HERMOSILLO, SONORA. JULIO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“RESPUESTA A ESPLENECTOMÍA EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE
PRIMARIA CRÓNICA EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. PAUL ARNALDO VALENZUELA VALENZUELA

Dr. José Jesús Contreras Soto

Director General HIES/HIMES

Dr. Manuel Alberto Cano Rangel

Jefe del departamento de Enseñanza e
Investigación, Calidad y Capacitación

Dr. Jaime Gabriel Hurtado Valenzuela

Profesor Titular de la especialidad de Pediatría

Dra. María del Carmen González Pérez

Director de Tesis

HERMOSILLO, SONORA. JULIO 2020

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer:

A mi madre, por estar siempre ahí incondicional y apoyarme en todas mis decisiones, por su gran esfuerzo y demostrarme que siempre se puede, por guiarme y ayudar a convertirme en la persona que hoy soy. Te amo.

A mi asesor de tesis, Dra. María del Carmen González Pérez, gracias por su paciencia, sus consejos y su sabiduría para poder lograr este trabajo. Admiro enormemente su labor como médico y el gran ser humano que es.

A mi compañera de equipo, Eunice Moreno, que durante esta travesía llamada residencia ha estado a mi lado y ha hecho mucho más pasajero el tiempo. Gracias por todos tus detalles, risas, pláticas, pero sobre todo por tu amistad, es una de las cosas más valiosas que me llevo de mi estancia en el hospital.

ÍNDICE

RESUMEN	4
SUMMARY	5
INTRODUCCIÓN	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
MARCO TEÓRICO	9
Definición	9
Epidemiología	9
Fisiopatología	10
Manifestaciones Clínicas	11
Diagnóstico	14
Tratamiento	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
HIPÓTESIS	21
JUSTIFICACIÓN	21
OBJETIVOS	22
Objetivo general:	22
Objetivos específicos:	22
MARCO METODOLÓGICO	23
Tipo de estudio	23
Lugar del estudio	23
Criterios de selección	23
Criterios de exclusión	23
Variables:	23
Análisis estadístico	27
ASPECTOS ÉTICOS	27
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES	41
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	43
BIBLIOGRAFÍA	44

RESUMEN

La Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP) es una entidad de origen inmunológico que provoca destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos, manifestándose clínicamente con sangrado en diferentes grados. Se clasifica principalmente por el tiempo de evolución en reciente, persistente y crónica que es aquella que persiste por más de 12 meses. La esplenectomía es considerada uno de los pocos tratamientos efectivos para mejorar el recuento de plaquetas y reducir el riesgo asociado de sangrado en 60 a 80 % de los niños con TIP crónica. **Objetivo:** determinar la respuesta de los pacientes pediátricos con TIP crónica que recibieron tratamiento con esplenectomía. **Material y métodos:** estudio descriptivo, observacional, tipo serie de casos. Se utilizó el expediente clínico de pacientes pediátricos con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica en el periodo de enero de 2009 a abril de 2020. **Resultados:** se obtuvieron un total de 11 pacientes que cumplieron con las indicaciones y se sometieron a esplenectomía como parte del tratamiento de la enfermedad crónica, todos con un conteo plaquetario inicial menor a $10\ 000/\text{mm}^3$, encontrando una respuesta completa sostenida en el 63.6%, y recaída en el 36.3%, dos de ellos dentro del primer mes posterior a la cirugía mientras que el resto después del año. **Conclusiones:** el tratamiento con esplenectomía en pacientes con TIP crónica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora alcanza los niveles de remisión completa descritos en las publicaciones internacionales, sin embargo es necesario ampliar el estudio y comparar la esplenectomía con los nuevos tratamientos disponibles.

Palabras Clave: Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica, esplenectomía, pediatría.

SUMMARY

Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) is an immunological disease that causes antibody-mediated platelet destruction, manifesting clinically with bleeding to different degrees. It is mainly classified depending on the duration of the disease course in Newly diagnosed, persistent and chronic, which is ITP lasting for more than 12 months. Splenectomy is considered one of the few treatments that is effective in improving platelet count and reducing the associated risk of bleeding in 60 to 80% of children with chronic ITP. **Objective:** determine the response of pediatric patients with chronic ITP who received splenectomy treatment. **Material and methods:** descriptive, observational study, case series type. The clinical file of pediatric patients with a diagnosis of Chronic Primary Immune Thrombocytopenia was used in the period from January 2009 to April 2020. **Results:** a total of 11 patients were obtained who complied with the indications and underwent splenectomy as part of the treatment. of chronic disease, all with an initial platelet count of less than $10,000/\text{mm}^3$, finding a sustained complete response in 63.6% of cases, and relapse in 36.3%, two of them within the first month after surgery, while the rest after one year. **Conclusions:** the treatment with splenectomy in patients with chronic ITP in the Hospital Infantil del Estado de Sonora reaches the levels of complete remission described in international publications, however it is necessary to expand the study and compare splenectomy with the new treatments available.

Key Words: Chronic Primary Immune Thrombocytopenia, splenectomy, pediatrics.

INTRODUCCIÓN

La Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP), es una patología de origen inmunológico que condiciona una destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana de las plaquetas, descendiendo sus valores por debajo de 100,000/mm³, sin lograr identificar otras patologías que expliquen su causa por lo que su diagnóstico se basa en la exclusión.

En la población pediátrica la TIP es una de las principales causas de sangrado. Se ha relacionado a antecedentes de infecciones virales y aplicación de vacunas, aunque la etiología cierta se desconoce en la mayoría de los casos. Se puede clasificar según el tiempo de evolución en de reciente diagnóstico en los primeros tres meses, persistente de los 3 a los 12 meses y crónica persiste por más de 12 meses.

El cuadro clínico es variable, pudiendo presentarse en formas leves con datos de sangrado mínimo en piel y mucosas con lesiones petequiales, grados moderados con hematomas, epistaxis y menorragia; hasta presentaciones graves que requieren manejo de urgencia y ponen el riesgo la vida del paciente como en la hemorragia intracraneal.

El tratamiento se divide en dos grandes grupos: el primario corresponde a los medicamentos de primera línea con los que se inicia una vez realizado el diagnóstico, incluyendo en este las transfusiones plaquetarias, los esteroides y la aplicación de inmunoglobulina. En caso de no presentar una respuesta favorable, el tratamiento de segunda línea puede ser utilizado teniendo en la actualidad cada vez

más opciones con la aparición de nuevos medicamentos como los anticuerpos monoclonales y una variada selección de inmunosupresores.

Como en la fisiopatología de esta entidad, el bazo juega un papel muy importante, siendo este una parte del sistema reticuloendotelial en donde se lleva a cabo la mayor cantidad de destrucción plaquetaria extravascular. Por ello, desde su conocimiento, se ha implementado la esplenectomía como tratamiento definitivo de segunda línea para lograr la remisión total, observándose tasas de hasta el 80%. Un pequeño grupo de pacientes persisten con la trombocitopenia posterior a la cirugía, explicado principalmente por bazos accesorios.

