



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TÍTULO DE TESIS:

**“ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA  
CRONICIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE PURPURA  
TROMBOCITOPÉNICA INMUNE, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN  
EL PERÍODO COMPRENDIDO DEL AÑO 2010 A 2020”**

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA  
SUBESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

DRA. SOFIA LORENA CASTILLO REYES

**TUTOR:**

DRA. NORMA LOPEZ SANTIAGO





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO – ANTECEDENTES.....</b>	<b>5</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>18</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>19</b>
<b>5. OBJETIVOS .....</b>	<b>20</b>
<b>5.1 Objetivo General</b>	
<b>5.2 Objetivos Específicos</b>	
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>20</b>
<b>6.1 Tipo de Estudio</b>	
<b>6.2 Población</b>	
<b>6.3 Criterios de Inclusión</b>	
<b>6.4 Criterios de Exclusión</b>	
<b>7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>21</b>
<b>8. VARIABLES.....</b>	<b>21</b>

<b>9.RESULTADOS .....</b>	<b>24</b>
<b>10. DISCUSION .....</b>	<b>39</b>
<b>11. CONCLUSION.....</b>	<b>40</b>
<b>12. ANEXOS.....</b>	<b>41</b>
<b>13. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>43</b>

**"ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A  
LA CRONICIDAD EN PACIENTES PEDIATRICOS CON DIAGNOSTICO DE  
PURPURA TROMBOCITOPENICA INMUNE, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRIA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DEL 2010-2020**



**DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO**

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



**DR ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA**

DR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA



**DRA. NORMA LOPEZ SANTIAGO**

TUTOR

## **1.- INTRODUCCIÓN:**

La púrpura trombocitopenia idiopática (PTI), púrpura trombocitopénica inmune o trombocitopenia inmune primaria como también se le conoce, es un trastorno hemorrágico caracterizado por una cuenta plaquetaria baja aislada ( $< 150 \times 10^9 /L$ ) en ausencia de otras causas clínicas aparentes de trombocitopenia, tales como infección por VIH, enfermedades autoinmunes, trastornos linfoproliferativos, mielodisplasia, cáncer, estados de inmunodeficiencia, inducido por drogas, trombocitopenia aloinmune y trombocitopenia congénita no inmune<sup>2</sup>. La púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA) es un síndrome causado por la destrucción excesiva de plaquetas recubiertas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria, la destrucción de las plaquetas se lleva a cabo por los macrófagos del sistema retículo endotelial. Mediante diversas técnicas de laboratorio se ha podido demostrar la presencia de autoanticuerpos en el suero de hasta en el 80% de pacientes con púrpura trombocitopénica. La mayoría de los anticuerpos están dirigidos contra epítopes de glucoproteínas de la membrana plaquetaria, principalmente el complejo GPIIb-IIIa, Ib-IX, Ia-IIa, IV y V. Por otro lado la clase de inmunoglobulina involucrada es IgG en el 92% de los casos, la subclase IgG1 es la más frecuente con un 82%. Sin embargo se ha demostrado que la fijación del complemento de C3b se observa en casos muy raros. <sup>3</sup>

### **1.1 EPIDEMIOLOGIA**

La PTI es el trastorno auto inmunitario más común en niños, con una incidencia estimada de 5 casos por cada 100.000 niños al año, entre edades de 2 a 5 años. <sup>1</sup> En el 50-60% de los casos de PTI infantil, existe el antecedente de enfermedad viral reciente, desarrollando entre 1 y 4 semanas después auto anticuerpos

dirigidos contra la superficie plaquetaria. Debe diferenciarse entre la PTI primaria y la PTI secundaria a enfermedades autoinmunes generalizadas (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico) o enfermedades linfoproliferativas (leucemia linfática crónica, linfoma, mieloma múltiple), tumores sólidos, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infecciones virales y a fármacos.<sup>3</sup>

Se estima que la incidencia anual de la PTI primaria de reciente diagnóstico es de 2 a 4 casos ,10 en adultos y de 1.9 a 6.4 casos en niños por cada 100,000 habitantes; mientras que la prevalencia de PTI primaria crónica en adultos es de 9.5 a 23 casos por cada 100,000 habitantes, se ha visto que la enfermedad tiene predominio en el sexo masculino en la población pediátrica, esta relación se invierte en la adolescencia hasta los 70 años, donde es más prevalente en mujeres.<sup>3</sup>

