



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“ EVALUACIÓN DE LOS DIFERENTES ESTEROIDES PARA EL TRATAMIENTO
DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON TROMBOCITOPÉNIA INMUNE
PRIMARIA ”**

TESIS

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. JONÁS AGUIRRE ESPINOZA

TUTOR DE TESIS:

CARLOS MARTÍNEZ MURILLO

COTUTOR DE TESIS:

DR. CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL

DRA. IRMA OLARTE CARRILLO

Ciudad de México, a 05 de Marzo del 2020.



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.



Comité de Evaluación de Protocolos de
Investigación de Médicos Residentes



Of. No. DECS/JPO-734-2020
Ciudad de México a 15 de diciembre del 2020

Dr. Jonas Aguirre Espinoza
Servicio de Hematología
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado: **EVALUACIÓN DE LOS DIFERENTES ESTEROIDES PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA**",(504-287/20) como:

APROBADO

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/JPO-CT-734-2020

En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días vía correo electrónico y de forma impresa, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. **De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos**

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

ATENTAMENTE


Dra. Rocío Natalia Gómez López

Jefa de Posgrado
Presidenta del Comité

Ccp.- Acuse
ccgr

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por haberme brindado la oportunidad de realizar esta subespecialidad, por acompañarme a lo largo de esta carrera, por guiarme en el camino y fortalecerme espiritualmente para empezar un camino lleno de éxito.

Agradezco a mis padres y hermanos por su apoyo incondicional siempre, y sobre todo a mi hermana Marlizeth Aguirre Espinoza (falleció de leucemia aguda linfoblástica) ya que fue la mayor y gran inspiración en esta carrera.

Así quiero mostrar mi gratitud a mis amigos que estuvieron presentes en la realización de esta meta, de este sueño que es tan importante para mí, agradecer toda su ayuda, sus palabras motivadoras, sus conocimientos, sus consejos, su dedicación y sobre todo su apoyo.

Mis más sinceros agradecimientos a mi tutor de proyecto al Dr. Carlos Martínez Murillo, quien con su conocimiento y su guía fue una pieza clave para que pudiera desarrollar cada etapa de desarrollo del trabajo, así como al Dr. Christian Ramos, Dra. Irma Olarte Carrillo, Dr. Cuauhtémoc Campos, Dra. Guadalupe León como unas grandes personas, amigos y fueron una gran inspiración en mi carrera profesional. Así como al resto de mis maestros hematólogos de quienes he aprendido mucho: Dr. Humberto Castellanos Dra. Rozen, Dr. Kassack, Dr. Collazo, Dr. Zazueta. Dr. Barranco, Dr. Odín, Dr. Adolfo.

DEDICATORIA

A mi esposa y a mis hijos que me comprendieron, tuvieron tolerancia y demasiada paciencia para poder continuar con mis estudios profesionales.

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional y por creer en mí en cada momento.

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁG
Antecedentes	8-24
Planteamiento del problema	25
Justificación	26
Hipótesis	27
Objetivos:	27
Objetivos generales	
Objetivos específicos	
Metodología	28-30
Flujograma	
Tipo y diseño de estudio	
Población y tamaño de la muestra	
Criterios de selección	30
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Descripción de variables	31
Análisis estadístico	32
Aspectos éticos y de bioseguridad	32
Relevancia y expectativas	32
Resultados	33-37
Discusión y conclusiones	38-39
Referencias	40-42
Anexos	43-45

“ Evaluación de los diferentes esteroides para el tratamiento de primera línea en pacientes con trombocitopenia inmune primaria ”

RESUMEN ESTRUCTURADO

ANTECEDENTES: La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es una trombocitopenia adquirida, definida como un recuento de plaquetas por debajo de 100 000, y causada por la destrucción inmune de las plaquetas. Ocurre tanto en adultos como en niños. En la última década, los cambios en nuestra comprensión de la fisiopatología del trastorno han llevado a la publicación de nuevas pautas para el diagnóstico y manejo de esta patología. Los pacientes adultos con TIP tienen una mayor morbilidad y mortalidad en comparación con la población general.

OBJETIVO: Identificar cual es el tipo de esteroide que muestre una mejor respuesta al tratamiento de primera línea en pacientes con trombocitopenia inmune primaria atendidos en el Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga.

JUSTIFICACIÓN: Una de las características más relevantes de esta enfermedad es su variabilidad en cuanto a la respuesta al tratamiento. A pesar de la introducción de un número importante de medidas terapéuticas, continúa siendo un trastorno de difícil control, especialmente en pacientes adultos, ya que la que la mayoría de los casos evolucionan a enfermedad crónica, con alto riesgo de complicaciones hemorrágicas que ponen en peligro la vida.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio retrospectivo, observacional, analítico y transversal; se incluyeron 195 pacientes con diagnóstico de TIP del periodo de enero del 2015 hasta octubre del 2019, tratados con esteroides como primera línea de tratamiento. Se realizó una estadística descriptiva, en la cual para las variables cuantitativas con distribución normal se calculó el promedio y la desviación estándar. La proporción y porcentajes serán utilizados como medida de frecuencia en variables cualitativas.

Se realizó un test de X^2 de para variables cualitativas y T de Student para variables cuantitativas para evaluar la asociación del número inicial de plaquetas y el riesgo de purpura seca, húmeda o ambas. Se utilizó el cálculo de riesgos por Razón de Momios. Se utilizó el software SPSS.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES. El 60.5% de los pacientes eran mujeres y el 39.5 % fueron hombres; La media de la edad de los pacientes fue 40 años (17 a 86 años). En cuanto a los síntomas, el 54.4 % presento (combinación de purpura seca y húmeda), el 14.9 % (n=29) mostraron purpura seca y un 30.8% mostraron datos de purpura húmeda. Al evaluar la respuesta el 85.6 % (n=167) lograron algún tipo de respuesta, el 14.4 % (n=28) se consideraron como refractarios al primer tratamiento. Al analizar el tipo de respuesta acorde al uso de esteroides, la mayor parte de respuesta se identificó en el grupo de prednisona (90.5%), seguido del uso de dexametasona (88.5%) y finalmente el grupo de metilprednisolona (82.5%).

Palabras Clave: TIP, Trombocitopenia, plaquetas.

“ Evaluation of different steroids for first-line treatment in patients with primary immune thrombocytopenia ”

ABSTRACT: Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired thrombocytopenia, defined as a platelet count below 100,000, and caused by immune destruction of platelets. It occurs in both adults and children. In the last decade, changes in our understanding of the pathophysiology of the disorder have led to the publication of new guidelines for the diagnosis and management of this pathology. Adult patients with ITP have higher morbidity and mortality compared to the general population.

OBJECTIVE: To identify the type of steroid that shows a better response to first-line treatment in patients with primary immune thrombocytopenia treated in the Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga”.

JUSTIFICATION: One of the most relevant characteristics of this disease is its variability in response to treatment. Despite the introduction of a significant number of therapeutic measures, it continues to be a difficult disorder to control, especially in adult patients, since most cases evolve into chronic disease, with a high risk of bleeding complications that endanger life.

MATERIAL AND METHOD: Retrospective, observational, analytical and cross-sectional study; 195 patients with a diagnosis of ITP from January 2015 to October 2019, treated with steroids as the first line of treatment, were included. Descriptive statistics were performed, in which the mean and standard deviation were calculated for quantitative variables with normal distribution. The proportion and percentages will be used as a measure of frequency in qualitative variables. An X² test for qualitative variables and Student's t test for quantitative variables was performed to evaluate the association of the initial number of platelets and the risk of dry or wet purple or both. The risk calculation by Odds Ratio was used. SPSS software was used.

RESULTS: 60.5% of the patients were women and 39.5% were men; The mean age of the patients was 40 years (17 to 86 years). As for the symptoms, 54.4% presented (combination of dry and wet purple), 14.9% (n = 29) showed dry purple and 30.8% showed data of wet purple. When evaluating the response, 85.6% (n = 167) achieved some type of response, 14.4% (n = 28) were considered refractory to the first treatment. When analyzing the type of response according to the use of steroids, most of the response was identified in the prednisone group (90.5%), followed by the use of dexamethasone (88.5%) and finally the methylprednisolone group (82.5%).

KEY WORDS: ITP, Thrombocytopenia, platelets.

1. ANTECEDENTES

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es un trastorno adquirido, definido como un recuento de plaquetas $<100 \times 10^9/l$ y causada por destrucción inmune de las plaquetas. Ocurre tanto en adultos como en niños. En la última década, los cambios en nuestra comprensión de la fisiopatología del trastorno han llevado a la publicación de nuevas pautas para el diagnóstico y manejo de la TIP y los estándares para la terminología. Se define trombocitopenia como un recuento de plaquetas por debajo de 100 000 ¹.

En los últimos años, nuestra comprensión de la fisiopatología de la TIP ha mejorado significativamente. Ahora está claro que la TIP primaria es un trastorno inmunitario adquirido en el que la trombocitopenia resulta de anticuerpos antiplaquetarios y antimegacariocíticos, megacariopoyesis deteriorada y destrucción de plaquetas mediada por células T. Cada mecanismo patológico desempeña papeles variables en cada paciente ².

Aunque existe un aumento en el conocimiento que compara diferentes estrategias de administración de esteroides, con respecto a los resultados a largo plazo, no parece haber ninguna evidencia concluyente que favorezca un enfoque sobre el otro. La toma de decisiones se puede basar en las características individuales del paciente, como la consideración de los perfiles de efectos secundarios, la capacidad de adherirse a ciclos más prolongados de medicamentos y la posible necesidad de una respuesta más rápida como se demuestra con la dexametasona ².

En el estudio realizado por Wei Yu, et al compararon la eficacia y seguridad de las dosis altas de dexametasona y prednisona para el tratamiento de pacientes con TIP recientemente diagnosticados. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 40 mg de dexametasona por día durante cuatro días o prednisona 1 mg/kg por día durante cuatro semanas. La dexametasona dio una mayor respuesta inicial en general (82.1% vs. 69.1%; $P = 0.044$); una tasa de respuesta completa más alta definida como una cuenta de plaquetas $>100 \times 10^9/l$ (50.5% vs. 26.8%; $P = 0.001$); y un tiempo más corto para responder ³.

1.1 EPIDEMIOLOGIA

La literatura internacional reporta una incidencia en adultos de 4 casos por cada 100,000 persona-año. La tasa de incidencia promedio general para la mujer es de 4.4 casos por cada 100,000 persona-año, lo cual es mayor que en hombres, en quienes la incidencia es de 3.4 casos por cada 100,000 personas-año ⁴.

La incidencia específica por edad parece tener una distribución bimodal en hombres, con el primer pico de incidencia alrededor de los 18 años y un segundo pico a los 75 años, a diferencia de las mujeres, en quienes la tasa de incidencia es constante desde la infancia hasta los 60 años, después de lo cual la incidencia incrementa a medida que lo hace la edad. En México existen pocos datos epidemiológicos acerca de este padecimiento: la prevalencia estimada es de 9.5 x 100,000 en los periodos comprendidos de 2002 a 2005 ^{4, 5}.

1.2 CLASIFICACIÓN:

El consenso del grupo de trabajo internacional (IWS, por siglas en inglés), también propuso terminología para permitir la clasificación según su etiología en:

- **TIP PRIMARIA:** Un trastorno autoinmune caracterizado por trombocitopenia aislada (recuento de plaquetas $<100 \times 10^9/l$) en ausencia de otras causas y trastornos que pueden estar asociados con trombocitopenia.
- **TIP SECUNDARIA:** Todas las formas de trombocitopenia mediada por el sistema inmunitario distintas de la TIP. Las siglas TIP deben ir seguidas del nombre de la enfermedad asociada (p. Ej., TIP secundario asociado a lupus, TIP secundario inducido por fármacos).