Se han descrito alrededor del mundo series de casos que analizan esta terapéutica, sin embargo no hay muchos estudios que incluyan pacientes pediátricos y la respuesta de estos a ella.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Trombocitopenia Inmune Primaria es una de las principales causas de hemorragia en la población pediátrica. La forma crónica de la enfermedad es menos frecuente en este grupo de edad y su diagnóstico implica una serie de evaluaciones para poder descartar otras patologías y confirmar su presencia. A nivel internacional se ha tratado de realizar consensos y lineamientos para el abordaje de estos pacientes, sin poder aun unificar criterios específicos. Dentro del tratamiento con el que se cuenta en la actualidad, la esplenectomía es utilizada para cuando el manejo de primera línea no es exitoso, o cuando no se dispone de otros tratamientos para lograr la remisión, con la cual se obtiene una tasa de remisión alta, sin embargo con los riesgos que genera al tratarse de una técnica invasiva. Existen pocos estudios en niños para evaluar el seguimiento y la respuesta de la esplenectomía, aunado esto a la falta de lineamientos y la controversia que genera su aplicación, se ha decidido realizar una revisión de la situación de nuestro hospital para evaluar la respuesta que han tenido los paciente que requirieron majeo quirúrgico con esplenectomía.

MARCO TEÓRICO

Definición

La Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP) es una enfermedad hematológica inmune adquirida, la cual se caracteriza como una deficiencia de plaquetas con un conteo menor a 100 000/mm³, causada por diferentes mecanismos que involucran una destrucción mediada por autoanticuerpos de tipo IgG dirigidos contra antígenos de la membrana de la plaqueta, una disminución en su producción, o un incremento en el secuestro de plaquetas por el bazo. Se expresa clínicamente con petequias y equimosis mucocutáneas, pudiendo presentar además gingivorragia, epistaxis, menorragia, y en casos graves pudiera condicionar hemorragia intracraneal con alto grado de letalidad. (Samson *et al.* 2019; Ying Li, 2016)

Epidemiología

Estudios recientes han estimado la prevalencia de la TIP en pacientes pediátricos la cual es de aproximadamente 6.4 por cada 100 000 menores de 18 años, siendo con esto uno de los cuadro hemorrágicos más frecuentes en este grupo etario (Ying Li, 2016). Suele tener un inicio agudo y se ha visto relacionada con antecedente de infecciones principalmente de etiología viral semanas antes de la expresión clínica. Es más frecuente en mujeres, con pico máximo de aparición alrededor de los 5 años, teniendo un 80% de remisión espontánea a corto plazo, presentándose en el resto de los casos como formas crónicas de la enfermedad, que puede persistir hasta la vida adulta (Samson *et al.* 2019)

Se han realizado consensos internacionales con el fin de unificar criterios de clasificación, teniendo dificultades para lograrlo y para poder aplicar guías clínicas, mismas que en su presentación más reciente logran clasificar a la TPI según el tiempo de evolución de la siguiente manera: de diagnóstico reciente cuando la entidad tiene tres o menos meses de evolución; persistente cuando el tiempo de evolución es mayor de tres meses pero menor de un año, y la forma crónica cuando esta persiste por más de doce meses, habiendo controversia con esta última ya que algunos expertos europeos consideran que el estadio crónico debería de aplicarse a partir de los seis meses de evolución. (Taboada, 2018)

Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico es complejo y no completamente comprendido, ignorando el evento desencadenante. En estudios recientes se han logrado identificar una amplia gama de factores inmunitarios específicos que están involucrados en la respuesta inmune tanto humoral como celular que desencadena el organismo, teniendo participación los linfocitos B como células productoras de anticuerpos antiplaquetarios y de linfocitos T productores de citoquinas como IL-2 e IL-7 que incrementan las concentraciones de células T oligoclonas y células T citotóxicas contra las plaquetas. (Consolini *et al.* 2016)

Los macrófagos del sistema reticuloendotelial son los responsables de la destrucción plaquetaria y los anticuerpos están dirigidos contra glicoproteínas de la membrana de las plaquetas, principalmente los complejos GPIIb/IIIa y GPIb/IX, receptores fundamentales para la agregación y adhesión plaquetarias respectivamente, estos

son detectables en aproximadamente el 60% de los niños. Esta destrucción se origina principalmente en el bazo. (Consolini *et al.* 2016; Taboada, 2018)

Las anormalidades que se pueden observar en la megacariopoyesis se ven reflejadas como un aumento en el número de células inmaduras, así como los cambios propios en su estructura tanto del núcleo como en el citoplasma, nos deja en claro que la TPI es causada por un aumento en la destrucción plaquetaria y por la disminución en la producción de las mismas. (Zuffrey, 2017)(García *et al.* 2015)

Manifestaciones Clínicas

La Trombocitopenia Inmune Primaria se manifiesta de manera repentina con la aparición de un exantema petequeial, equimosis o sangrado en un paciente sin antecedentes patológicos. Se puede detectar también con la presencia de trombocitopenia de manera accidental en una biometría hemática realizada por alguna otra razón, como lo pueden ser los laboratorios prequirúrgicos o controles de rutina. (Bussel, 2018)

Los síntomas sistémicos suelen ser de escasa presentación, sin embargo es de suma importancia indagarlos de manera dirigida en el interrogatorio y descartar la presencia de fiebre, anorexia, dolor articular u óseo, síntomas gastrointestinales y cefalea. Generalmente los paciente suelen tener buen aspecto, con datos de sangrado leve como suelen ser las lesiones petequiales o sangrado de mucosas; estos síntomas suelen estar presentes de uno a seis meses antes de conocer el diagnóstico. En la exploración física no se suelen encontrar alteraciones como adenopatías, fiebre, pérdida de peso, o hepatomegalia, aunque se ha observado

que hasta el 10% de los casos cursan con esplenomegalia. De acompañarse los datos de sangrado con alguno de los signos o síntomas antes mencionados, se debería de realizar diagnóstico diferencial y sospechar de otra entidad. (Consolini, 2017)

La correlación que se tiene entre el grado de trombocitopenia y los datos de sangrado no siempre concuerdan, aunque en pacientes con cifras que descienden de las 20,000/mm³ las manifestaciones hemorrágicas son más frecuentes. El cuadro clínico típico se manifiesta por sangrado en piel y mucosas pudiendo encontrar petequias, equimosis y hematomas en hasta el 86% de los casos; púrpura húmeda, gingivorragia en 19%; epistaxis en el 20%; sangrado menstrual, gastrointestinal y urinario en menos del 3%; el sangrado intracraneal es menos frecuente con solo 0.5% de incidencia pero relacionado con peor pronóstico; y pacientes sin datos de sangrado en 9%. (Donato, 2019)

Se puede clasificar a la TIP según el grado de severidad presentado en base a los datos de sangrado, agrupándola en cuatro principales grupos:

1. Grado I (sangrado menor o mínimo): presentándose con pocas petequias (≤ 100 en total) y/o \leq hematomas pequeños menores de 3 cm de diámetro.
2. Grado II (sangrado leve): muchas petequias (>100 en total) y/o 5 hematomas mayores de 3 cm de diámetro.
3. Grado III (sangrado moderado): sangrado de la mucosa que no requiere de atención médica inmediata, como epistaxis breve, gingivorragia intermitente, menorragia, o un estilo de vida que aumente el riesgo de sangrado.