## **1.2 DEFINICION:**

La PTI primaria es un diagnóstico de exclusión con una larga lista de diagnósticos diferenciales. Aunque el término "idiopático" es adecuado para la PTI, se ha descubierto que el sistema inmunológico juega un papel importante en el proceso de la enfermedad, por lo cual el término "idiopático" fue reemplazado por "inmune" y a su vez que se dejó de usar el término "púrpura" porque hay pacientes con PTI que no sangran.<sup>4</sup>

Existen tres formas de PTI basadas en la duración de la trombocitopenia; (1) PTI recién diagnosticada la cual ocurre dentro de los primeros 3 meses; (2) PTI persistente (3 a 12 meses): refleja la apreciación del alto potencial de mejora de la PTI durante el primer año después del diagnóstico; (3) PTI crónica la cual tiene un tiempo de evolución >12 meses. La PTI severa se define por la presencia de síntomas hemorrágicos en el momento de la presentación suficientes para exigir el tratamiento, o aparición de nuevos síntomas hemorrágicos que requiere una intervención terapéutica adicional<sup>4</sup>. La PTI refractaria se refiere a pacientes adultos con falla a la esplenectomía y tienen PTI, o que tienen riesgo de hemorragia y

requieren terapia. En niños aún no se pudo lograr un consenso sobre la PTI refractaria ya que la esplenectomía está contraindicada en niños pequeños y una definición clara a qué edad se puede realizar una esplenectomía con un equilibrio del riesgo de enfermedades infecciosas<sup>4</sup>.

### **1.3 FISIOPATOLOGIA Y PATOGENESIS**

El conocimiento de la fisiopatología de los mecanismos de la PTI ha crecido y son importantes por su importancia como base para una adecuada gestión y para encontrar mejores terapias. Varios mecanismos tienen discutido y resultó en una mejor comprensión de la PTI. No obstante, las causas específicas de pérdida de tolerancia en las enfermedades autoinmunes aún no se conocen bien, así como también cómo se deben dirigir los tratamientos apropiados para restaurar la inmunocompetencia fisiológica<sup>4</sup>, desde la PTI auto limitada y remitida espontáneamente hasta la PTI severa, refractaria y de larga duración, sugieren diferentes mecanismos fisiopatológicos y una distorsión de los sistemas regulatorios. Aunque ha sido demostrado que los auto anticuerpos, con mayor frecuencia del tipo IgG, juegan un papel importante en el desarrollo de trombocitopenia, también existen otros mecanismos inmunes<sup>4</sup>.

Las células T juegan un papel importante tanto en la producción de auto anticuerpos por las células T auxiliares (Th), sino también como células T citotóxicas que contribuyen a la destrucción de plaquetas. En pacientes con PTI se puede ver típicamente un patrón desequilibrado de citocinas hacia las células Th1 (interleucina-2 e interferón-gamma). Recientemente se ha demostrado que las células T CD8+ son capaces de lisar plaquetas autólogas in vitro<sup>5</sup>. La desregulación también juega un papel importante resultando en alteraciones de las células reguladoras T y B, por lo que se ha observado que algunas células inmunes específicas pueden inducir enfermedades autoinmunes, como son Th17, Th22 y Células T<sup>4</sup>

#### **1.4 MANIFESTACIONES CLINICAS.**

Los síntomas y signos clínicos pueden ser muy variables, siendo el riesgo de hemorragia el principal problema, por otro lado los signos clínicos son la púrpura generalizada, espontánea o ante traumatismos mínimos, la cual se asocia en ocasiones a otras manifestaciones hemorrágicas como son: epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria o menorragia, sin embargo no siempre existe una correlación entre la cifra de plaquetas y las manifestaciones hemorrágicas. Se ha observado que en aproximadamente el 60% de los casos, existe una historia previa (1 a 4 semanas antes del comienzo de la trombocitopenia) por una infección viral, por otra parte existe riesgo de trombocitopenia asociada a la vacunación sarampión-rubéola-parotiditis<sup>11</sup>

La presentación clásica suele ser la aparición brusca de las manifestaciones hemorrágicas, debido a que solo el 3% de los niños tienen hemorragias significativas y graves, definiéndose estas como un descenso en la concentración de hemoglobina <10 g/L o una disminución de la hemoglobina de 2 g/L, así como la necesidad de transfusión sanguínea ocasionado por la hemorragia. La hemorragia intracraneal es infrecuente afectando aproximadamente 0,1-0,5% de los casos, teniendo como factores de riesgo la presentación severa de la trombocitopenia que incluye el antecedente de trauma craneoencefálico y el uso de fármacos que afecten la función plaquetaria.<sup>10</sup> Cuando la clínica comienza de forma insidiosa, sobre todo en un adolescente, existe con más frecuencia la posibilidad de que evolucione a una PTI crónica o de que la trombocitopenia sea una manifestación de una enfermedad sistémica, como el lupus eritematoso.