El grupo de trabajo internacional de TIP propone una nueva clasificación con base a la duración de la enfermedad como:

- **De reciente diagnóstico:** $<$ de 3 meses de evolución.
- **Persistente:** 3-12 meses desde el diagnóstico. Incluye pacientes que no alcanzan la remisión espontánea o que no mantienen la respuesta completa a la terapia.
- **Crónica** se define como una enfermedad de más de 12 meses de duración.
- **La TIP grave** se refiere a la presencia de síntomas hemorrágicos en el momento de la presentación o al desarrollo de nuevos síntomas hemorrágicos durante la terapia, que requiere intervención adicional.

La TIP refractaria designa los casos de TIP que no han respondido a la esplenectomía o que han recaído posteriormente, y son lo suficientemente graves o representan un riesgo suficiente de sangrado para requerir una terapia continua^{6,7}.

CLASIFICACIÓN POR RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

Los criterios de respuesta para TIP se estandarizaron por el grupo de trabajo internacional.

- **Remisión completa (RC):** Recuento plaquetario $>100 \times 10^9/l$ y ausencia de hemorragia.
- **Respuesta (R):** Recuento plaquetario $>30 \times 10^9/l$, incremento en más de 2 veces la cifra basal y ausencia de hemorragia.
- **No respuesta (NR):** Recuento plaquetario $< 30 \times 10^9/l$ o incremento inferior a 2 veces la cifra basal o presencia de síntomas hemorrágicos.
- **Pérdida de respuesta:** Recuento plaquetario $< 100 \times 10^9/l$ o hemorragia (si RC previa) o recuento $< 30 \times 10^9/l$ o menos de 2 veces del valor basal o hemorragia (si R previa).

- **Cortico dependencia:** Necesidad de dosis repetidas o mantenidas de glucocorticoides para mantener un recuento plaquetario $>30 \times 10^9/l$ y/o evitar la hemorragia.
- **TIP refractaria:** No alcanzar respuesta o pérdida de respuesta tras esplenectomía, con necesidad de tratamiento continuo para disminuir el riesgo de hemorragia ^{6,7}.

1.3 PATOFISIOLOGÍA:

La TIP es el resultado de 2 mecanismos principales: mayor destrucción de plaquetas y producción insuficiente de plaquetas. La destrucción de las plaquetas, es el mecanismo más común del desarrollo de la TIP, implica la pérdida de auto tolerancia de los antígenos de las plaquetas y la formación de anticuerpos dirigidos a la glucoproteína IIb/IIIa en las plaquetas, causando su destrucción por macrófagos o células T citotóxicas. Además, las células T autorreactivas también están involucradas en la destrucción de plaquetas. La función deficiente de los megacariocitos y un nivel insuficiente de trombopoyetina (TPO) son dos factores involucrados en la disminución de la producción de plaquetas.

Normalmente, las nuevas plaquetas se forman diariamente a partir de megacariocitos, y la TPO es el principal regulador de este proceso. Así, se crea un desequilibrio en la destrucción y la falta de producción de plaquetas ⁸.

MECANISMOS MOLECULARES Y CELULARES DE LA PATOGENIA DE LA TIP.

1.- Células B y Autoanticuerpos: Los pacientes con TIP producen anticuerpos antiplaquetarios IgG (y más raramente anticuerpos IgM o IgA) que se unen a las plaquetas y las marcan para la degradación fagocítica en el bazo y el hígado. La clase de inmunoglobulina involucrada es IgG en el 92% de los casos; la subclase IgG1 es la más frecuente (82%). Estos anticuerpos a menudo se unen a glicoproteínas muy abundantes en la superficie de las plaquetas, en particular a las moléculas GP α IIb β 3 (GP IIb-IIIa) y GP Ib-IX-V. Aún se desconoce si la falta de anticuerpos en los pacientes se debe a la validez de las pruebas de anticuerpos utilizadas o quizás debido a un mecanismo mediado puramente por células T.

En aquellos pacientes positivos para los anticuerpos antiplaquetarios, se han encontrado otras especificidades de anticuerpos además de las glucoproteínas de superficie clásicas, incluidas las proteínas citosólicas, que pueden sugerir que las plaquetas experimentan una degradación de las proteínas por las células presentadoras de antígenos (CPA) seguida de presentación a células T.

En conjunto, los pacientes con TIP presentan células plasmáticas, células B reguladoras y células B dañadas, lo que lleva a la producción de anticuerpos patógenos. Estos anticuerpos, a través de la opsonización de plaquetas y megacariocitos, desencadenan la destrucción de plaquetas en el bazo y el hígado, así como la megacariopoyesis defectuosa.

El ciclo de la respuesta inmune de esta patología comienza con la sensibilización plaquetaria mediante la fijación de anticuerpos IgG a determinantes antigénicos en la membrana plaquetaria, como ya se comentó, siendo principalmente contra los complejos GP IIb/IIIa, Ib/IX. La plaqueta con el complejo antígeno-anticuerpo es captada por los macrófagos del bazo mediante receptores para el fragmento Fc de la inmunoglobulina. Una vez ligada la plaqueta, es fagocitada, con la posterior internalización, digestión y degradación. Estas glicoproteínas son presentadas de novo a linfocitos T como el antígeno CD154 y su ligando CD40, además de CD4 e IL-2. Los linfocitos activados se unen a través de puentes formados por los complejos inmunológicos a clones de linfocitos B para que produzcan nuevos anticuerpos antiplaquetarios por intermedio de proteínas tipo cinasas; dichos anticuerpos van a amplificar la respuesta inmunológica (ver figura 1).

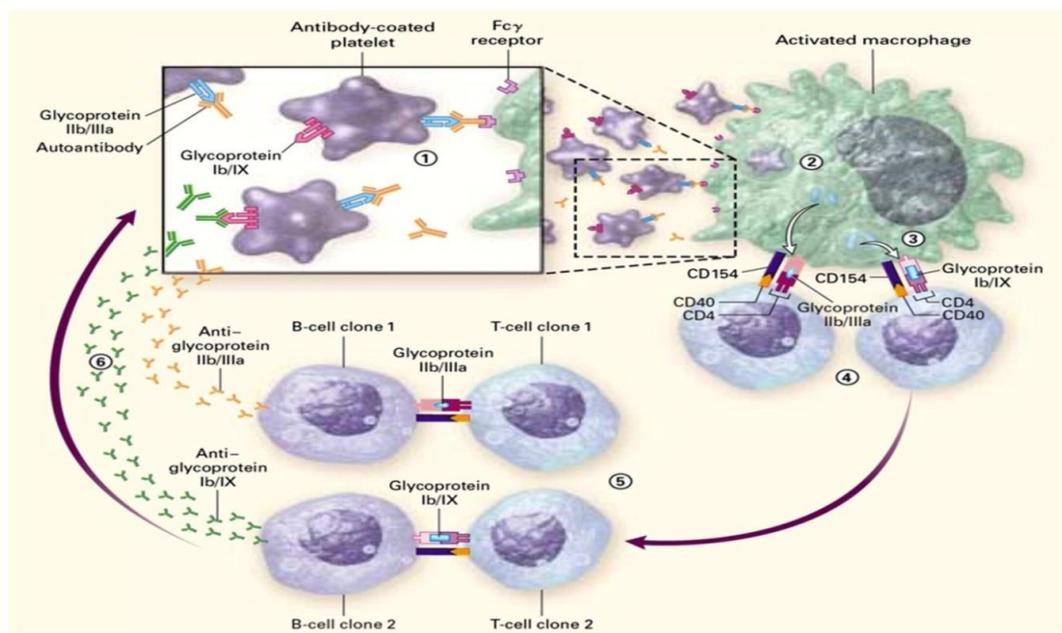


Figura 1. Patogenia de la propagación del epítipo en la trombocitopenia inmunitaria. Fuente: Douglas B Cines. N Engl J Med. 2002 Mar 28; 346 (13):995-1008.

2.- Desequilibrio de células T: Se han descrito células T anormales en pacientes con TIP, que incluyen una mayor reactividad de las células T auxiliares frente a las plaquetas, una frecuencia más baja de CD4 +, CD25 +, FoxP3 +, Tregs y CD4 +, Th0 circulantes. Solo alrededor del 60% de los pacientes con TIP tienen autoanticuerpos detectables en plasma, lo que sugiere un mecanismo de TIP no mediado por anticuerpos. Relacionado con esto, se encontraron células T citotóxicas CD8 + en la circulación de pacientes, estas células T CD8+ pueden lisar directamente las plaquetas y acumularse en la médula ósea, donde pueden inhibir la trombopoyesis.

En resumen, las células T también desempeñan un papel crucial en la TIP. De hecho, los subconjuntos de células T anormales, incluidos los Treg más bajos y los perfiles Th17, Th0 y Th1 desequilibrados, así como la presencia de células T CD8+ citotóxicas constituyen los mecanismos celulares de la patogénesis de la TIP.

3.- Megacariocitos en la TIP: La megacariopoyesis ocurre predominantemente en el nicho de la médula ósea (MO), un microentorno muy restringido, donde citoquinas específicas, moléculas de adhesión y factores de crecimiento regulan la maduración de megacariocitos (MK) y la liberación de plaquetas.

Los MK están claramente dirigidos por autoanticuerpos antiplaquetarios que se unen a GP Ib/IX y GP IIb/IIIa, y esto induce cambios morfológicos y fisiológicos.

Los macrófagos desempeñan un doble papel en la patogénesis de la TIP: como células efectoras, los macrófagos contribuyen a la destrucción de las plaquetas, y como células presentadoras de antígenos, estimulan la respuesta inmune adaptativa.

4. Células dendríticas: Las células dendríticas (DC) participan en la respuesta autoinmune, ya que las células dendríticas derivadas de monocitos (moDC) son capaces de fagocitar plaquetas apoptóticas y estimular células T específicas. Aunque su capacidad fagocítica es similar a la de las células dendríticas de los controles sanos, su expresión de las moléculas estimuladoras CD86 con CD80 es mayor y producen mayores cantidades de IL-12 que la de los controles.

La sobreexpresión de CD80 y CD86 junto con el aumento de la producción de IL-12 se reducen con el tratamiento con dexametasona ^{9, 10}.

1.4 CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico es variable e incluye pacientes asintomáticos y los que cursan con hemorragia de diferentes grados de intensidad. La existencia de hemorragia en pacientes se estima en 0.5% en niños y 1.5% en adultos. Aunque existe variabilidad significativa de hemorragia en los pacientes con conteos plaquetarios similares, las manifestaciones hemorrágicas graves son poco frecuentes con conteos plaquetarios $>30 \times 10^9/l$ y ocurren en casos con plaquetas $<10 \times 10^9/l$.

El sangrado es la manifestación clínica más común de la TIP, y se presenta como sangrado mucocutáneo que afecta la piel, la cavidad oral y el tracto gastrointestinal. La púrpura, generalmente en las extremidades ("púrpura seca") a menudo puede aparecer sin un evento precipitante evidente. El sangrado de las mucosas incluye epistaxis, menorragia, sangrado gingival y gastrointestinal ¹¹. Los pacientes con trombocitopenia grave pueden presentar ampollas hemorrágicas orales ("púrpura húmeda"), que pueden ser un presagio de manifestaciones hemorrágicas más graves en el tracto gastrointestinal o en otros lugares ¹¹.

La hemorragia intracraneal es la complicación más temida de la TIP. Un informe reciente del estudio cooperativo internacional demuestra que esta complicación ocurre con más frecuencia en adultos que en niños, y ocurre en 10 de 1784 niños y 6 de 340 adultos con TIP recién diagnosticada ¹². En la figura 1 se observan pacientes atendidos en el Hospital General de México con diferentes manifestaciones clínicas.



FIG.2 Imágenes de pacientes con hemorragia mucocutánea tomadas en el Hospital General de México.