4. Grado IV (sangrado grave): sangrado de la mucosa o sospecha de hemorragia interna que amerita de atención médica inmediata como sangrado gastrointestinal severo, epistaxis prolongada severa, hemorragia pulmonar, muscular o articular. Este a su vez tiene una subdivisión en la que se encuentra el sangrado potencialmente mortal la cual incluye a la hemorragia intracraneal documentada o hemorragia mortal en cualquier sitio. (Bussel, 2018)

Otra forma de clasificar a la trombocitopenia inmune primaria es en base a la respuesta al tratamiento en:

- I. Respuesta parcial: cuando la Cuenta plaquetaria es $\geq 50,000$ y más de dos veces la cuenta basal determinada en dos ocasiones, en un intervalo de siete días, más ausencia de hemorragia.
- II. Respuesta completa: Una cuenta plaquetaria $\geq 100,000$ determinada en dos ocasiones, en un intervalo de siete días, más ausencia de hemorragia.
- III. Sin respuesta: Cuenta plaquetaria $< 30,000$ o incremento menor al doble de la cuenta basal, o con hemorragia.
- IV. Pérdida de respuesta completa: Cuenta plaquetaria $< 100,000$ medida en dos ocasiones con más de un día de intervalo, hemorragia o ambas.
- V. Pérdida de respuesta parcial: Cuenta plaquetaria $< 50,000$ o hemorragia. (Alvarado, 2016)
- VI. Refractaria: se denomina así a la TIP severa después de someterse a esplenectomía; Los pacientes con TIP severa pero que no han sido

esplenectomizados no deben considerarse refractarios, sino no respondedores a los fármacos utilizados en ese momento.

- VII. Cortico-dependientes: incluye a los pacientes que ameritan tratamiento con corticoesteroides para mantener niveles de plaquetas superiores a 30,000/mm³ y/o evitar la hemorragia. (Fondevila, 2019)

Diagnóstico

El diagnóstico de la Trombocitopenia Inmune Primaria es meramente clínico e incluye a pacientes que generalmente presentan buen estado general, sin signos ni síntomas asociados y con un hallazgo incidental de trombocitopenia en los estudios de laboratorio o bien en relación a datos de sangrado menor o mínimo. Es una patología que se integra después de excluir otras causas de trombocitopenia, por lo que es necesario que el médico haga una valoración detenida de los signos y síntomas así como de los estudios de laboratorio disponibles, con una historia clínica detallada y con ello poder integrar un diagnóstico más preciso. (Monteagudo *et al.* 2019)

Para los pacientes que debutan con la presentación clásica con clínica de sangrado, se puede integrar el diagnóstico presuntivo estableciendo los siguientes criterios: biometría hemática que reporte un conteo plaquetario menor a 100,000/mm³, con el resto de componentes dentro de rangos normales; frotis de sangre periférica sin anomalías, sin datos de hemólisis ni presencia de blastos; prueba de COOMS negativa; y ausencia de otras condiciones que puedan causar trombocitopenia.

En pacientes que presenten síntomas sistémicos como adenopatías, hepatomegalia, fiebre, pérdida de peso, mialgias, artralgias, antecedentes de sangrados repetitivos, es obligado es obligado realizar diagnóstico diferencial y excluir causas como leucemia, aplasia medular, infecciones virales, enfermedades autoinmunes, anemia hemolítica autoinmune, entre otras. (Busse, 2018)

Tratamiento

El tratamiento de niños con TIP recién diagnosticada se basa principalmente en la gravedad de los síntomas de sangrado. Dependiendo de las características individuales de cada paciente el tratamiento puede ser expectante o intervenir desde el inicio con un tratamiento farmacológico. Se han sugerido una serie de recomendaciones generales para estos pacientes, entre las cuales se incluyen: restricción de actividades que conlleven un riesgo de sangrado por traumatismo; evitar el uso de medicamentos anticoagulantes y antiplaquetarios como la heparina, warfarina y los AINE respectivamente; control de los ciclos menstruales que deberá valorar el uso de tratamientos hormonales que ayuden a controlar o inhibir la menstruación por riesgo de sangrado; la educación de los padres y los pacientes con el fin de que busquen los datos de alarma y puedan ser tratados adecuadamente. (Provan, 2015)

Se han establecido puntos para iniciar tratamiento en pacientes pediátricos con TIP de reciente diagnóstico en base al recuento de plaquetas, a la asociación de hemorragia activa o factores de riesgo como traumatismo craneoencefálico, uso de anticoagulantes en los últimos 7 días coagulopatía asociada, entre otras. El punto de

corte del conteo plaquetario es de 20,000/mm³, debiendo de iniciarse tratamiento farmacológico cuando la trombocitopenia sea menor a este, y mantener solo observación cuando sea superior. (Fondevila, 2019)

La mayoría de los pacientes pueden ser tratados de manera ambulatoria con seguimiento estrecho siempre y cuando no exista una hemorragia grave. En caso de que existiera esta complicación el tratamiento médico descrito en los consensos internacionales incluyen lo siguiente:

- a) Transfusión de concentrados plaquetarios en dosis de 10-30 ml/kg en bolo, con control de conteo plaquetario posterior a 15 minutos de su administración.
- b) Uso de esteroide sistémico con Metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg/día por vía intravenosa, con pulsos de hasta 4 días consecutivos.
- c) Inmunoglobulina intravenosa a dosis de 1 gr/kg/día por 1 a 3 días. Se puede utilizar también inmunoglobulina anti-D 75 mcg/kg intravenoso como dosis única, siempre y cuando la prueba para antiglobulina directa sea negativa.
- d) Agonista del receptor de trombopoyetina a dosis altas, principalmente utilizado para reducir el riesgo de re-sangrado.

El tratamiento combinado es más efectivo para aumentar el recuento plaquetario de forma inmediata, y este deberá de ser aplicado según las condiciones de cada paciente y de si este cursa con un sangrado que pone en peligro la vida o no. (Bussel, 2019a) (Monteagudo *et al.* 2019)

Si el paciente no responde al tratamiento de primera línea antes mencionado y la trombocitopenia persiste por más de 12 meses, la forma crónica de la enfermedad se

hará presente, la cual según la literatura llega a ser tan alta como en el 70% en adultos mientras que en los niños tiene una presentación del 10-20% de los casos. Entre los factores de riesgo encontrados para desarrollar TIP crónica se encuentran edad avanzada, presentar trombocitopenia leve al momento del diagnóstico, inicio insidioso de los síntomas, no tener antecedente de infección viral o vacunación asociada, y ausencia de sangrado de mucosa al inicio de los síntomas. (Samson *et al.*, 2019)

El protocolo de evolución de niños con TIP crónica aún no está bien estandarizado, se necesitan realizar una serie de pruebas para confirmar el diagnóstico en todo paciente que persista dentro de su seguimiento con trombocitopenia. Dentro de los estudios que deberán solicitarse entre los 12 y los 18 meses se encuentran los siguientes:

- a) Examen de médula ósea.
- b) Niveles de inmunoglobulina.
- c) Pruebas de anticuerpos y PCR para descartar causas infecciosas como VIH, Hepatitis C, Citomegalovirus, *Helicobacter pylori*.
- d) Pruebas de función tiroidea.
- e) Estudios para descartar enfermedad autoinmune como lupus eritematosos sistémico como anticuerpos antinucleares y anticuerpos antifosfolípidos.