#### **1.5 TRATAMIENTO**

Los tratamientos de PTI se prescriben con el objetivo de lograr: (1) Aumentar rápidamente pero transitoriamente el recuento de plaquetas; (2) Mantener un recuento plaquetario hemostático estable o para lograr la remisión. El tratamiento está

indicado en pacientes con recuento de plaquetas menor de  $20 \times 10^9/L$  y en pacientes que tienen recuentos de plaquetas  $<50 \times 10^9/L$  y manifestaciones hemorrágicas, por lo que recomienda el inicio de tratamiento en pacientes con recuentos de plaquetas inferiores a  $20 \times 10^9/L$  ya que existe riesgo de hemorragia, el cual puede ser frecuente e incluso fatal en una proporción de estos pacientes<sup>8</sup>.

### **1.5.1 PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO**

Los tratamientos tradicionales de primera línea para pacientes con PTI como son los corticosteroides, Inmunoglobulina humana (IGIV) o inmunoglobulina Rh (D) (Rhlg) los cuales tienen como finalidad el aumento rápido del recuento de plaquetas. Recientemente la terapia de primera línea está dirigida a lograr la remisión sin necesidad de tratamiento de mantenimiento. El uso de dosis altas de corticosteroides está asociado a un mejor control de la patología a largo plazo, por lo que las directrices de la Sociedad Estadounidense de Hematología recomiendan el uso de corticosteroides, IGIV o Rhlg como terapia de primera línea. En pacientes con conteo de plaquetas menor a  $20 \times 10^9/L$  es necesario el inicio de tratamiento para disminuir riesgo de presentar hemorragia severa, por lo que se debe tomar en cuenta el tiempo de respuesta en el aumento de plaquetas con los diferentes tipos de tratamiento, se ha reportado que el uso IGIV tiene un periodo de respuesta de 12–48 horas posteriores a su administración, por otra parte las dosis altas de tienen un periodo de respuesta en 1 a 2 días de prednisona a dosis estándar (1-2 mg/kg/día) es un periodo de 2 a 4 días posteriores al inicio de la administración.<sup>7</sup>

### **1.5.2 CORTICOSTEROIDES**

La prednisona se administra de 1 a 2 mg/kg por vía oral por día durante 1 a 2 semanas, con una reducción gradual y discontinuación de 6 a 8 semanas. Dosis iniciales más bajas de prednisona también pueden ser eficaces. Como en otras enfermedades autoinmunes, no hay evidencia que apoye un régimen específico de reducción gradual de corticosteroides en la PTI. Hasta el 80% de los pacientes con PTI tendrán una respuesta inicial a los corticosteroides; Sin embargo, las

respuestas a largo plazo son menos comunes y se han observado en sólo el 20 al 40% de los recién diagnosticados que pueden estar relacionados con el tratamiento o historia natural de la enfermedad<sup>7</sup>.

### **1.5.3 INMUNOGLOBULINA**

La IGIV se administra habitualmente en dosis de 1 a 2 g/kg en dosis divididas. Las guías de tratamiento de la Sociedad Estadounidense de Hematología recomiendan que la IGIV se administre inicialmente a dosis de 1 g/kg y repetida en pacientes que no responden. En un estudio realizado en el cual se le administró dosis única de IGIV de 1 g/kg se observó que los pacientes tenían más probabilidades de tener una respuesta del recuento de plaquetas el día 4 en comparación con los pacientes que recibieron dosis iniciales más bajas de 0,5 g/kg (67 vs 21%,  $p=0,005$ ). Los pacientes que no respondieron el día 4 recibió una segunda dosis de IgIV (1,5 o 1 g/kg dependiendo de la dosis inicial administrada), lo que resultó en una excelente tasa de respuesta acumulada del 78% que fue similar entre grupos. Estos resultados sugieren que una dosis inicial de IGIV de 1 g/kg se prefiere para la mayoría de los pacientes con la posibilidad de administrar una segunda dosis al día siguiente. Efectos secundarios comunes de incluye cefalea en el 10 al 25% de los pacientes, meningitis aséptica y lesión renal aguda<sup>7</sup>.