1.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de TIP se establece por exclusión de otras causas de trombocitopenia. La aproximación inicial se basa en la historia clínica, la exploración física, la biometría hemática y un frotis de sangre periférica. El consenso del grupo de trabajo internacional (IWG) recomendó algunas pruebas adicionales para todos los pacientes con TIP incluidas las pruebas de *H. pylori*, VIH y hepatitis C, así como una prueba de antiglobulina directa y el tipo de sangre. (Ver anexo 2). Las pautas de ASH recomiendan pruebas similares para adultos con TIP, excepto para pruebas de *H. pylori* (solo se recomiendan para algunas áreas geográficas y si es posible el tratamiento de erradicación).

Según la evidencia actualmente disponible, cuando hay trombocitopenia aislada y no hay características anormales presentes en el examen físico o el examen del frotis de sangre, no se requiere un examen de médula ósea en el diagnóstico inicial. La prueba cuantitativa del nivel de inmunoglobulina (Ig) está indicada para excluir un síndrome de inmunodeficiencia o antes del tratamiento con IgIV. La fatiga es un síntoma subestimado en pacientes con PTI, que ocurre en aproximadamente el 22% de los niños y del 22 al 39% de los adultos¹³. La fatiga en los pacientes con TIP puede reflejar, en parte, niveles elevados de citocinas inflamatorias, incluidas IL-2 e IFN- γ , asociadas con el perfil Th1^{6,7}.

1.6 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

Se deben considerar tanto causas no inmunes de trombocitopenia como las trombocitopenias secundarias (ver anexo 3). Las causas no inmunes de trombocitopenia incluyen exposición a fármacos o toxinas que inhiben la producción de plaquetas (alcohol, agentes quimioterapéuticos), secuestro esplénico de plaquetas, trastornos primarios de la médula ósea, exposición previa a radiación (terapéutica o incidental) y trombocitopenias hereditarias⁷.

1.7 TRATAMIENTO:

El objetivo del tratamiento es proporcionar un recuento de plaquetas que dé seguridad para controlar o evitar manifestaciones hemorrágicas importantes (cuenta plaquetaria hemostática) e inducir la remisión de la enfermedad (más de 100,000 plaquetas/ μ L); además, debe tomarse en cuenta la toxicidad y el costo económico del tratamiento¹⁴.

Recomendaciones del tratamiento:

- Los objetivos del tratamiento deben individualizarse para el paciente y la fase de la enfermedad.
- Debe prevenir episodios hemorrágicos graves.
- Debe mantener un nivel de plaquetas objetivo $> 20-30 \times 10^9/L$ al menos para pacientes sintomáticos.
- Tener una toxicidad mínima.

- El tratamiento debe optimizar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

El tratamiento se divide en las siguientes categorías: tratamiento inicial, tratamiento posterior y pacientes que fracasan en múltiples tratamientos. Las opciones de tratamiento para la TIP se enumeran en orden alfabético y no implican una opción de tratamiento preferida. TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas; RA-TPO, agonista del receptor de trombopoyetina (ver tabla 1) ⁷.

Tabla 1. Terapias para el tratamiento de la TIP.

Situación clínica	Opción de terapia
Tratamiento inicial de la TIP recién diagnosticada	Corticosteroides: dexametasona, metilprednisolona, prednisona, prednisolona. IVIg Anti-D
Tratamiento posterior	Terapias médicas con evidencia sólida: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab • AR-TPO: eltrombopag, avatrombopag, romiplostim • Fostamatinib Terapias médicas con evidencia menos sólida: <ul style="list-style-type: none"> • Azatioprina • Ciclofosfamida • Ciclosporina A • Danazol • Dapsona • Micofenolato de mofetilo • Conmutador RA-TPO • Alcaloides de la vinca • Terapias quirúrgicas • Esplenectomía
Tratamiento de pacientes que fracasan en múltiples terapias	Esplenectomía accesoria Alemtuzumab Combinación de terapias iniciales y posteriores Quimioterapia combinada Ensayos clínicos TCMH Cuidados de apoyo
Tabla 1. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817.	

TRATAMIENTO INICIAL DE PACIENTES RECIÉN DIAGNOSTICADOS:

Los esteroides siguen siendo el pilar en el tratamiento de la TIP. La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y la inmunoglobulina anti-D (en pacientes que tienen un tipo de sangre Rh positivo) también se han recomendado como opciones de tratamiento inicial en pacientes de recién diagnosticados. Estos agentes se utilizan para recuperar rápidamente el recuento de plaquetas en situaciones emergentes y no están diseñados para el tratamiento a largo plazo debido a la duración limitada de la respuesta y la toxicidad a largo plazo ⁶.

Recomendaciones del consenso del grupo de trabajo internacional (IWG) para el tratamiento inicial de pacientes recién diagnosticados:

- Los esteroides son el tratamiento inicial estándar para adultos con TIP y que no tengan una contradicción relativa: prednisona a 1 mg/kg (dosis máxima 80 mg) durante 2 semanas, para un máximo de 3 semanas, o dexametasona 40 mg/d durante 4 días, repetido hasta 3 veces.
- Si no hay respuesta a la dosis inicial dentro de 2 semanas, el esteroide debe disminuirse gradualmente durante 1 semana y detenerse.
- Contraindicaciones importantes para la terapia con corticosteroides en dosis altas (Ej. Diabetes no controlada, trastornos psiquiátricos, infección activa) y pueden tratarse solo con IgIV o anti-D IV como terapia inicial.
- Los agonistas del receptor de TPO (AR-TPO) y el rituximab no se consideran tratamientos iniciales ⁷.

Recomendaciones de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) para el tratamiento inicial de pacientes recién diagnosticados:

- En adultos con TIP con recuento de plaquetas $<30 \times 10^9 / L$ que son asintomáticos o tienen hemorragia mucocutánea menor, sugiere esteroides en lugar de tratamiento con observación.
- En adultos con TIP con recuento de plaquetas de $\geq 30 \times 10^9 / L$, que son asintomáticos o tienen hemorragia mucocutánea menor, se recomienda no esteroides y si tratamiento con observación.
- Se recomienda un ciclo corto de prednisona (≤ 6 semanas) y no un ciclo prolongado (> 6 semanas).
- Se recomiendan prednisona (0.5-2.0 mg/kg por día) o dexametasona (40 mg por día durante 4 días) como el tipo de esteroide para la terapia inicial.

La guía de referencia japonesa recomienda el tratamiento con prednisolona durante 2 a 4 semanas antes de disminuirlo durante 8 a 12 semanas, para detener la administración en pacientes que alcanzan recuentos de plaquetas $\geq 100 \times 10^9 / l$ o continuar el tratamiento de mantenimiento (prednisolona ≤ 10 mg/día si se tolera) para aquellos que mantienen un recuento de plaquetas $> 30 \times 10^9 / l$ ¹⁶.

La Grupo de trabajo del conjunto europeo recomienda tres regímenes en adultos: 1 a 2 semanas de prednisona o prednisolona oral o intravenosa (IV) (luego disminuida); 1 a 5 días de metilprednisolona intravenosa (luego disminución progresiva de prednisona); o 4 a 6 ciclos quincenales o mensuales de 4 días de dexametasona ¹⁷.

TERAPIA CON CORTICOSTEROIDES:

Los esteroides son el tratamiento inicial estándar. Actúan reduciendo la producción de anticuerpos y previniendo la destrucción de las plaquetas por los macrófagos. Además, también pueden reducir el sangrado, independientemente del aumento del recuento de plaquetas mediante un efecto directo en los vasos sanguíneos.

El modo de acción de los esteroides en la trombocitopenia inmune puede explicarse por 3 mecanismos fundamentales:

- Disminución del secuestro esplénico de plaquetas recubiertas con anticuerpos al disminuir los receptores Fc en los macrófagos y monocitos.
- Disminución de la producción de anticuerpos.
- Incremento en la producción plaquetaria debido al efecto de la reducción de anticuerpos antiplaquetarios sobre la trombopoyesis, por disminución de la síntesis de anticuerpos por los linfocitos en la médula ósea ⁴.

PREDNISONA: La dosis inicial más habitual es 1 mg/kg/día. Es de gran importancia limitar la duración del tratamiento con el fin de reducir los efectos secundarios; en este sentido, es recomendable realizar una evaluación de la respuesta a las 2 semanas e iniciar el descenso de la dosis de glucocorticoides hasta su supresión en un plazo de 4-6 semanas. Algunos pacientes pueden requerir una prolongación del tratamiento con prednisona para mantener la cifra de plaquetas adecuada, pero en estos casos es recomendable valorar otra línea de tratamiento, ya que dosis de prednisona superiores a 5-10 mg/día de forma mantenida se asocian a un alto riesgo de efectos secundarios graves ^{17,20}.

Los corticoides constituyen el tratamiento inicial clásico de la TIP. En un metaanálisis de dosis altas de dexametasona frente a prednisona, no hubo diferencias en la respuesta del recuento de plaquetas a los 6 meses; sin embargo, la dexametasona en dosis altas dio lugar a respuestas más rápidas sin toxicidad adicional ¹⁷. El uso de pulsos de dexametasona en dosis altas evitará exposiciones prolongadas a prednisona que pueden resultar en toxicidades acumulativas. Además, los estudios observacionales con dosis altas de dexametasona también han informado de una eficacia excelente, en el rango del 80 al 90 por ciento ²⁰.

DEXAMETASONA: Es una alternativa a la prednisona. La dosis recomendada es de 40 mg/día, durante 4 días, cada 2-4 semanas y hasta 3-4 ciclos. La principal ventaja frente a la prednisona es que se trata de un tratamiento más reducido, lo que permite un mejor cumplimiento, reduce la dosis total de glucocorticoides y, posiblemente, genera una respuesta más rápida y de mayor duración ^{3,4}.

Un ensayo aleatorizado demostró además que alta dosis de dexametasona (HD-DXM) indujo una mayor incidencia de respuesta general y respuesta completa (RC) en comparación con la prednisona, y el tiempo de respuesta (TTR) fue más corto en pacientes tratados con HD-DXM. En consecuencia, la dexametasona es una estrategia de esteroide preferida para el tratamiento de primera línea de la TIP en adultos ³.

En un metaanálisis de ensayos aleatorizados que compararon estos dos regímenes, los recuentos de plaquetas fueron más altos a los 14 días en los pacientes que recibieron dexametasona, pero las respuestas generales a los 6 meses no difirieron significativamente ²⁰.

METILPREDNISOLONA: La Metilprednisolona se ha usado en varios regímenes para tratar pacientes que fracasan en terapias de primera línea, con 80% de tasas de respuesta ¹⁹. Debido a las respuestas a corto plazo a la metilprednisolona, puede requerirse tratamiento de mantenimiento con corticosteroides orales (nivel de evidencia IV). No hay nuevos datos desde 2010 para recomendar metilprednisolona sobre dexametasona o prednisona.

Aunque del 60 al 80% de los pacientes con TIP tienen una respuesta inicial a los esteroides, solo el 30 al 50% de los adultos tienen una respuesta sostenida después de la suspensión de los glucocorticoides ²⁰.

INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS: Las IgIV son fármacos altamente efectivos (tasa de respuesta de alrededor del 80%) que se recomiendan como terapias de emergencia según el puntaje de sangrado. Por lo general, se utilizan concomitantemente con esteroides para aumentar su eficacia ⁴⁻⁷.

Se han planteado varios mecanismos por los cuales las inmunoglobulinas ejercen su acción:

- Modulación de la activación del complemento: impide la deposición de C3b y C4b en la membrana celular y evita la activación del complejo de ataque a la membrana (C5-C9).
- Regulación de anticuerpos anti-idiotipos: son anticuerpos presentes en los preparados de inmunoglobulinas que interactúan con el sitio antigénico de los autoanticuerpos, lo que produce su neutralización.
- Saturación de los receptores Fc en los macrófagos: bloquea el aclaramiento de plaquetas opsonizadas a nivel del bazo. Considerado el principal mecanismo de acción.