Para esta etapa de cronicidad se han generado tratamientos de segunda línea, siendo la esplenectomía una de las principales para disminuir la destrucción de plaquetas, ya que el bazo es el principal sitio de destrucción extravascular, además

de disminuir también la formación de células B generadoras de anticuerpos con las glicoproteínas de la membrana plaquetaria, incluyéndose como recomendación por la Sociedad Americana de Hematología posterior a la falla de tratamiento de primera línea, especialmente para los pacientes con trombocitopenia persistente clínicamente significativa, acompañada de síntomas hemorrágicos y requieren intervenciones farmacológicas repetidas o continuas. (Samson *et al*, 2019)

Se han realizado múltiples estudios a nivel internacional para evaluar la respuesta de la esplenectomía, reportándose resultados con hasta 90% de remisión inicial y 60-80% de remisión sostenida de la enfermedad, y con una incidencia de recaídas de hasta el 20% posterior al tratamiento. En los pacientes pediátricos la esplenectomía no cuenta con estándares universales aceptados, suele diferirse el mayor tiempo posible, preferiblemente recomendada para mayores de 5 años de edad, ya que la remisión espontánea suele presentarse en la mayoría de los casos, además del riesgo de presentar infecciones por bacterias encapsuladas y desarrollar sepsis de gravedad importante llegando a ser fulminante, por ello la importancia de seguir el protocolo con aplicación de vacunas contra gérmenes encapsulados previo al tratamiento quirúrgico cubriendo principalmente *Pneumococcus*, *Haemophilus* y *Neisseria*, aplicadas dos semanas previas al procedimiento. Otros riesgos asociados a este tratamiento los son la hemorragia, trombosis de la vena porta y las relacionadas con la anestesia. La esplenectomía se puede realizar de forma convencional por cirugía abierta o se puede recurrir a la vía laparoscópica, esta última teniendo ciertas ventajas con respecto a la primera con menor tiempo de

recuperación, un postquirúrgico menos doloroso y estancia hospitalaria más corta. (Fondevila, 2019)

La esplenectomía en TIP crónica está indicada en pacientes pediátricos seleccionados:

- a. Intolerancia o refractarios al tratamiento médico con esteroides, inmunoglobulinas, agonistas de la trombopoyetina e inmunosupresores.
- b. Ante hemorragia que pone en riesgo la vida.
- c. A petición del familiar.
- d. En paciente con mala calidad de vida a pesar de haber recibido tratamientos previos. (CENETEC, 2019)

La cuenta plaquetaria deseada para poder realizar el procedimiento quirúrgico debe ser superior a $50,000/\text{mm}^3$, con esto se reduce el riesgo de sangrado transquirúrgico, para este objetivo se suelen utilizar pulsos de inmunoglobulina, esteroides o trombopoyetinas. Las plaquetas suelen incrementar dentro de las primeras 72 horas del postquirúrgico, viéndose normalizada dentro de la primera semana posterior al tratamiento. Se recomienda la utilización de esquemas antibiótico profilácticos durante los primeros dos años de la cirugía para disminuir el riesgo de infecciones severas por gérmenes encapsulados; entre los esquemas más utilizados se encuentran la penicilina, amoxicilina y en caso de alergia a la penicilina se sugiere eritromicina o levofloxacino. (Alvarado, 2016) Para un cierto grupo de pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico con esplenectomía, se puede observar casos con enfermedad refractaria (TIP refractaria crónica), por lo que se debe de descartar

la posibilidad de presentar un bazo accesorio, realizando ultrasonido abdominal o tomografía computarizada, encontrándose esta situación hasta en un 10%. (Ahmed *et al*, 2016)

Entre los otros tratamientos de segunda línea disponibles para la TIP crónica, persistente o refractaria además de esplenectomía, se encuentra los agonistas de la trombopoyetina y el Rituximab, como primeras opciones a considerar. Además en la actualidad se cuenta con una gran gama de medicamentos inmunomoduladores que también son utilizados para el tratamiento de esta patología como azatioprina, ciclofosfamida, danazol, dapsona, micofenolato, ciclosporina, vincristina entre otros, observando en múltiples análisis la respuesta a estos siendo difícil determinar su eficacia, teniendo a consideración del médico tratante que los riesgos por efectos adversos de este grupo de medicamentos pudiera ser mayor que el beneficio. (CENETEC, 2019)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la respuesta al tratamiento con esplenectomía en pacientes pediátricos con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica?

HIPÓTESIS

La esplenectomía es la terapia disponible en nuestro hospital que induce remisión sostenida de la trombocitopenia en 60-80% de los casos en pacientes con trombocitopenia inmune primaria crónica.

JUSTIFICACIÓN

En México no hay evidencia reportada de incidencia o prevalencia de TIP en pacientes pediátricos, se basa en las estadísticas internacionales las cuales establecen que en niños su incidencia es de 1.9 a 6.4 por 100 000 personas año notificada en literatura nacional con una prevalencia mucho mayor lo que indica que esta patología tiende a cronificarse. De igual manera en nuestro país tampoco existe evidencia consensada en cuanto al tratamiento, se han realizado series de casos aislados por estado en los que se describen los tratamientos más utilizados.

Es de suma importancia realizar un correcto abordaje ante un paciente con trombocitopenia, primeramente para descartar patologías relacionadas con ella y poder establecer el fondo inmunológico para llegar al diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria. Una vez logrado esto la selección del tratamiento dependerá de la etapa en la que se encuentre. Para las formas crónicas, los tratamientos actuales incluyen terapia farmacológica con medicamentos inmunosupresores y anticuerpos monoclonales, de los cuales muchos de ellos no están disponibles en el cuadro

básico de medicamentos de las instituciones públicas y que debido a su alto costo hacen que sea difícil poder llevarlos a cabo. Sin embargo uno de los tratamientos de segunda línea que continua ofreciendo un buen resultado, con tasa de remisión permanente muy altas, y más factible que pueda ser realizado es la esplenectomía. Dicho procedimiento quirúrgico, a pesar de ofrecerse desde hace ya muchos años, continua generando controversia debido a que aún no hay lineamientos bien establecidos que se utilicen de manera sistematizada a nivel internacional para pacientes pediátricos y la mayor parte de la literatura está basada en estudios realizados en adultos. Es por ello el interés que se generó para realizar esta revisión, y describir la evolución que han tenido los pacientes en nuestro hospital para poder tener un punto de comparación con otros centros.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar la respuesta de los pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune primaria crónica que recibieron tratamiento con esplenectomía.

Objetivos específicos:

- ✓ Conocer las indicaciones médicas empleadas para el uso de esplenectomía como tratamiento en pacientes pediátricos con Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: descriptivo, observacional, tipo serie de casos.