### **1.5.4 INMUNOGLOBULINA RH (D)**

El mecanismo de acción de Rhlg es unirse y ocupar receptores Fc en el sistema reticuloendotelial con glóbulos rojos Rh (D) positivos recubiertos de anticuerpos, lo que evita la destrucción de plaquetas recubiertas de anticuerpos. Se administra a dosis de 50 a 75 mcg / kg por vía intravenosa y se reserva para pacientes con tipo de sangre Rh (D) -positivo con un bazo intacto. Rhlg puede causar reacciones leves a la infusión como dolor de cabeza, náuseas, escalofríos, fiebre y hemólisis leve a moderada<sup>7</sup>.

## **1.6 SEGUNDA LINEA DE TRATAMIENTO**

### **1.6.1 Azatioprina**

Se ha informado que la azatioprina en dosis de 150 mg/día es eficaz en la PTI crónica refractaria. Un estudio retrospectivo que abarcó un período de seis meses demostró una tasa de respuesta del 71,4%, con una respuesta completa en el 38% de los pacientes, en otro estudio se observó que en 53 pacientes existe una respuesta del 64%, mientras el 40% mantuvo remisión hematológica después de un año. Por otro lado se observó una tasa de respuesta del 40%, del cual 29% mantuvo respuesta persistente después de suspender la azatioprina. Por último un estudio retrospectivo encontró que el 54% de los pacientes respondieron a azatioprina, aunque solo el 2% tuvo una respuesta sostenida, dentro de los efectos tóxicos se reportó leucopenia asociada a inmunosupresión, elevación de transaminasas y eventos adversos como son alopecia, efectos gastrointestinales y un mayor riesgo de malignidad, específicamente linfoma. Sin embargo, el tamaño de la muestra para muchos de estos estudios fue pequeño, por lo que se necesitan más estudios para solidificar la evidencia de la eficacia y seguridad de la azatioprina.<sup>10</sup>

### **1.6.2Ciclofosfamida**

Un estudio prospectivo de 20 pacientes tratados con ciclofosfamida intravenosa pulsada en dosis altas mostró una respuesta completa del 65%. El efecto secundario más común fue la neutropenia. Otros autores reportan en un estudio prospectivo de 30 pacientes una respuesta completa en el 55% de los pacientes con PTI refractaria después de la esplenectomía y en el 50% de los pacientes que no habían recibido una esplenectomía<sup>11</sup>

### **1.6.3Ciclosporina A**

En un estudio retrospectivo de 30 niños menores de 18 años, se encontró que la ciclosporina A es efectiva, con una tasa de respuesta completa del 57% y una respuesta sostenida del 23% después de completar la terapia. Los efectos secundarios incluyeron hirsutismo y fueron típicamente tolerables y reversibles<sup>12</sup>.

### **1.6.4 Danazol**

Un estudio prospectivo de 47 pacientes con PTI crónica con enfermedad refractaria después de la esplenectomía demuestra una tasa de respuesta del 22% después del tratamiento con danazol<sup>9</sup>. Un estudio prospectivo más pequeño de nueve pacientes muestra una respuesta del 11%, con efectos secundarios que incluyen aumento de peso, artralgias, dolor de cabeza, erupción cutánea, amenorrea, molestias mamarias y debilidad que afectan al 67% de las pacientes<sup>10</sup>. Un tercer estudio prospectivo de 10 pacientes con PTI refractaria informa sólo un aumento transitorio de las plaquetas en el 10% de los pacientes, con efectos secundarios en el 60% de los pacientes<sup>11</sup>.

### **1.6.5Micofenolato de mofetilo**

Un estudio prospectivo de 20 pacientes con PTI refractaria mostró una respuesta del 80% con una tasa de respuesta completa del 45% después del tratamiento. Otro estudio prospectivo de 21 pacientes informó una tasa de respuesta del 62% con una respuesta completa del 24%. En este estudio, el 14% de los pacientes informaron náuseas y diarrea leves. Un estudio retrospectivo de 46 pacientes demostró una tasa de respuesta del 52% con una respuesta completa del 33%. En el 8% de los pacientes de este estudio se produjeron náuseas, vómitos, dolor abdominal y mialgias<sup>13</sup>.