La dosis habitual es de 400 mg/kg/día durante 5 días; también puede utilizarse a razón de 1 g/kg/día durante 2 días. Se obtienen respuestas completas entre el 50 y el 65% de los pacientes, de corta duración entre 3-4 semanas antes de caer nuevamente a los niveles pretratamiento. En general es bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes (3-20 %) incluyen dolor de cabeza, flebitis y fiebre, que pueden controlarse deteniendo o disminuyendo el ritmo de la infusión.

La IgIV como terapia estándar para la TIP está bien documentada. Una investigación más reciente se centró en optimizar la administración de infusiones de IgIV para reducir la carga del tratamiento y la calidad de vida relacionada a la salud ²¹.

INMUNOGLOBULINA anti-D (pacientes RH+): Los mecanismos de acción precisos del anti-D no se conocen, pero se cree que hay bloqueo de receptores Fc macrófagos con hematíes recubiertos por Ac. Anti D lo que disminuye el aclaramiento de las plaquetas opsonizadas en pacientes con TIP RH+. De manera similar a la IgIV, se observa una respuesta transitoria en alrededor del 80% de los casos. Se recomienda la premedicación con paracetamol o corticosteroides (por ejemplo, 20 mg de prednisona) para reducir el riesgo de reacciones secundarias como fiebre o escalofrío, especialmente con la dosis más alta ²¹.

Un estudio prospectivo no comparativo (20 pacientes) evaluó el tratamiento anti-D (50 µg/kg) en adultos con TIP. En los pacientes recién diagnosticados, la tasa de respuesta global fue del 65%, con una duración media de remisión de 25 días; El tiempo medio de respuesta fue de 3 días. Por tanto, puede que no sea un fármaco útil cuando se requiera un aumento urgente del recuento de plaquetas ²².

OPCIONES DE TRATAMIENTO POSTERIOR PARA PACIENTES ADULTOS CON TIP PERSISTENTE Y CRÓNICA

La mayoría de los pacientes adultos recaen al cesar el tratamiento con esteroides. Aunque pocos pacientes pueden mantenerse con dosis bajas diarias de esteroides (Ej., ≤2.5-5 mg de prednisona) durante períodos prolongados sin incurrir en efectos secundarios importantes, la terapia posterior está indicada para la mayoría de los demás pacientes. Actualmente, ningún estudio ha abordado la secuencia correcta de terapias posteriores; como tal, el panel presenta las siguientes recomendaciones basadas en consenso.

El objetivo principal del tratamiento posterior es lograr un aumento sostenido en el recuento de plaquetas que se considera hemostático para el paciente individual al tiempo que minimiza los eventos adversos y permite la posibilidad de lograr una remisión ⁷.

TERAPIAS MÉDICAS CON EVIDENCIA SÓLIDA

AGENTES TROMBOPOYÉTICOS (ROMIPLOSTIM, ELTROMBOPAG, AVATROMBOPAG)

Para los pacientes en los que la esplenectomía esté contraindicada o sea rechazada, los nuevos agentes trombopoyéticos son la alternativa que ofrece una mayor eficacia y menor toxicidad (únicos con grado de recomendación A). Los agentes trombopoyéticos tienen un mecanismo de acción totalmente diferente al de los fármacos que se han utilizado clásicamente en el tratamiento de la TIP. Estos no modifican la respuesta inmune, sino que aumentan la producción plaquetaria, estimulando el receptor de la trombopoyetina.

De acuerdo con las pautas de la ASH, después de la terapia inicial con corticosteroides, los pacientes que valoran mucho el logro de una respuesta duradera (definida como un recuento de plaquetas $> 30 \times 10^9/l$ y al menos duplicar el recuento inicial a los 6 meses) pueden elegir una AR-TPO o esplenectomía (aunque se recomienda retrasar la esplenectomía ≥ 1 año después del diagnóstico). Los pacientes que deseen evitar la cirugía pueden seleccionar un AR-TPO o rituximab ²³.

Los agonistas del receptor de la TPO mimetizan la estimulación de los receptores específicos por la TPO (el factor de crecimiento endógeno que regula la producción de plaquetas), induciendo así una proliferación y diferenciación de megacariocitos en la médula ósea y dando lugar a la producción y liberación de plaquetas a la circulación.

Romiplostim: Se administra por vía subcutánea una vez por semana, iniciando el tratamiento con una dosis de $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ e incrementándola en $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^9/l$, sin exceder la dosis máxima de $10 \mu\text{g}/\text{kg}$. Los acontecimientos adversos más frecuentes son leves, y entre ellos predominan ligeras cefaleas. En algunos pacientes se ha observado un aumento de la reticulina en la médula ósea, que es reversible tras la retirada del fármaco. La relevancia de estos hallazgos está aún por determinar ⁶.

En dos estudios paralelos de Kuter y colaboradores, evaluaron 63 pacientes esplenectomizados y 62 no esplenectomizados con TIP. Los pacientes se asignaron al azar a los brazos de placebo o romiplostim en una proporción de 1 a 2. De los pacientes esplenectomizados, se observó una respuesta plaquetaria duradera en el 38% de los tratados con romiplostim frente al 0% con placebo ($P = 0,0013$), mientras que en el grupo no esplenectomizado, se observó respuesta en el 61% de los pacientes tratados frente al 5% de los que recibieron placebo ($p < 0,0001$). En el grupo de romiplostim, el RR plaquetario general fue del 88% en los pacientes no esplenectomizados y del 79% en los pacientes esplenectomizados, en comparación con el 14% no esplenectomizados y el 0% esplenectomizados en el grupo de placebo ($p < 0,0001$). El perfil de seguridad fue similar en los grupos tratados y placebo ²⁴.

- Actualmente, las guías de tratamiento proponen el uso de AR-TPO, incluido romiplostim, en la TIP persistente o recién diagnosticada ²⁵.

Eltrombopag: Se administra por vía oral (V.O.) Se administra a una dosis inicial de 25 o 50 mg al día, según la edad del paciente, la ascendencia asiática y la presencia de insuficiencia hepática, hasta un máximo de 75 mg al día. La respuesta máxima se alcanza a las 2 semanas de iniciado el tratamiento. Si se suspende este, los recuentos de plaquetas vuelven a los valores basales dentro de las 2 semanas siguientes a la suspensión del fármaco.

En el estudio multicéntrico EXTEND de Wang et al, Se evaluó el perfil de seguridad y la eficacia de Eltrombopag en 302 pacientes con TIP que habían completado un estudio previo de fase 2 de Eltrombopag. La duración media de la respuesta fue de 2.37 años (rango de 2 días a 8,76 años). En el 52 % se observó una respuesta que duró 25 semanas o más. Los hallazgos sugieren que Eltrombopag es eficaz y reduce el sangrado en la mayoría de los pacientes sujetos a TIP durante 6 meses ²⁶.

Avatrombopag: Se administra inicialmente como 1 pastilla de 20 mg al día con aumentos de dosis de hasta 40 mg/día, dependiendo de los recuentos de plaquetas posteriores. No tiene interacciones con alimentos o cationes, no requiere monitorización de las funciones hepáticas y es de tres a cuatro veces más potente que Eltrombopag para estimular un aumento de plaquetas en voluntarios sanos ^{6,7}.

Un estudio reciente de fase 3 de Jurczak y colaboradores. Comparó avatrombopag con placebo. Se inscribieron 49 pacientes: 32 en el brazo de avatrombopag y 17 en el placebo. Los pacientes tratados con avatrombopag mostraron una mayor tasa de respuesta plaquetaria el día 8 en comparación con el placebo (P <0,0001), así como un uso reducido de medicamentos concomitantes para la TIP. La terapia fue segura, siendo el EA más común el dolor de cabeza. Avatrombopag parece eficaz y generalmente bien tolerado en pacientes con TIP.

Rituximab: Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el receptor CD20 presente en los linfocitos B. Durante la última década se ha utilizado en pacientes con TIP refractaria. Generalmente se administra en infusión intravenosa (I.V.) a la dosis de 375 mg/m²/semana, durante 4 semanas, pero también se han propuesto dosis más reducidas (100 mg/semana).

Al unirse a un antígeno que solo se expresa en células B maduras, el rituximab conduce a una depleción de células B rápida y profunda, pero reversible. La transitoriedad del agotamiento de las células B y el bajo perfil de toxicidad representaron la justificación de su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, especialmente aquellas en las que la actividad de las células B se consideraba el principal mecanismo patogénico, como la TIP ⁶.

Respecto a los efectos secundarios del rituximab, son destacables los relacionados con la primera infusión (náuseas, escalofríos, rinitis, urticaria, hipertensión, erupción, fiebre, prurito), generalmente leves y transitorios. Se ha descrito la reactivación de la infección en los portadores asintomáticos del virus de la hepatitis B, por lo que es un aspecto que hay que tener en cuenta antes de decidir el inicio del tratamiento con rituximab. Otra rara pero importante complicación es la reactivación del poliomavirus JC, que causa leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Un estudio reciente del Reino Unido comparó retrospectivamente a 113 pacientes que recibieron rituximab en "dosis estándar" con 169 que recibieron la "dosis baja". Encontraron que la dosis baja no era significativamente diferente de la dosis estándar con respecto a la TRO (a los 2 meses, 56% frente al 59%; a los 6 meses, 62% frente al 64%), tiempo hasta el recuento máximo de plaquetas (77 frente al 59 %). tiempo hasta el siguiente tratamiento (4,6 frente a 4,3 meses) y duración de la respuesta ²⁸

Un estudio de Gudbrandsdottir et al, reclutó a 133 pacientes: 71 a un brazo de dexametasona y 62 a un brazo con rituximab añadido. La respuesta definida (plaquetas de más de $50 \times 10^9 / L$) en un seguimiento de 6 meses, se observó en el 58% de los pacientes con tratamiento combinado frente al 37% en el brazo de dexametasona sola ($p = 0,02$). Además, más tiempo hasta la recaída ($p = 0,03$) y más tiempo hasta el tratamiento de rescate ($p = 0,07$) en el brazo de rituximab con dexametasona ²⁹.

Ambos estudios encontraron que la dexametasona combinada con rituximab en el tratamiento de primera línea mejoró el nivel de plaquetas en comparación con la monoterapia con dexametasona. La combinación de estos dos fármacos puede ser una gran opción para los pacientes con TIP, pero queda por verificar si el tratamiento combinado aumenta la incidencia de EA ^{29, 30}.

Fostamatinib: Es un inhibidor de la tirosina quinasa del bazo (SYK) de molécula pequeña biodisponible por vía oral aprobado para el tratamiento de adultos con TIP crónica resistente al tratamiento anterior. Tiene un mecanismo de acción único, ya que su metabolito activo inhibe de forma potente la transducción de señales de los receptores activadores de Fc y los receptores de células B (BCR), lo que reduce la destrucción de plaquetas mediada por anticuerpos.

En dos estudios idénticos de fase 3, los pacientes con TIP refractaria se asignaron al azar a un grupo de Fostamatinib (n=101) o placebo (n=49) ³¹. Se observaron respuestas estables en el 18% de los pacientes del grupo de Fostamatinib frente al 2% del grupo de placebo. Las respuestas generales fueron del 43% frente al 14%, respectivamente ($p= 0,0006$). El tratamiento con Fostamatinib también ha mostrado respuestas en pacientes con TIP tratados previamente, incluidos aquellos que fracasaron en el tratamiento con esplenectomía, AR-TPO y rituximab.

TERAPIAS MÉDICAS CON EVIDENCIA MENOS SÓLIDA

Los agentes inmunosupresores (incluido el micofenolato de mofetilo [MMF], la ciclosporina A y la azatioprina) se pueden usar en pacientes que fracasan con otras terapias. Danazol y dapsona son agentes "ahorradores de corticosteroides" que pueden ser particularmente útiles en algunos pacientes (Ej., Aquellos en los que la esplenectomía está contraindicada o si no hay otros agentes disponibles).