Lugar del estudio: Hospital Infantil del Estado de Sonora “Dra. María Luisa Godoy Olvera”

Criterios de selección:

1. Pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria crónica tratados con esplenectomía en los años comprendidos de enero 2009 a abril 2020 en el Hospital Infantil del estado de Sonora.

Criterios de exclusión:

- ✓ Pacientes a quienes no se encuentre el expediente clínico
- ✓ Pacientes que hayan abandonado el tratamiento y seguimiento durante el primer año posterior a la cirugía

Variables:

Cuadro I: Definición Operacional de las variables

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	MEDICIÓN
Trombocitopenia Inmune Primaria crónica	Trastorno hematológico con recuento plaquetario menor a 100,000/mm ³ en pacientes de 0-17 años	Cualitativa	1. Si 2. No

	con duración mayor a 12 meses.		
Esplenectomía	Tratamiento quirúrgico de trombocitopenia en niños	Cualitativa	1. Si 2. No
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Cuantitativa	años
Sexo	Características fenotípicas que nos distinguen a los hombres y a las mujeres.	Cualitativa	1.Hombre 2.Mujer
Plaquetas	Pequeños fragmentos citoplasmáticos carentes de núcleo, derivados de la fragmentación de los megacariocitos	Cuantitativa	Trombocitopenia < 150 000/mm ³
Tratamiento farmacológico	Conjunto de medicamentos utilizados para tratar una enfermedad	Cualitativa	Esteroide Inmunoglobulina Azatioprina Danazol Romiplostim Rituximab Eltrombopag

			Mesterolona Ciclosporina
Respuesta parcial	Cuenta plaquetaria $\geq 50,000$ y más de dos veces la cuenta basal determinada en dos ocasiones, en un intervalo de siete días mas ausencia de hemorragia	Cualitativa	1. Si 2. No
Respuesta completa	cuenta plaquetaria $\geq 100,000$ determinada en dos ocasiones, en un intervalo de siete días, más ausencia de hemorragia	Cualitativa	1. Si 2. No
No respuesta al tratamiento	Conteo plaquetario después del inicio del tratamiento que persiste menor a $30,000/\text{mm}^3$ o sin incremento de dos veces el valor basal.	Cualitativa	1. Si 2. No
Pérdida de	Cuenta plaquetaria $<$	Cualitativa	1. Si

respuesta completa	100,000 medida en dos ocasiones con más de un día de intervalo, hemorragia o ambas		2. No
Pérdida de respuesta parcial	Cuenta plaquetaria < 50,000 o hemorragia	Cualitativa	1. Si 2. No
Cortico-dependientes	Pacientes que ameritan tratamiento con corticoesteroides para mantener niveles de plaquetas superiores a 30,000/mm ³ y/o evitar la hemorragia.	Cualitativa	1. Si 2. No
Remisión de la enfermedad	Efecto de la realización de esplenectomía en niños con PTI crónica dando como resultado la normalización del número de plaquetas y desaparición de los síntomas hemorrágicos.	Cualitativa	1. Si 2. No
Recaída o Refractaria	Disminución en el conteo plaquetario menor a	Cualitativa	1. Si 2. No

	30,000/mm ³ una vez logrado la respuesta completa al tratamiento después de esplenectomía.		
Efectos adversos	Reacción nociva o no deseada que se presenta tras la administración de un tratamiento farmacológico o procedimiento quirúrgico.	Cualitativa	1. Si 2. No

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, para las variables cualitativas se calculó frecuencia y porcentaje y para las cuantitativas se estimó la media. Se elaboró una base de datos con el software Microsoft Excel v. 2015 con el cual se realizó también el análisis estadístico. Se elaboraron cuadros de la frecuencia y el porcentaje de cada una de las variables para interpretar la información recabada. Al tratarse de un estudio descriptivo no se utilizó ninguna prueba estadística.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se considera una investigación sin riesgo, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectiva, sin realizar ningún

tipo de intervención o modificación intencionada de las variables fisiológicas, sociales y psicológicas de los individuos que participaron en el estudio. La información se obtuvo directamente del expediente clínico solicitado a la institución médica siguiendo la normatividad interna del hospital.

No se requirió de carta de consentimiento informado ya que se utilizaron solo los expedientes de los pacientes, en ningún momento y ninguna información que identifique a estos será utilizada y/o divulgada, acatando las normas que regulan investigación en seres humanos de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 70 expedientes con Diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria en el periodo comprendido de enero 2009 a abril 2020, de los cuales solo 24 se trataban de formas crónicas de la enfermedad, representando un 34%, por lo que el resto fue excluido. Posteriormente se encontró un registro de 11 pacientes (45.8%) a los cuales se realizó esplenectomía por falta de respuesta al tratamiento médico. De estos 5 pacientes (45.4%) son de sexo masculino y 6 (54.5%) de sexo femenino, (Cuadro 2) con una relación 1:1.2 respectivamente.

Cuadro 2. Distribución de pacientes por sexo

Sexo	n=11	%
Hombres	5	45.4
Mujeres	6	54.5
Total	11	100

La edad al diagnóstico de la TIP varió entre 10 meses a 15 años, teniendo un promedio de edad de 5.8 años y una media de 4 años, (Cuadro 3) mientras que la edad a la que se realizó la esplenectomía oscila entre los 3 y los 16 años, con una edad promedio de 7.6 años y una mediana de 5 años. (Cuadro 4)

Cuadro 3. Edad al diagnóstico de TIP

Edad	n=11	%
<1 año	1	9
1-2 años	0	0
2-4 años	6	54.6
5-10 años	1	9
>10 años	3	27.2
Total	11	100

Cuadro 4. Edad al momento de esplenectomía

Edad	n=11	%
<1 año	0	0
1-2 años	0	0
2-4 años	3	27.2
5-10 años	5	45.4
>10 años	3	27.2
Total	11	100

Los 11 pacientes no presentaron respuesta al tratamiento farmacológico de primera y segunda línea. Entre los medicamentos con los cuales fueron tratados se encuentran los esteroides (metilprednisolona y prednisona) e inmunoglobulina intravenoso en el 100% de los pacientes, utilizando estos como primera línea principalmente en el servicio de urgencias; seguido en frecuencia los de segunda línea como Romiplostim en 63.3%, Azatioprina en 45.4%, Danazol y Ciclosporina en un 27.2%,

Mesterolona en 18.1% y Eltrombopag solamente en un paciente representando el 9%. (Cuadro 5) El Rituximab fue utilizado solamente como tratamiento posterior a la recaída en dos pacientes (18.1%).

Cuadro 5. Tratamiento farmacológico utilizado previo a esplenectomía

Fármaco	%
Metilprednisolona	100
Prednisona	100
Inmunoglobulina	100
Romiplostim	63.3
Azatioprina	45.4
Danazol	27.2
Mesterolona	45.4
Ciclosporina	27.2
Rituximab	0
Eltrombopag	9

Secundario a la administración crónica de la terapia médica se presentaron complicaciones en el 90% de los pacientes, presentando síndrome de Cushing por uso prolongado de esteroides en 10 pacientes (90%), diabetes esteroidea en un paciente (9%) de los casos, encefalitis por inmunoglobulina en un paciente (9%) y crisis hipertensiva por uso de esteroides en un paciente (9%). (Cuadro 6)

Cuadro 6. Complicaciones por tratamiento farmacológico

Complicación	%	Número de pacientes
Síndrome de Cushing	90	10
Diabetes esteroidea	9	1
Crisis hipertensiva por esteroides	9	1
Encefalitis por inmunoglobulina	9	1

El 36.3% de los pacientes desarrollaron comportamiento corticodependiente para mantener niveles de plaquetas por arriba de 30 000/mm³ siendo este el motivo de esplenectomía en 4 de ellos, mientras que el resto 63.6% presentaron un comportamiento refractario al tratamiento farmacológico.