### **1.6.6 Vincristina**

Se ha observado en trabajos donde se ha usado fármacos inmunosupresores como vincristina para tratar PTI refractaria a primera línea de tratamiento, reportando tasa de repuesta hasta 70% de los pacientes con PTI refractaria. Un estudio más reciente de 10 pacientes con PTI refractaria mostró una respuesta del 100% con una remisión completa del 60% después del uso de vincristina para la trombocitopenia refractaria debida a PTI, anemia hemolítica autoinmune y síndrome de Evans<sup>14</sup>, además se observó una respuesta del 75% después de dos meses de tratamiento con vincristina y el 51% mantuvo la respuesta después de un año<sup>15</sup>. Otro estudio retrospectivo informó una tasa de respuesta inicial del 86%, con una respuesta sostenida después de dos años en el 20%. La neuropatía periférica es uno de los efectos secundarios más frecuentes<sup>15</sup>.

### **1.6.7 Agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA)**

Uno de los desarrollos clínicos más recientes que ha cambiado el panorama de la terapia de PTI refractaria crónica es la introducción de agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA) como tratamiento los dos fármacos más utilizados son el romiplostim, un peptidocuerpo de fusión de péptidos Fc que estimula la megacariopoyesis, el otro es el trombopag, un ácido naftalensulfónico que también estimula la producción de plaquetas. Tanto el romiplostim como el trombopag están aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para adultos con PTI crónica. Por otra parte el trombopag está aprobado para niños con la misma afección. Se han realizado varios estudios para explorar este nuevo tratamiento, recientemente se realizó en población pediátrica el uso de trombopag el cual mostró mejoría significativamente los recuentos de plaquetas con un riesgo relativo de 3,4 en comparación con los grupos no tratados y disminuyó la incidencia de hemorragia en un riesgo relativo de 0,56. El análisis también demostró una menor necesidad de tratamientos de rescate posteriores para la PTI<sup>16</sup>. Un estudio a largo plazo, de un solo brazo y de etiqueta abierta de 292 adultos con PTI crónica mostró que romiplostim ayudó a mantener una mediana del recuento de plaquetas de 50-200 x 10<sup>9</sup> / L y que se logró una respuesta plaquetaria superior a 50 x 10<sup>9</sup> / L al menos una vez en el 95% de los

pacientes<sup>17</sup>. En un estudio a largo plazo de 80 pacientes con PTI crónica tratados con romiplostim, se observó inicialmente una respuesta plaquetaria superior a  $50 \times 10^9/l$  en el 74% de los pacientes y se mantuvo dos años después en el 65%<sup>18</sup>. Otro estudio retrospectivo donde se analizó la respuesta a tratamiento con romiplostim el cual demostró una respuesta del 78%, aunque ninguno tuvo una respuesta sostenida. Algunos informes citan efectos secundarios menores que incluyen dolor de cabeza, nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores y fatiga, aunque también se han informado eventos adversos más graves como hepatotoxicidad, artralgias, cambios en la visión y fatiga severa<sup>16</sup>.

### **1.6.8 RITUXIMAB**

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino y humano, obtenido por ingeniería genética. Se une específicamente al antígeno CD20, que se expresa en los linfocitos pre-B y B maduros normales. Produce una depleción significativa de los linfocitos B circulantes con la posterior recuperación de los recuentos de las células B entre 6 y 12 meses después. Inicialmente desarrollado para el tratamiento de enfermedades tumorales para lo que se obtuvo registro, se ha extendido su uso en el campo de las enfermedades autoinmunes a pesar de carecer de indicación en las agencias reguladoras. Las células B responsables de la fabricación de los autoanticuerpos implicados en las enfermedades autoinmunes son eliminadas. Esta depleción de los linfocitos B se ha relacionado con respuestas al tratamiento. También se han descrito estas respuestas en la PTI. Los resultados del rituximab han sido muy variables, fundamentalmente debido a los diferentes esquemas de tratamiento y definiciones de respuesta que se usan en los estudios publicados. En general, el rituximab produce respuestas duraderas (6-12 meses), sin embargo pocos pacientes alcanzan la remisión completa definitiva. En una revisión sistemática de 14 estudios con rituximab, publicada en 2012, Liang y colaboradores registran un 39% de niños con remisión completa, y un 68% con remisión parcial en un total de 323 pacientes. El tiempo medio de respuesta fue de 12,8 meses. Patel y colaboradores, en su estudio en adultos y población pediátrica, estimaron que solo un 26% de niños con respuesta inicial al rituximab la mantuvieron a los 5 años del