Ciclosporina A: Dosis de 5 mg/kg/día durante 6 días y luego 2.5 - 3.0 mg / kg / día (titular hasta niveles en sangre de 100-200 ng/ml) aumenta el recuento de plaquetas como agente único o en combinación con prednisona o prednisolona. En algunos pacientes, el perfil de efectos secundarios restringe su uso. Debido a su perfil de efectos secundarios, el panel prefirió el micofenolato. Con una tasa de respuesta aproximada de hasta un 50-80% en series pequeñas.

Presenta eventos adversos moderados pero transitorios en la mayoría de los pacientes: aumento de creatinina, hipertensión, fatiga, parestesias, mialgia, hiperplasia gingival, dispepsia, hipertrichosis y temblor.

Micofenolato de mofetilo: Es un agente inmunosupresor con un efecto inhibitor directo sobre la función de las células T. En general, se considera que tiene un perfil de efectos secundarios aceptable y, a menudo, se considera un agente economizador de esteroides. Se usa ampliamente como agente inmunomodulador en enfermedades autoinmunes, incluida la TIP ³².

Danazol Es un derivado semisintético de la progesterona con efecto anabolizante androgénico atenuado. Para los pacientes con enfermedad en recaída y refractaria, el tratamiento se puede manejar usando danazol solo o en combinación con inmunosupresores. La dosis debe ser de 10 a 15 mg / kg / día, normalmente de 600 a 800 mg por día. Es importante destacar que las respuestas ocurren más lentamente (típicamente después de 3 o 4 meses). Si se produce una respuesta, la terapia debe continuarse a dosis completas durante al menos 12 meses y luego interrumpirse gradualmente. Tiene una tasa de respuesta aproximada de 67% en respuesta completa y en respuesta parcial de 40% en informes anecdóticos ¹¹

Dapsona (75-100 mg) se han conseguido respuestas hasta en el 55% de los pacientes, con una mediana de tiempo hasta la respuesta de 1 mes en 20 pacientes tratados con dapsona como terapia de rescate para la TIP que habían recaído o fracasado en tratamientos con esteroides o rituximab. Sus efectos secundarios, sobre todo cutáneos, obligan con frecuencia a suspender su administración. Puede provocar metahemoglobinemia, así como anemia hemolítica en los pacientes con déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

OPCIONES BASADAS EN QUIMIOTERAPIA

Vincristina y Vinblastina: Hoy en día, los alcaloides de la vinca se utilizan raramente, excepto como terapia complementaria. Se observó que las respuestas después de la vincristina y la vinblastina suelen ser transitorias y la terapia se complica muy a menudo por neuropatía periférica. Se recomiendan dosis de Vincristina de 1-2 mg semanales (total 6 mg) o vinblastina 10 mg semanales (total 30 mg).

Tiene una tasa de respuesta aproximada muy variable de hasta 10-75 % con efectos adversos como neuropatía, particularmente en ancianos, neutropenia, fiebre, Tromboflebitis en el lugar de la infusión ⁶.

Ciclofosfamida: 1-2 mg / kg por vía oral al día durante al menos 16 semanas, o por vía intravenosa 0,3-1 g/m² para 1-3 dosis cada 2-4 semanas. Tiene una tasa de respuesta aproximada de 24-85% con efectos adversos generalmente de leves a moderados: neutropenia, TVP, náuseas ⁷.

Azatioprina: Dosis de 1-2 mg / kg (máximo 150 mg/día). No se dispone de estudios controlados que avalen y comparen su eficacia. Con todo, cabe decir que, en general, la eficacia es muy limitada y transitoria. Alguno de estos fármacos puede dar lugar a efectos secundarios importantes. Efectos adversos son debilidad, sudoración, aumento de transaminasas, neutropenia grave y pancreatitis ⁷.

TERAPIA POSTERIOR: QUIRÚRGICA

ESPLENECTOMIA: Está indicada en pacientes que recaen o no responden adecuadamente al tratamiento de primera línea y aquellos con TIP persistente o crónica grave en los que no esté contraindicado llevar a cabo esta intervención quirúrgica. Se asocia con remisiones sin tratamiento a largo plazo. Se recomienda esperar ≥ 12 a 24 meses desde el diagnóstico antes de realizar la esplenectomía debido a la posibilidad de remisión o estabilización del recuento de plaquetas a nivel hemostático ⁷.

La esplenectomía se consideraba anteriormente una terapia quirúrgica de segunda línea. Aquí, "Terapia posterior: quirúrgica" cubre la eficacia, la aceptabilidad del paciente, el momento del procedimiento y los efectos adversos de la esplenectomía.

En estudios de esplenectomía en pacientes con TIP se han informado tasas de respuesta general inicial de hasta el 90%, pero estos datos pueden verse exagerados por la remisión espontánea. La respuesta se ha mantenido durante 10 años en el 78% de los pacientes, y también se ha informado una supervivencia libre de recaída a 20 años del 67% ^{33, 34}.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la literatura internacional se ha informado en diversos estudios los resultados del uso de esteroides como primera línea para el tratamiento de la TIP en adultos, sin embargo, a pesar de esta evidencia, existe controversia y no es claro el diferenciador a favor de algún tipo de los mismos. En general se informa de respuestas iniciales similares y sin conocerse un factor diferenciador.

Existen muy pocos datos sobre el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados con trombocitopenia inmune primaria (TIP). No hay estudios controlados que demuestren la superioridad de ningún algoritmo de tratamiento específico y, por lo tanto, no hay un "estándar de atención" en el manejo de la TIP, por lo cual hay deficiencias importantes en el enfoque de diagnóstico y terapéutico de estos pacientes.

Por lo cual en este estudio nos centramos en evaluar el tipo de respuesta de los diferentes esteroides para el tratamiento de primera línea en pacientes con trombocitopenia inmune primaria en el servicio de Hematología del Hospital General de México, "Dr. Eduardo Liceaga del 2015 al 2019".

3. JUSTIFICACIÓN

Una de las características más relevantes de esta enfermedad es su variabilidad en cuanto a la respuesta al tratamiento. A pesar de la introducción de un número importante de medidas terapéuticas, continúa siendo un trastorno de difícil control, especialmente en pacientes adultos, ya que la mayoría de los casos evolucionan a enfermedad crónica, con alto riesgo de complicaciones hemorrágicas que ponen en peligro la vida.

El abordaje diagnóstico y tratamiento oportuno del paciente adulto con trombocitopenia inmune primaria es importante y a menudo desafiante, por lo cual el propósito de este estudio será evaluar la respuesta al tratamiento de primera línea con glucocorticoides, lo cual llevaría a un enriquecimiento en el conocimiento de esta enfermedad; la prevalencia, riesgo de hemorragia, eventos adversos postratamiento, así como el comportamiento clínico de esta patología en el Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga y de acuerdo con los resultados obtenidos evitar la mala adecuación terapéutica, disminuir la prescripción inadecuada de medicamentos, por su asociación con deterioro de la salud, mala calidad de vida y aumento de la mortalidad.

Realizar estudios futuros con el fin de mejorar la supervivencia de los pacientes trombocitopenia inmune primaria y optimizar la calidad de vida relacionada con la salud.

4. HIPÓTESIS

Si evaluamos cual es el tipo de esteroide con mejor respuesta utilizado como tratamiento de primera línea en los pacientes con TIP entonces se podrá decidir el esteroide con mejor respuesta al tratamiento y se observaran cifras de plaquetas mayores a $30 \times 10^9/l$.

5. OBJETIVOS:

5.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar cual es el tipo de esteroide que muestra una mejor respuesta al tratamiento de primera línea en pacientes atendidos en el Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar la media de plaquetas al momento del diagnóstico y compararla con el tipo de respuesta.

Conocer la prevalencia de pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria del 2015 al 2019 tratados en el Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga.

Identificar la frecuencia de pacientes quienes responden al tratamiento de primera línea así como los pacientes que necesitan tratamiento de segunda línea.

Identificar quienes inician con datos de purpura seca, purpura húmeda o ambas y compararla con el tipo de respuesta.

Identificar la frecuencia de pacientes refractarios al tratamiento de primera línea, quienes debutaron al inicio con anemia y quienes recibieron soporte transfusional.

Evaluar si la edad, comorbilidades, uso crónico de medicamentos incrementa el riesgo para recaída o refractariedad al tratamiento.

Comparar varios regímenes de esteroides, sobre el incremento más rápido del recuento plaquetario.

Identificar la relación del riesgo de recaída con el tipo de esteroide inicial.

6. METODOLOGÍA

Se realizó la revisión de los expedientes de pacientes adultos con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria tratados en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, de 18 a 80 años de edad, tanto género masculino y femenino, quienes recibieron tratamiento con esteroides como primera línea de tratamiento, se determinará su incidencia con respecto a número de consultas totales.

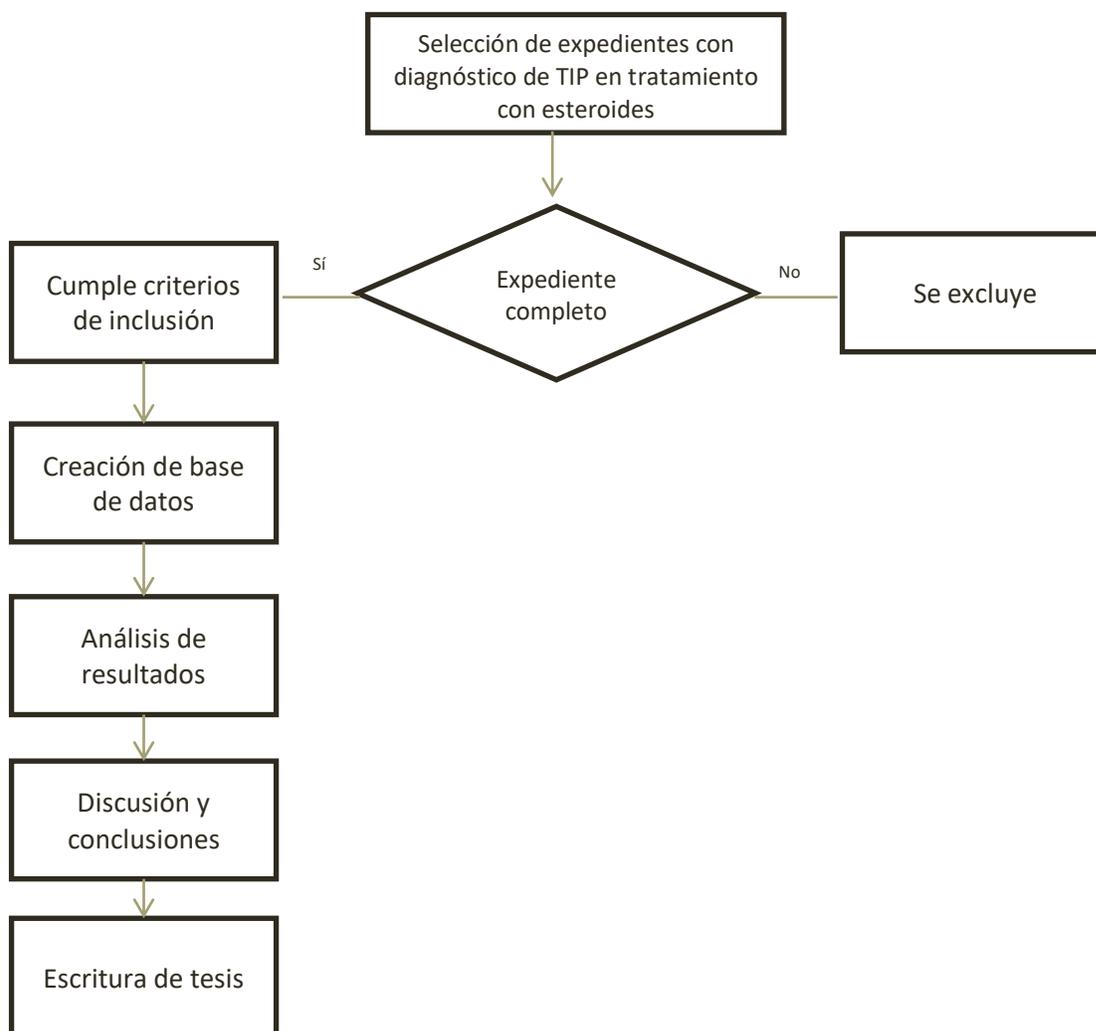
De acuerdo a la hoja de recolección de datos se realizó el curso clínico de los pacientes desde el momento del diagnóstico, hasta su egreso y el último seguimiento en la consulta externa. El curso clínico se definió como el tipo de respuesta que presentan a los diferentes esquemas de tratamiento a su egreso y en su último seguimiento por la consulta externa.