En lo que corresponde a la cuenta plaquetaria se encontró que al momento del diagnóstico los niveles de trombocitopenia fueron severos en la gran mayoría, con reportes desde 1000 a 53 000 plaquetas/mm³, con un promedio de 13 000/mm³, presentando menos de 10 000/mm³ en 7 pacientes, de 10 000 - 50 000/mm³ en 3 pacientes y solo uno con más de 50 000/mm³. (Cuadro 7) Posteriormente el recuento plaquetario con el que se mantuvieron una vez iniciado el tratamiento farmacológico vario de 27 000 a 84 000 con un promedio general de 37 500/mm³. Los valores para los cuales se decidió implementar el tratamiento con esplenectomía se basaron en un recuento plaquetario menor a 30 000/mm³ después del tratamiento farmacológico o menor a 50 000/mm³ en paciente a los cuales se les asoció mayor morbilidad de presentar sangrado en relación a riesgo de traumatismo elevado, condiciones socioculturales, entre otras. (Cuadro 8)

Cuadro 7. Conteo plaquetario al diagnóstico de TIP

Número de plaquetas	n=11	%
<10 000/mm ³	7	63.6
10 000-50 000/mm ³	3	27.2
>50 000/mm ³	1	9
Total	11	100

TIP: Trombocitopenia Inmune Primaria.

Cuadro 8. Conteo plaquetario promedio una vez iniciado tratamiento farmacológico

Número de plaquetas	n=11	%
<10 000/mm ³	0	0
10 000-50 000/mm ³	10	90.9
>50 000/mm ³	1	9
Total	11	100

El grado de sangrado presentado por los pacientes fue clasificado como leve y moderado (grado I, II y III) refiriéndose solamente presencia de petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragia y sangrado de la mucosa. En ninguno de los pacientes se evidencio sangrado de tubo digestivo, hemorragia pulmonar o intracraneal. Durante el seguimiento la gran mayoría se mantuvieron asintomáticos, únicamente con trombocitopenia severa aislada sin evidenciar datos de sangrado a ningún nivel. (Cuadro 9)

Cuadro 9. Signos y síntomas presentados asociados a TIP previo a esplenectomía

Signo/Síntoma	%
Petequias	100
Equimosis	90.0
Trombocitopenia aislada	72.7
Epistaxis	45.4
Gingivorragia	9
Púrpura húmeda	9

Al considerar la edad ideal de 5 años como indicativa para la realización de la cirugía, esto se llevó a cabo en el 72.7% de los casos, realizándose esplenectomía

en dos pacientes a los 3 años (18.1%) y uno a los 4 años (9%). No se reportaron complicaciones en el postquirúrgico inmediato, solamente una paciente presentó trombocitosis reactiva severa con una cuenta plaquetaria de hasta 2 800 000/mm³ a la semana de realizado el procedimiento, ameritando estancia hospitalaria y tratamiento con hiperhidratación, hidroxiurea y anagrelide con buena respuesta a estos y otro paciente que requirió hospitalización por infección por Herpes zoster en región abdominal el cual fue tratado con aciclovir intravenoso con lo cual remitió por completo.

Una vez implementado el tratamiento quirúrgico la respuesta en los pacientes demostró un incremento considerable en el número de plaquetas con valores que van desde 142 000 a 2 800 000 con una mediana de 800 000/mm³ plaquetas dentro de la primer semana del post quirúrgico. (Cuadro 10)

Cuadro 10. Conteo plaquetario posterior a esplenectomía (primer semana)

Número de plaquetas	n=11	%
<150 000/mm ³	1	9
150 000-249 000/mm ³	1	9
250 000-349 000/mm ³	1	9
350 000-449 000/mm ³	0	0
450 000-549 000/mm ³	1	9
>550 000/mm ³	7	63.6
Total	11	100

Del total de pacientes esplenectomizados el 81.1% de ellos presentó respuesta completa al tratamiento quirúrgico dentro del primer año de realizada la cirugía, presentando controles con plaquetas superiores a 100 000/mm³, solamente dos pacientes (18.1%) presentaron recaída temprana dentro de las primeras dos

semanas de realizada la cirugía, con trombocitopenia severa reportando plaquetas menor a 10 000/mm³ para ambos. (Cuadro 11) Posteriormente en el seguimiento, 3 pacientes más presentaron pérdida de la respuesta completa asociado principalmente a procesos infecciosos como gastroenteritis, infecciones de vías urinarias e infecciones respiratorias, requiriendo nuevamente de tratamiento farmacológico, presentando cifras plaquetarias inferiores a 30 000/mm³ en 2 pacientes clasificando como recaída o refractaria a esplenectomía, mientras que el tercer paciente reporto cifras plaquetarias mínimas de 76 000/mm³ con posterior recuperación. (Cuadro 12)

Cuadro 11. Respuesta a esplenectomía durante el primer año

	n=11	%
Respuesta completa	9	81.8
Respuesta Parcial	0	9
Recaída	2	18.1
Total	11	100

Cuadro 12. Respuesta a esplenectomía posterior a un año

	n=11	%
Respuesta completa	7	63.6
Respuesta Parcial	0	0
Recaída	4	36.3
Total	11	100

En cuanto al hallazgo de bazo accesorios, estos se encontraron solamente en tres pacientes (27.2%), dos al momento de la cirugía, siendo extraídos en el momento y

el otro reportado posteriormente por gammagrama. En dos de ellos se reportó enfermedad refractaria posterior a la esplenectomía. Los reportes de biopsia de bazo reportaron en la mayoría datos compatibles con TIP como folículos linfoides prominentes con centros germinales activos, sinusoides congestivos y macrófagos, solo en un paciente se reportó tejido esplénico sin alteraciones.

DISCUSIÓN

La Trombocitopenia Inmune Primaria es uno de los trastornos hematológicos más comunes que ocasionan sangrado en los pacientes pediátricos. (Ying Li, 2016) Aunque en la mayoría de los casos su remisión es espontánea en hasta el 70-80% de los casos, evolucionando el resto a formas crónicas de la enfermedad. En el Hospital Infantil del Estado de Sonora hemos encontrado una incidencia de 34% de TIP crónica, cifra que es similar a lo reportado en la literatura internacional.

Se ha observado que la presentación de la TIP tiene un ligero predominio para el sexo masculino en la edad pediátrica, teniendo un giro conforme avanzan los años siendo más frecuente en mujeres en la adolescencia y la edad adulta. (Alvarado, 2016) En nuestro estudio se encontró una relación de 1:1.4 hombres:mujeres, El pico máximo de incidencia es alrededor de los 5 años, cifra que concuerda con nuestra muestra, con un promedio de edad al diagnóstico de 5.8 años. En cuanto a la edad para realizar la esplenectomía se recomienda sea posterior a los 5 años de edad ya que la probabilidad de remisión espontánea es alta y debido al riesgo que esta conlleva principalmente por el incremento de desarrollar infecciones graves además de las propias que conlleva un procedimiento quirúrgico como lo son la hemorragia y los efectos adversos de la anestesia. (Bussel, 2019)

Entre las diversas opciones para la terapia de segunda línea, la esplenectomía tiene la mayor probabilidad de resultar en una remisión sostenida. Existen indicaciones para realizar esplenectomía en pacientes con TIP crónica como lo son intolerancia o refractarios al tratamiento médico, ante hemorragia que ponga en peligro la vida, a petición del familiar y en pacientes con mala calidad de vida a pesar del tratamiento

previo. (CENETEC, 2019) Al realizar la revisión de dichas indicaciones encontramos que los paciente sometidos a esplenectomía cumplían con la mayoría de ellos a excepción de hemorragia que pusiera en riesgo la vida la cual ninguno de los pacientes presentó. Todos los pacientes presentaron comportamiento refractario al manejo, y la calidad de vida se vio afectada en la mayoría ya que ameritaron de múltiples ingresos hospitalarios, con un promedio de 5 hospitalizaciones por paciente.

En el 2018 Rachael F Grace *et al.* Realizaron un estudio observacional longitudinal multicéntrico para valorar la toma de decisiones del médico en la selección de tratamientos de segunda línea en trombocitopenia inmune en niños en el cual incluyeron a 120 niños, de los cuales 102 correspondían a Trombocitopenia Inmune Primaria en su forma crónica y 18 pacientes con Trombocitopenia Inmune Secundaria. La mediana de edad fue de 11.7 años y habían recibido una mediana de 3 tratamientos previos. Los factores más importantes que guían las decisiones de tratamiento fueron la preferencia del paciente y de los padres (53%) y los factores relacionados con el tratamiento, incluido el perfil de efectos secundarios (58%), la toxicidad a largo plazo (54%), la facilidad de administración (46%), posibilidad de remisión (45%) y eficacia (30%). Los tratamientos individuales se eligieron con mayor frecuencia por razones similares, eligiendo la esplenectomía y el rituximab debido a la posibilidad de remisión a largo plazo. Los datos más sólidos sobre la remisión a largo plazo están disponibles para la esplenectomía, un tratamiento histórico de larga data para la TIP, para el cual existe cierta confianza en su eficacia y en las tasas de remisión a largo plazo, sin embargo este se recibió en menor cantidad de pacientes,

siendo el de predilección el Rituximab el cual presenta tasas de remisión completa menores al de la esplenectomía. En lo que corresponde a nuestra evaluación, encontramos que la decisión para elegir el tratamiento se base en la eficacia y la posibilidad de remisión, es por eso que se elige la esplenectomía por su probabilidad de remisión sostenida, además que tratamientos más recientes como el Rituximab son más difíciles de conseguir puesto que no se encuentran en el cuadro básico de medicamentos; en ninguno de los casos se hace mención de la intervención de los padres en la elección del tratamiento, todos fueron indicación del hematólogo pediatra.

Un estudio retrospectivo realizado en 2012 del Texas Children's Hospital and the Division of Pediatric Surgery realizado por Gwilliam *et al*, en el que se revisaron las indicaciones y el momento de la esplenectomía en la TIP crónica pediátrica además de evaluar los riesgos, costos y beneficios de la intervención médica y quirúrgica. En el que se evaluaron niños con TIP crónica que se sometieron a esplenectomía desde 2002 hasta 2009, con un total de 22 pacientes. Se encontró que la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 11 años (rango, 3-16 años). El tratamiento médico incluyó esteroides en 21 pacientes, gammaglobulina intravenosa y anticuerpos anti D en 19 pacientes, o una combinación de estas terapias (n = 22). Diecinueve pacientes (86%) informaron efectos secundarios del tratamiento médico. La mediana de edad en la esplenectomía fue de 13 años (rango, 6-18 años), y el tiempo hasta la cirugía fue de 23 meses desde el diagnóstico (rango, 6-104 meses). La esplenectomía aumentó el recuento de plaquetas en todos los niños de una mediana de 25,500 a 380,000 después de la operación. (Gwilliam,

2012) En comparación a los datos obtenidos en nuestra revisión encontramos que en el HIES se ha implementado la esplenectomía en edades más tempranas, teniendo incluso tres casos en los que se realizó antes de los 5 años de edad, opuesto a lo que se recomienda internacionalmente, teniendo respuesta completa en los tres pacientes sin presentar complicaciones asociadas con excelentes resultados. Todos los pacientes recibieron tratamiento de primera línea con Esteroides e Inmunoglobulina mientras que los agonistas del receptor de trombopoyetina como el Romiplostim fue utilizado en el 63.7% de los pacientes. En cuanto al conteo plaquetario previo a la cirugía en nuestros pacientes se observó que fue de alrededor de 37 000/mm³, reportando una alza posterior a la cirugía manteniendo en promedio 300 000/mm³ plaquetas, presentando posteriormente dentro de su seguimiento recaída en 4 pacientes, dos de ellos durante el primer mes posterior a la esplenectomía reportando trombocitopenia severa menor a 10 000/mm³ y los otros dos después del año de haberse realizado el procedimiento.

Algunos autores han propuesto factores de riesgo relacionados a la TIP crónica como los son el sexo femenino, la edad al diagnóstico mayor de 10 años, presentación clínica insidiosa y recuento plaquetario inicial menor a 20 000/mm³, sin embargo en estudios más recientes no se ha observado dicha relación. (Steen, 2012)

En paciente en quienes se presenta falla en la respuesta a esplenectomía o presentan recaída después de la respuesta inicial se ha reportado la presencia de bazos accesorios en hasta el 20% de los casos, (Ahmed, 2016) encontrando esta situación en dos pacientes de los cuales presentaron recaída, uno al momento de la

cirugía el cual fue extraído por completo corroborado por US abdominal y gammagrafía posterior a la esplenectomía y otro con presencia de bazo remanente reportado en US abdominal realizado después de la cirugía. Otras características expuestas por diferentes autores que predisponen a la falla al tratamiento son sexo femenino, la edad al diagnóstico mayor de 10 años, presentación clínica insidiosa y recuento plaquetario inicial menor a 20 000/mm³, (Consolini, 2017) sin embargo en estudios más recientes no se ha observado dicha relación. En nuestra población encontramos que tres de los cuatro pacientes con recaída son de sexo masculino (75%), la edad al momento del diagnóstico de la TIP fue menor a 5 años en 3 pacientes y uno a los 7 años, y en todos con un conteo plaquetario menor a 10 000/mm³.