Los Criterios de Respuesta al tratamiento se definirán de la siguiente manera:

- Remisión completa (RC): Recuento plaquetario $>100 \times 10^9/l$ y ausencia de hemorragia.
- Respuesta (R): Recuento plaquetario $>30 \times 10^9/l$, incremento en más de 2 veces la cifra basal y ausencia de hemorragia.
- No respuesta (NR): Recuento plaquetario $< 30 \times 10^9/l$ o incremento inferior a 2 veces la cifra basal o presencia de síntomas hemorrágicos.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se procedieron a la creación de la base de datos electrónico y posterior se analizaron los resultados de los pacientes con los diferentes esquemas de tratamiento con esteroides.

6.1 Flujograma.



6.2 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Por temporalidad: Estudio retrospectivo.

Por medición: Transversal.

Por intervención: Observacional.

Por análisis: Analítico.

6.3 POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

6.3.1. Población. Se revisaron los archivos históricos de pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria, desde enero del 2015 hasta octubre del 2019, tratados con esteroides como primera línea de tratamiento. Se revisaron los resultados de los pacientes que presentaron una respuesta con tratamiento de primera línea.

6.3.2 Tamaño de la muestra. El tamaño de la muestra se determinó utilizando el programa G * Power 3.1.9.2 para determinar la potencia estadística. Para el cálculo de X^2 se utilizaron las pruebas de bondad de ajuste, calculo del tamaño de la muestra requerida:

Parámetros de entrada:

Tamaño del efecto $w = 0.3$

Error α probable= 0.05.

Poder $1 - \beta$ (error probable)= 0.95

Grados de libertad= 5

Parámetros de salida:

Parámetro de no centralidad $\lambda = 19.80$

X^2 crítica= 11.07

Tamaño total de la muestra =**195**

Poder actual = 0.95

6.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

6.4.1 Criterios de Inclusión:

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria tratados en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, De 18 a 80 años de edad, tanto género masculino y femenino, quienes recibieron tratamiento con esteroides como primera línea de tratamiento.

6.4.2 Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria que hayan sido tratados previamente en otra institución.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria que hayan presentado citopenias asociadas a causas secundarias.
- Expedientes de pacientes con trombocitopenia inmune primaria con presentación atípica.
- Expedientes de pacientes con trombocitopenia secundarias.
- Expedientes de pacientes embarazadas.

7. VARIABLES

Variable dependientes	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Tipo de respuesta	La presencia o no de respuesta a las 4 semanas (cuenta plaquetaria mayor a 30 000).	Cualitativa	Nominal	Si=1 No=0
Variable independientes	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad al momento del diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Cuantitativa	Discreta	No aplica
Hemoglobina	Cantidad de hemoglobina al momento del diagnóstico.	Cuantitativa	Continua	No aplica
Leucocitos iniciales	Cantidad de glóbulos blancos en sangre periférica al diagnóstico.	Cuantitativa	Continua	No aplica
Plaquetas iniciales	Cantidad de plaquetas en sangre periférica al diagnóstico.	Cuantitativa	Continua	No aplica
Sexo	Conjunto de peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Cualitativa	Nominal	1: Hombre 2: Mujer
Índice de masa corporal	Es una medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo.	Cuantitativa	Continua	No aplica
Tipos de purpura	Seca: Cuando las lesiones involucran principalmente la piel: petequias, equimosis, hematomas. Húmeda: Cuando las hemorragias involucran mucosas: gingivorragias, metrorragias, hemorragias internas (órganos vitales).	Cualitativa	Nominal	1: Húmeda 2: Seca 3: Ambas
Tiempo de evolución	De recién diagnosticado: < de 3 meses de evolución. Persistente: 3-12 meses desde el diagnóstico. Crónica: más de 12 meses de duración.	Cualitativa	Ordinal	1: De reciente diagnóstico. 2: Persistente 3: Crónica
Pacientes refractarios y recaída	Refractarios: No alcanzar respuesta o pérdida de respuesta tras la esplenectomía. Recaída: Recuento <30.000/ μ l después de semanas de haber finalizado el tratamiento.	Cualitativa	Nominal	Si=1 No=0
Tipo de esteroide	Se definió como el tipo de corticoesteroide recibido con el objetivo de mejorar la cuenta plaquetaria.	Cualitativa	Ordinal	1: Dexametasona 2: Metilprednisolona 3: Prednisona

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el software estadístico IBM SPSS versión 20.0 para el análisis de resultados. Se realizó estadística descriptiva para evaluar media, moda y frecuencias. Se realizó la varianza dentro de las variables cuantitativas. Con la finalidad de establecer alguna asociación entre las diferentes variables cuantitativas se realizó un análisis factorial mediante análisis de regresión múltiple, método de rotación Varimax con normalización Káiser. Para la prueba de contraste de hipótesis entre la respuesta de la trombocitopenia definida en variable cualitativa se realizó la prueba Xi-cuadrado, la diferencia de medias de los conteos plaquetarios entre los grupos de riesgo se estableció mediante la prueba T-student.

9. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud e investigación, el estudio se realizó en base de registros médicos presentes en el departamento de Hematología del Hospital General de México, "Dr. Eduardo Liceaga" por lo que se considera como investigación sin riesgo.

10. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

El día de hoy la mayoría de los pacientes con trombocitopenia inmune primaria su pronóstico y evolución es variable e impredecible, tampoco existen en la actualidad indicadores clínicos o de laboratorio que al momento del diagnóstico permitan predecir con certeza cuál será la evolución y sin embargo, menos de la mitad de los pacientes con TIP se pueden "curar" con la terapia de primera línea, y muchos de ellos requieren tratamientos de segunda línea.

No todos los pacientes con TIP necesitan tratamiento, y la decisión de comenzar se basa en el recuento de plaquetas y los síntomas hemorrágicos, los pacientes sufren de una reducción de la calidad de vida relacionada con la salud, por lo que los tratamientos pueden mejorar el estilo de vida aumentando el recuento de plaquetas.

A nivel institucional otro beneficio será la optimización de los recursos humanos y materiales, a veces mal administrados y dirigidos a los pacientes con trombocitopenia inmune primaria persistente o crónica con mala respuesta al tratamiento de primera línea, que ante los pocos datos sobre su pronóstico, demandan continuar con tratamientos más agresivos.

11. RESULTADOS

Se incluyeron un total de registros clínicos de 195 pacientes con diagnóstico de TIP. En su mayoría, los pacientes fueron mujeres (n=118, 60.5%); los hombres fueron 77 casos (39.5%).

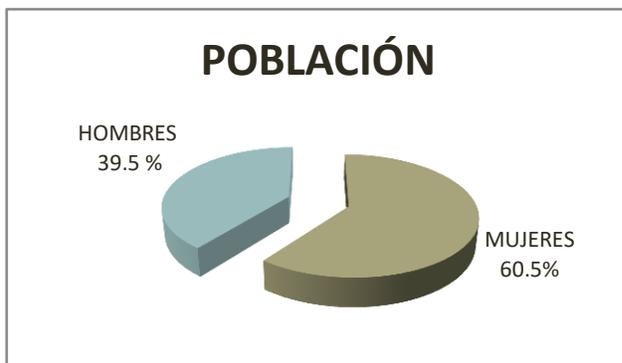


Figura 2. Distribución de género en la población estudiada para TIP.

La media de la edad de los pacientes fue 40 años (17 a 86 años), siendo la media para las mujeres 40 años (18 a 78 años), y 39 años para los hombres (17 a 86 años) ($p=0.590$). Dentro de las características generales la media de peso fue 78 kg (22 a 122). La media de peso para los hombres fue 71.2 kg (22 a 119) y para las mujeres 46.5 kg (39 a 112) ($p=0.005$). El índice de masa corporal (IMC) de las mujeres fue 22.85 (18 a 56) y en los hombres fue de 16 (9.7 a 59) ($P=0.397$). Un 29.7% ($n=58$) de los pacientes tenían diversas comorbilidades siendo hipertensión y diabetes las más frecuentes. Sólo 4.6% ($n=9$) tenían el antecedente de toxicomanías, siendo los principales tabaquismo y sólo un paciente consumía cannabinoides previo al diagnóstico. El 31.3% de los casos recibió una transfusión ($n=61$); transfusión de concentrados plaquetarios ($n=35$, 17.9%), concentrado eritrocitario ($n=2$, 1%); concentrados plaquetarios más concentrados eritrocitarios 12.3% ($n=24$). Las características de los pacientes se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Características generales de los pacientes con los diferentes esquemas de tratamiento.

	Monoterapia con Dexametasona (52)	Monoterapia con Metilprednisolona (97)	Monoterapia con Prednisona (42)	Sin terapia Vigilancia (4)
Edad al diagnóstico, (rango)	37 (18-64)	37 (18-78)	39.5 (17-86)	63.5 (52-76)
Hombres, <i>n</i> (%)	18 (34.6)	39 (40.2)	18 (42.9)	2 (50)
Mujeres, <i>n</i> (%)	34 (65.4)	58 (59.8)	24 (57.1)	2 (50)
Cuenta de plaquetas al diagnóstico, $\times 10^9 / L$ (rango)	5 (2-28)	4 (0.4-37)	15.5 (2-75)	65.5 (43-70)
Síntomas hemorrágicos en el momento del diagnóstico, <i>n</i> (%)	34 (65.4)	57 (58.8)	15 (35.7)	0 (0)
Sangrado de las mucosas, <i>n</i> (%)	3 (5.8)	20 (20.6)	4 (9.5)	1 (25)
Sangrado de piel solamente, <i>n</i> (%)	15 (28.8)	20 (20.6)	23 (54.8)	3 (75)
Comorbilidades al diagnóstico, <i>n</i> (%)				
Hipertensión	7 (13.5)	10 (10.3)	5 (11.9)	1 (25)
Diabetes	9 (17.3)	6 (6.1)	3 (7.1)	1 (25)

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

La media y el tiempo del diagnóstico fue de 3.2 semanas (1-48), Al analizar el tiempo de aparición de los síntomas en cuanto al género, la media de aparición del género femenino fue de 3.6 días y masculino de 2.6 días (mujeres 1-48) y el de (hombres 1-32) esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($P= 0.277$).

En cuanto a los síntomas, el 54.4 % presento manifestaciones de eventos hemorrágicos muy severos (combinación de purpura seca y húmeda), el 14.9 % ($n=29$) mostraron solamente purpura seca y finalmente un 30.8% mostraron datos de purpura húmeda. Dentro de los parámetros de laboratorio en la biometría hemática inicial contamos con 15.5 gr/dl de hemoglobina (3.4-15.8). La media del Hematocrito fue de 102 fl (85.1 a 119.5), La media de leucocitos al diagnóstico fue de $8.7 \times 10^9/l$, (7.7 a 9.8).

La media de neutrófilos al diagnóstico fue de $6.4 \times 10^9/l$ (4.9 a 8.0). La media de monocitos al diagnóstico fue de $0.57 \times 10^9/l$ (0.48 a 0.85). En cuanto al conteo plaquetario al diagnóstico, la cifra media de plaquetas fue de $10 \times 10^9/l$ (9 a 12) con una media de VPM de 10 fl (8-11).

Se realizó un test de X^2 de para variables cualitativas y T de Student para variables cuantitativas para evaluar la asociación del número inicial de plaquetas y el riesgo de purpura seca, húmeda o ambas. Los pacientes que tenían una hemorragia severa tanto en mucosas, tenían una media de plaquetas de $9.3 \times 10^9/l$ (rango de $6-10 \times 10^3/ml$), pacientes con purpura húmeda tenía una media de $9.8 \times 10^9/l$ (5 a $14 \times 10^3/mcl$), y los de purpura seca mayor de $16 \times 10^3/mcl$ de plaquetas ($11-20\ 000 \times 10^3/mcl$). No existió una diferencia de medias estadísticamente significativa entre los datos clínicos y el conteo plaquetario (0.91 con 45% de IC).

Dentro del perfil bioquímico la cifra media de glucosa fue de 110mg/dl (rango de 103 a 366 mg/dl), la media de urea fue de 28.7mg/dl (26 a 30mg/dl), la media de creatinina fue de 0.72 mg/dl (rango de 0.68 a 0.76mg/dl), ninguno de los casos presentó fracaso renal al diagnóstico. Ninguno de los casos presentó falla hepática al diagnóstico. Al analizar los parámetros de electrolitos séricos, no se detectó ninguna anomalía significativa al momento del diagnóstico.

Con la finalidad de establecer alguna asociación entre las diferentes variables cuantitativas (parámetros de la hematimetría, perfil bioquímico y pruebas de funcionamiento hepático), se realizó un análisis factorial mediante análisis de regresión múltiple, método de rotación Varimax con normalización Káiser. Para la reducción de los diferentes componentes, aislando 8 componentes principales. Encontramos que sólo la cuenta de neutrófilos totales se asoció significativamente con la cuenta de plaquetas ($p=0.04$). La matriz de componentes principales se describe en la Tabla No. 3

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Hb	.022	-.009	-.018	.048	.089	-.014	.800	-.099	-.031
MCV	.695	-.065	-.159	.040	-.205	-.229	-.011	.085	-.090
WBC	-.048	-.012	.868	-.050	-.060	.116	.135	.180	.050
Neutros	-.030	-.085	.326	-.020	-.266	.279	.395	.528	.033
Linfocitos	-.003	.919	.014	-.101	-.003	.011	.036	-.002	.038
Monocitos	-.022	.076	-.007	.192	-.247	-.020	.159	-.049	.719
Glucosa	.141	-.002	.259	.380	.010	.478	-.322	-.211	.014
MPV	-.048	-.060	-.038	-.167	.203	-.023	-.182	.061	.700
Urea	-.060	-.011	-.041	.836	-.002	.252	.035	.017	-.040
Creatinina	.010	-.056	.031	.726	.099	-.301	.028	-.007	.047
AU	-.010	.002	.789	.069	.190	-.191	-.166	-.134	-.112
BT	.678	.064	-.019	.095	.082	.020	-.238	.043	-.118
ALT	.860	.076	.061	-.069	.028	.061	.285	-.059	.054
AST	.803	.031	.043	-.114	.279	.123	.004	-.108	.074
FA	.119	-.005	.065	.051	.798	.161	.029	-.079	-.038
TP	.088	.911	-.028	.042	.037	-.008	-.053	-.016	-.028
TTPA	.022	-.023	.067	.017	-.121	-.659	-.076	-.159	.025
TIP	-.025	-.124	-.058	-.143	-.497	.447	-.200	-.297	-.067
Plaquetas	-.007	-.001	-.015	-.010	.032	.026	-.157	.827	.000

Método de extracción: análisis de componentes principales. Método de rotación: Varimax con normalización Káiser.

a. La rotación ha convergido en 12 iteraciones.

Respuesta al Tratamiento.

Acorde al tipo de TIP, 74.4% fue *de novo* (n=145), un 5.6% (n=11) se consideró como persistente y 20% (n=39) se consideraron como TIP crónica. El tratamiento con esteroide fue la principal estrategia utilizada (n=192, 98.5%), con solo 3 casos los cuales utilizaron otras estrategias como inmunoglobulina como estrategia de primera línea. El principal tratamiento con esteroide utilizado fue la metilprednisolona (n=97, 49.7%), seguido de la dexametasona (n=52, 26.7%), la prednisona (N=42, 21.5%) y solo la vigilancia (n=4, 2.1%). Figura 3.

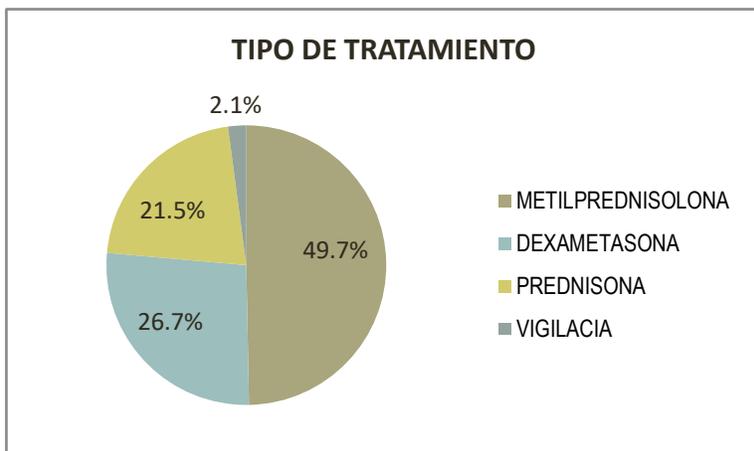


FIGURA 3. En esta figura se observa el tipo de tratamiento utilizado en la población estudiada para TIP.

La mayor parte de los pacientes que alcanzaron algún tipo de respuesta se mantuvieron con un mantenimiento basado principalmente con esteroides, siendo la prednisona el tratamiento más común (n =166, 85.1%), otras combinaciones solo incluyeron tratamientos aislados con combinaciones de prednisona plus azatioprina, danazol o ciclosporina. Solo 2 casos (n=1%) se mantuvieron en vigilancia posterior al ciclo de administración con esteroides.

Al evaluar la respuesta el 85.6 % (n=167) lograron algún tipo de respuesta, el 14.4 % (n=28) se consideraron como refractarios al primer tratamiento. El tiempo promedio de respuesta fue de 9 días (rango de 1 a 43 días), siendo ligeramente mayor para los pacientes con purpura seca en comparación con purpura húmeda (8 versus 10 días). La cifra promedio de respuesta fue de 118 x 103/mcl (rango 62 a 176 x 103mcl), sin apreciarse diferencias entre los diferentes tipos de púrpura.

Al analizar el tipo de respuesta acorde al uso de esteroides, la mayor parte de respuesta se identificó en el grupo de prednisona (90.5%), seguido del uso de dexametasona (88.5%) y finalmente el grupo de metilprednisolona (82.5%), de los casos que se mantuvieron solo en vigilancia, el 75% logró integrar una remisión completa. Las proporciones de respuesta al tratamiento se dividen en la Tabla 4.

TABLA 4. RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA

Grupos Terapéuticos		Respuesta	Sin respuesta	Total
Monoterapia con Dexametasona	Recuento	46	6	52
	% de respuesta	88.5%	11.5%	100.0%
Monoterapia con Metilprednisolona	Recuento	80	17	97
	% de respuesta	82.5%	17.5%	100.0%
Monoterapia con Prednisona	Recuento	38	4	42
	% de respuesta	90.5%	9.5%	100.0%
Vigilancia	Recuento	3	1	4
	% de respuesta	75.0%	25.0%	100.0%
Todos	Recuento	167	28	195
	% de respuesta	85.6%	14.4%	100.0%

TRATAMIENTO DE SEGUNDA Y TERCERA LÍNEA:

Al analizar la respuesta a los 3 meses, el 97.9% de los pacientes continuaba con algún tipo de respuesta, posterior a esto se continuo con el tratamiento de segunda línea el cual incluyó ya sea el uso de esteroides nuevamente en conjunto con esplenectomía o la adición del rituximab. Al analizar la proporción de recaídas, el 18.5% de los pacientes (n=36) presentaron algún tipo de recaída durante los 6 primeros meses del tratamiento.

Acorde a esto solo un 2.1% (n=4) se consideraron refractarios a un tratamiento de segunda línea, requiriendo la adición de rituximab o inmunosupresión. Al analizar el tipo de esteroide inicial y su relación con el riesgo de recaída, el uso de Metilprednisolona se asoció a un mayor riesgo de recaída (24.7%), a diferencia de Dexametasona (13.5%) o con Prednisona que fue del 11.9%, sugiriendo que el uso de Metilprednisolona no solo se asoció a una menor respuesta inicial, sino a un mayor riesgo de recaída. La proporción de respuesta se presenta en la **tabla 5**.

TABLA 5. Análisis dependiendo al tipo de esteroide inicial y su relación con el riesgo de recaída.

Grupos Terapéuticos		No requirió segunda línea	Segunda línea	Total
Monoterapia con Dexametasona	Recuento	45	7	52
	% riesgo de recaída	86.5%	13.5%	100.0%
Monoterapia con Metilprednisolona	Recuento	73	24	97
	% riesgo de recaída	75.3%	24.7%	100.0%
Monoterapia con Prednisona	Recuento	37	5	42
	% riesgo de recaída	88.1%	11.9%	100.0%
Vigilancia	Recuento	4	0	4
	% riesgo de recaída	100.0%	0.0%	100.0%
Todos	Recuento	159	36	195
	% riesgo de recaída	81.5%	18.5%	100.0%

12. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es una enfermedad autoinmune con un riesgo leve a grave de complicaciones hemorrágicas. El tratamiento de primera línea incluye esteroides e inmunoglobulinas. El objetivo del presente estudio fue identificar cuál es el tipo de esteroide que muestra una mejor respuesta al tratamiento de primera línea y los efectos adversos al tratamiento de pacientes adultos atendidos en el Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga del 2015 al 2019.

Durante el periodo de estudio se analizó un total de 195 pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria, la mayoría de nuestros pacientes fueron mujeres (60.5%) en comparación con los hombres (39.5%), con una relación 2:1 (Femenino/Masculino).

La media de edad fue de 40 años (17 a 86 años), similar a lo encontrado por Yu Wei ³ que comprendió 95 pacientes con TIP, tratados con dexametasona con una media de edad de 43 años, con un rango (18-73) y 44 pacientes tratados con prednisona con un rango de (18-75).

El análisis de nuestros datos recomienda la inclusión tanto de la historia como de la exploración física en la estimación del sangrado, en cuanto a los síntomas, el 54.4 % presentó manifestaciones de eventos hemorrágicos muy severos (combinación de purpura seca y húmeda), el 14.9 % mostraron solamente purpura seca (equimosis, petequias) y finalmente un 30.8% mostraron datos de purpura húmeda (hematomas, gingivorragias, epistaxis, sangrado transvaginal, sangrado de tubo digestivo y hematuria). Aunque los predictores individuales de hemorragia no son consistentes entre los diferentes estudios, en nuestra serie, el grado de trombocitopenia no se asoció con las manifestaciones clínicas.

La cohorte de nuestro estudio representa una población típica de pacientes con trombocitopenia inmune primaria, con la mayoría de los pacientes con diagnóstico de TIP de reciente diagnóstico (74.4%), persistente (5.6%), y como TIP crónica (20%).

El principal tratamiento con esteroide utilizado fue la metilprednisolona (49.7%), seguido de la dexametasona (26.7%), y prednisona (21.5%), y solo vigilancia "ver y esperar" (2.1%). En los últimos estudios a nivel mundial, se ha encontrado que dosis altas de dexametasona, dieron como resultado una mayor incidencia de respuesta inicial general (82.1% frente a 67.4%, $p = 0,044$) y respuesta completa (50.5% frente a 26.8%, $p = 0,001$) en comparación con la prednisona. Lo cual podría ser una estrategia preferida para el tratamiento de primera línea de la TIP primaria en adultos ³.