CONCLUSIONES

La esplenectomía como tratamiento para la Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica continua siendo en la actualidad uno de los tratamientos disponibles en la mayoría de los centros hospitalarios en donde se atienden este tipo de pacientes, logrando alcanzar con ella tasas de remisión completa y sostenida tan elevadas como hasta el 80%, sin embargo al tratarse de un tratamiento que confiere riesgos al realizarse como lo son los propios de la cirugía y el más temido de ellos que es el desarrollo de sepsis grave, han generado la necesidad de incluir nuevas terapias para estos pacientes en las cuales se incluyen tratamientos farmacológicos que hasta el momento no están disponibles por completo en toda el sector salud público de nuestro país y que dificulta sus acceso e implementación con resultados no tan favorables como el ofrecido con la esplenectomía.

Con este estudio hemos logrado describir las indicaciones para realizar esplenectomía en pacientes con TIP crónica en nuestro hospital, así como describir las características clínicas presentadas antes y posterior a la cirugía. La edad mayor afectada es similar a la descrita a nivel internacional con un pico máximo a los 5 años de edad, no existiendo gran diferencia entre ambos sexos. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio tuvo datos de sangrado grave, la mayoría persistió con síntomas leves como petequias y equimosis.

La principal causa por la cual se decidió la esplenectomía fue por refractariedad al tratamiento farmacológico en 7 pacientes mientras que el restante fue por dependencia al tratamiento con esteroides presentado en 4 pacientes.

La respuesta a esplenectomía en pacientes pediátricos con TIP crónica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora fue de 63.6% con remisión completa sostenida, cifra esperada según nuestra hipótesis, mientras que 36.3% correspondiente a 4 pacientes presentaron recaída, dos de ellos dentro del primer mes posterior a la cirugía y los restantes después del año, uno de ellos con último conteo plaquetario normal, mientras que los otros tres persisten con trombocitopenia severa en su último control.

En base a lo anterior consideramos que se cumplen los objetivos del estudio al mostrar la respuesta que han presentado los pacientes posterior a la realización de esplenectomía, sin embargo debido a que el tamaño de la muestra es pequeño, consideramos que se debería de continuar con su estudio para poder ampliar lo observado hasta el momento, así como la realización de estudios prospectivos que pudieran analizar y relacionar factores de riesgo asociados para desarrollar recaídas y también analizar otras terapias disponibles en la actualidad para poder compararse con la esplenectomía.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2019			2020				
	Oct.	Nov.	Dic.	Ene.	Feb.	Marzo	Abril	Mayo
Revisión bibliográfica								
Diseño de protocolo								
Captura de pacientes								
Análisis de resultados								
Reporte de resultados								
Preparación de manuscrito								

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ahmed Rayaz et al. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children. *Annals of Hematology*. 2016 Sep; 95(9):1429-34. doi: 10.1007/s00277-016-2738-3
2. Alvarado-Ibarra Martha et al. Primary immune thrombocytopenia. Hematologist consensus 2016. ISSSTE. *Rev Hematol Mex*. 2016 October;17(4):268-286.
3. Anne Zuffrey, Rick Kapur and John W. Semple. Pathogenesis an therapeutic mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J. Clin. Med*. 2017; 6(16):1-
4. Bermejo E. Fisiología de la hemostasia normal: Plaquetas. *Hematología Volumen 21 N° Extraordinario 2017*. 10-18.
5. Bussel, J. B. MD (2018). *Immune Thrombocytopenia in children: Clinical features and diagnosis*. Pot TW, ed. UpToDate.Waltham, MA; UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>
6. Bussel, J. B. MD (2019). *Immune Thrombocytopenia in children: Initial management and Management of chronic disease*. Pot TW, ed. UpToDate.Waltham, MA; UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>
7. Consolini Rita, Legitimo Annalisa & Caparello Maria Constanza MC. *The Centenary of immune Thrombocytopenia – Part 1 : Revising Nomenclature and Pathogenesis*. *Frontier in Pediatrics* October 2016; 4 (102) 1–12.
8. Consolini Rita, Legitimo Annalisa & Caparello Maria Constanza MC. *The Centenary of immune Thrombocytopenia – Part 2 : Revising Diagnostic and Therapeutic Approach*. *Frontier in Pediatrics* 2017; 5 (179) 1–11.
9. Diagnóstico y Tratamiento de Trombocitopenia Inmune Primaria. Guía de

- Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2019. Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
10. Donato H, Bacciedoni V, Rapetti MC, Elena G, et al. Trombocitopenia inmune. Guía de diagnóstico y tratamiento. Arch Argent Pediatr 2019; 117 Supl 6: S243-S254.
 11. Drew Povan, Adrian C. Newland. Current Management of primary immune thrombocytopenia. Adv Ther. 2015; 32: 875-887
 12. Fondevila Carlos, Goette Nora, Lavergne Marta, et al. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento 2019; 219-235
 13. García-Reyes Barbara, Espinosa-Valdespino Laura. (2015). *Trombocitopenia inmune primaria*. El Residente, Vol. 10, número 3 . 154–165.
 14. Grace RF, Despotovic JM, Bennett CM, et al. Physician decision making in selection of second-line treatments in immune thrombocytopenia in children. Am J Hematol 2018; 93:882.
 15. Gwilliam R. Natalie et al. An analysis of outcomes and treatment costs for children undergoing splenectomy for chronic immune thrombocytopenia purpura. Journal of Pediatric Surgery (2012) 47, 1537–1541.
 16. Lamiae Grimaldi-Bensouda, Clementine Nordon, Thiery Leblanc. Childhood Immune Thrombocytopenia. A nationwide cohort study on condition management and outcomes. Pediatr Blod Cancer 2016; 00:1-18.
 17. Matthieu Mahévas, Mathieu Gerfaud-Valentin, Guillaume Moulis, et al. Characteristics, outcome, and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia. BLOOD. 2016; 128(12)1625-1630.

18. Monteagudo Emilio, Astigarraga Itziar, Cervera Áurea., Angeles. *Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria : PTI-2018.* Anales de Pediatría 2019. 91(2), 1–10.
19. Samson Margot, Fraser William, & Lebowitz David. (October 06, 2019) Treatments for Primary Immune Thrombocytopenia: A Review. Cureus 11(10): e5849. DOI 10.7759/cureus.584
20. Steen Rosthøj, Jukka Rajantie, Iris Treutiger, Bernward Zeller, Ulf Tedgård, Jan-Inge Henter. Duration and morbidity of chronic immune thrombocytopenic purpura in children: five-year follow-up of a Nordic cohort. Acta Pædiatrica 2012. 101, pp. 761–766
21. Taboada-Mascarín Bruna Isabella. Trombocitopenia inmunitaria primaria en niños. Hematol Méx. 2018 abril-junio;19(2):95-10.
22. Ying Li, et al. Factors associated with the effect of open splenectomy for immune thrombocytopenic purpura (2016). European Journal Of Haematology 98 (1). <https://doi.org/10.1111/ejh.12783>

1.Datos del alumno	
Autor	Paul Arnaldo Valenzuela Valenzuela
Teléfono	(637) 105 9679
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Número de cuenta	518216311
2.Director de Tesis	Dra. María del Carmen González Pérez
3.Datos de la Tesis	
Titulo	Respuesta a esplenectomía en pacientes con trombocitopenia inmune primaria crónica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.
Número de páginas	46
Palabras Clave	Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica, Esplenectomía, Pediatría