Al evaluar la respuesta, los esteroides lograron como tratamiento de primera línea inducir en un 85.6% algún tipo de respuesta, ya sea parcial o completa, implicando una cuenta de plaquetas segura para evitar datos de sangrado, que se presentó con dosis altas de dexametasona el 88.5%, con metilprednisolona el 82.5%, y con prednisona el 90.5 % de los pacientes y el 75 % logró integrar una remisión completa. Finalmente solo el 14.4 % de nuestra población se consideraron como refractarios al primer tratamiento.

Al analizar la respuesta a los 3 meses, el 97.9% de los pacientes continuaba con algún tipo de respuesta, posterior a esto se continuo con el tratamiento de segunda línea como el uso de esteroides nuevamente en conjunto con esplenectomía o la adición del rituximab. El mejor tratamiento de segunda línea para estos pacientes sigue siendo un tema de debate, pero una regla general es privarse de los tratamientos con efectos adversos a largo plazo, como el uso prolongado de esteroides.

A pesar de la naturaleza no seleccionada, nuestros datos tienen limitaciones. Los datos se recopilaron retrospectivamente y, por lo tanto, la evaluación de la respuesta no se pudo realizar en un último momento de seguimiento fijo. Esto puede haber introducido un sesgo, ya que los pacientes con un seguimiento corto tienen una menor probabilidad de estar en remisión, aunque en nuestro estudio al analizar la respuesta a los 3 meses, el 97.9% de los pacientes continuaba con algún tipo de respuesta.

Dado que nos centramos en los pacientes tratados únicamente con esteroides, creemos que esto no es una limitación importante, aunque puede haber hecho que la estimación del paciente en remisión en el último seguimiento sea conservadora. Además, no hubo un registro sistemático de la toxicidad por esteroides a pesar de la dosis acumulada del tratamiento.

Concluimos que la monoterapia con esteroides sigue siendo un tratamiento válido de primera línea para la TIP en adultos. Sin embargo, nuestro estudio también enfatiza que dado que las opciones de tratamiento son múltiples, a menudo se administran de forma no estandarizada. Los efectos y la toxicidad de más tratamientos de trombocitopenia inmune primaria merecen un estudio prospectivo y con un seguimiento más prolongado. Debido a la variabilidad en los protocolos de tratamiento, es difícil realizar ensayos directos que comparen prednisona, dexametasona y metilprednisolona. Aunque existe un creciente cuerpo de literatura que compara diferentes estrategias de administración de los esteroides, con respecto a los resultados a largo plazo, no hay evidencia concluyente a favor de un enfoque sobre el otro. Por lo tanto, el médico debe tomar la decisión final en función de las características individuales del paciente, incluidos los posibles eventos adversos (EA), la capacidad para seguir ciclos más prolongados de medicamentos y la posible necesidad de una respuesta más rápida.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 2019 Aug; 39 (3):238-249.
2. Schulze H, Gaedicke G. Trombocitopenía immune en niños y adultos: ¿qué es lo mismo, qué es diferente? *Haematologica*; 96 (12): 1739-41.
3. Wei Y, Ji XB, Wang YW, Wang JX, Yang EQ, et al. High-dose dexamethasone Vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016 Jan 21; 127(3):296-302; quiz 370.
4. Alvarado-Ibarra M. Trombocitopenía inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex*. 2016; 17(4):268-286
5. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Adoue D, Sailler L. Épidémiologie et pharmacoépidémiologie du purpura thrombopénique immunologique [Epidemiology and pharmacoepidemiology of immune thrombocytopenia]. *Rev Med Interne*. 2017 Jul; 38(7):444-449. French.
6. Neunert CE. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):400-405. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.400. Erratum in: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):584.
7. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3 (22):3780-3817.
8. Ghanima W, Holme PA, Tjønnfjord GE. Immunologisk trombocytopeni--patofysiologi og behandling [Immune thrombocytopenia--pathophysiology and treatment]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2010 Nov 4; 130(21):2120-3. Norwegian.
9. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol*. 2009; 146(6):585-96.
10. Godeau B. Immune thrombocytopenic purpura: major progress in knowledge of the pathophysiology and the therapeutic strategy, but still a lot of issues. *Presse Med*. 2014; 43 (4 Pt 2):e47-8.
11. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013 Jun; 27(3):495-520.
12. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, et al.; Intercontinental Cooperative ITP Study Group. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica*. 2011 Dec;96(12):1831-7.
13. Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PH, George JN, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2011 May; 86(5):420-9.
14. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001 May 1; 97(9): 2549-54.
15. Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Front Immunol*. 2018 Apr 30;9:880.
16. Kashiwagi H, Kuwana M, Hato T, Takafuta T, Fujimura K, Kurata Y, et al. Committee for the Revision of "Reference Guide for Management of adult ITP" Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour and Welfare Science Research Grants. Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision. *Int J Hematol*. 2020 Mar; 111(3):329-351.

17. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat.* 2018; 41 Suppl 5:1-30.
18. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2016 Oct; 3(10):e489-e496.
19. Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S, Firatli-Tuglular T, Tanriverdi S, Karti S, et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 1998 Dec; 103(4):1061-3.
20. Frederiksen H, Ghanima W. Response of first line treatment with corticosteroids in a population-based cohort of adults with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Intern Med.* 2017 Jan; 37: e23-e25.
21. Spadaro G, Vultaggio A, Alberto Bosi A, Reichert D, Janssen J, Lamacchia D, et al. Rapid infusions of human normal immunoglobulin 50g/l are safe and well tolerated in immunodeficiencies and immune thrombocytopenia. *Int Immunopharmacol.* 2017 Mar; 44:38-42.
22. Naithani R, Kumar R, Mahapatra M, Tyagi S, Saxena R. Efficacy and safety of anti-D for treatment of adults with immune thrombocytopenia. *Platelets.* 2009 Nov;20(7):525-7.
23. Neuner C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019 Dec 10; 3(23):3829-3866.
24. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Feb 2; 371(9610):395-403.
25. Lozano ML, Godeau B, Grainger J, Matzdorff A, Rodeghiero F, Hippenmeyer J, et al. Romiplostim in adults with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol.* 2020 Dec; 13(12):1319-1332.
26. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood.* 2017 Dec 7;130(23):2527-2536.
27. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2018 Nov;183 (3):479-490.
28. Caitlin Gracie, Abbas Zaidi, Umesh Doobaree, Louise Taylor, Drew Provan, Adrian Newland, et al. Comparison of standard and low-dose rituximab in primary immune thrombocytopenia (ITP): data from the UK ITP registry. *EHA Abstr.* 2018.
29. Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, Jensen BA, Jensen MK, Kjeldsen L, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013 Mar 14; 121(11):1976-81.
30. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010 Apr 8; 115(14):2755-62.
31. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol.* 2018 Jul; 93(7):921-930.

32. Taylor A, Neave L, Solanki S, Westwood JP, Terrinonive I, McGuckin S, et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2015 Nov; 171(4):625-30.
33. Chater C, Terriou L, Duhamel A, Launay D, Chambon JP, Pruvot FR, et al. Reemergence of Splenectomy for ITP Second-line Treatment? *Ann Surg.* 2016 Nov; 264(5):772-777.
34. Park YH, Yi HG, Kim CS, Hong J, Park J, Lee JH, et al. Gyeonggi/Incheon Branch, The Korean Society of Hematology. Clinical Outcome and Predictive Factors in the Response to Splenectomy in Elderly Patients with Primary Immune Thrombocytopenia: A Multicenter Retrospective Study. *Acta Haematol.* 2016;135 (3):162-71.

14. ANEXOS

14.1. Anexo 1. Hoja De recolección de datos.

Datos demográficos y generales de los pacientes.

	Monoterapia con Dexametasona	Monoterapia con Metilprednisolona	Monoterapia con Prednisona	Sin terapia Vigilancia
Edad al diagnóstico, (rango)				
Hombres, <i>n</i> (%)				
Mujeres, <i>n</i> (%)				
Cuenta de plaquetas al diagnóstico, $\times 10^9 / L$ (rango)				
Tipo de purpura al momento del diagnóstico, <i>n</i> (%)				
Sangrado de las mucosas (húmeda), <i>n</i> (%)				
Sangrado de piel solamente (seca), <i>n</i> (%)				
Purpura húmeda y seca <i>n</i> (%)				
Comorbilidades al diagnóstico, <i>n</i> (%)				
Hipertensión				
Diabetes				
Enfermedad tiroidea				
Otras				

Evaluación del tipo de Respuesta presentada a cada línea de tratamiento.

Línea de tratamiento		Respuesta	Sin respuesta	Total
Monoterapia con Dexametasona	Recuento			
	% de respuesta			
Monoterapia con Metilprednisolona	Recuento			
	% de respuesta			
Monoterapia con Prednisona	Recuento			
	% de respuesta			
Vigilancia	Recuento			
	% de respuesta			

Análisis dependiendo al tipo de esteroide inicial y su relación con el riesgo de recaída.

Grupos Terapéuticos		No requirió segunda línea	Segunda línea	Total
Monoterapia con Dexametasona	Recuento			
	% riesgo de recaída			
Monoterapia con Metilprednisolona	Recuento			
	% riesgo de recaída			
Monoterapia con Prednisona	Recuento			
	% riesgo de recaída			
Vigilancia	Recuento			
	% riesgo de recaída			

14.2. ANEXO 2.

Pruebas complementarias recomendadas para el diagnóstico:

Evaluación básica	Pruebas de utilidad potencial.	Pruebas de beneficio no comprobado.
Paciente / historia familiar	Anticuerpo específico de glicoproteína	Trombopoyetina
Examen físico	Anticuerpos antifosfolípidos (incluidos anticardiolipina y anticoagulante lúpico)	Plaquetas reticuladas
Recuento sanguíneo completo y recuento de reticulocitos.	Anticuerpos antitiroideos y función tiroidea.	IgG asociada a plaquetas
Frotis de sangre periférica	Prueba de embarazo en mujeres en edad fértil.	Tiempo de sangrado
Medición cuantitativa del nivel de inmunoglobulina *	Anticuerpos antinucleares	Estudio de supervivencia plaquetaria
Examen de médula ósea (en pacientes seleccionados)	PCR viral para parvovirus y CMV	Complemento sérico
Grupo sanguíneo (Rh)		
Prueba directa de antiglobulina		
<i>H pylori</i> †		
VIH †		
VHC		

- La medición cuantitativa del nivel de inmunoglobulina debe considerarse en niños con TIP y se recomienda en aquellos niños con TIP crónica o persistente como parte de la evaluación de reevaluación.
- † Recomendado por la mayoría del panel para pacientes adultos independientemente de la ubicación geográfica.

14.3 ANEXO 3.

Diagnóstico diferencial de la TIP primaria:

NO INMUNOLÓGICO	INMUNOLÓGICO (TIP SECUNDARIO)
Disminución de la producción de plaquetas.	Trastornos autoinmunes
Leucemia aguda o crónica	Lupus eritematoso sistémico
Mielodisplasia	Síndrome de Evans
Anemia aplásica	Anticuerpos antifosfolípidos
Trombocitopenia amegacariocítica congénita o adquirida	Trombocitopenia inducida por fármacos
Exposición tóxica (radiación, quimioterapia, alcohol)	Antibióticos (p. Ej., Bactrim, vancomicina)
Deficiencia nutricional (B12, folato)	Quininas
Mielofibrosis	Ácido valproico
Procesos mielofíticos.	Heparina
Infección viral de precursores hematopoyéticos.	Otros (oxaliplatino, Alemtuzumab, análogos de purina)
Destrucción plaquetaria	Infección
Secuestro esplénico	<i>H pylori</i>
Coagulación intravascular diseminada	El VIH
Púrpura trombocitopénica trombótica (sin respuesta inmune directa a las plaquetas)	VHC
Bypass cardiopulmonar	Trastornos linfoproliferativa
Infección / sepsis	Inmunodeficiencia (ALPS, CVID)
Trombocitopenia hereditaria	Púrpura postransfusión
	Vacunas