tratamiento. Sin embargo, en 2015 Yilmaz A y colaboradores publicaron la ausencia de respuesta al anticuerpo monoclonal, en siete pacientes pediátricos con PTI crónica que tampoco habían respondido previamente a otros tratamientos como esteroides, inmunoglobulina intravenosa u otros inmunosupresores. No está claro qué variables pueden influir en la respuesta al rituximab. La respuesta al rituximab no se ha asociado con la edad, el sexo o los recuentos de plaquetas previos al uso del anticuerpo monoclonal. Sin embargo, los pacientes adultos tratados con mayor intensidad (más de tres tratamientos diferentes) o aquellos con mayor duración de la PTI podrían tener peor respuesta al rituximab que el resto. La mayoría de los efectos adversos descritos en el metanálisis fueron leves-moderados, sin fallecimientos. No obstante; los efectos adversos de rituximab aunque poco frecuentes son potencialmente graves. Están descritos cuadros de depleción prolongada de linfocitos B con aumento del riesgo infeccioso y sobre todo de leucoencefalopatía multifocal progresiva a largo plazo. También se han producido casos de hipogammaglobulinemia persistente en niños y adultos tratados con rituximab. El número de pacientes que ha presentado esta complicación no está claro. Parece relacionarse con dosis repetidas de rituximab y con la existencia de una alteración inmunológica de base previa. Algunos estudios también muestran una respuesta humoral arbitraria a las vacunas tras la administración de rituximab. Esto podría reflejar modificaciones sutiles en la respuesta inmune a las infecciones. Si es posible, los pacientes deberían ser inmunizados antes de recibir la medicación. Esto es especialmente relevante en niños que pueden precisar una esplenectomía a largo plazo. Finalmente, no hay que olvidar tampoco, que su infusión requiere vigilancia por problemas inmunoalérgicos agudos ocasionalmente significativos.

## **1.6 CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

El Comité de expertos del International Working Group (IWG) propone estandarizar los criterios de respuesta para emplearlos posteriormente en los ensayos clínicos. Coinciden en que la definición de respuesta al tratamiento debe reflejar cuestiones fundamentales como el riesgo de sangrado y la calidad de vida, en vez de

Sangrado/calidad de vida Orientación terapéutica. Sin embargo la cifra de plaquetas, sigue siendo un parámetro útil, objetivo y fácil de comparar

Se define como “respuesta completa” (RC) cualquier cifra de plaquetas superior a  $100 \times 10^9/L$  mantenido más de 6 semanas tras la supresión del tratamiento o en dos determinaciones separadas por siete días. La “respuesta parcial” se considera como un recuento entre  $30$  y  $100 \times 10^9/L$  plaquetas con un incremento del doble de las cifras basales previas (por ejemplo, pretratamiento), en ausencia de sangrado. Finalmente “no respuesta” (NR,) es cualquier recuento inferior a  $30 \times 10^9/L$  o un incremento inferior al doble de la cifra basal.

La corticodependencia se define como la necesidad de administrar esteroides de forma continua o en ciclos frecuentes para mantener plaquetas por encima de  $30 \times 10^9/L$  y/o evitar sangrados. Aquellos pacientes cortico dependientes o dependientes de otros tratamientos se consideran “no respondedores”. Sin embargo hay que tener en cuenta aquellos en los que se puede realizar un descenso de dosis o de la frecuencia de los ciclos sin llegar al nivel de “respuesta”.

## **1.7 FACTORES PREDICTIVOS DE TROMBOCITOPENIA INMUNE CRÓNICA**

Aproximadamente un 20-25% de los niños diagnosticados de PTI evolucionan a enfermedad crónica. La heterogeneidad de este proceso tanto a nivel fisiopatológico como en lo referente a su evolución clínica dificulta la creación de protocolos de actuación basados en la evidencia científica que permitan seleccionar la mejor estrategia terapéutica en cada paciente. Debido al gran impacto que tiene la PTI crónica sobre la calidad de vida de los niños, existe una necesidad creciente, tanto para los pacientes, como para sus familiares, y los sanitarios que los tratan, de encontrar parámetros fiables que permitan predecir la evolución de la enfermedad en el momento del diagnóstico y tras el tratamiento inicial. Esto facilitaría por un lado, la información transmitida al enfermo y sus familias, reduciendo el nivel de ansiedad y el impacto de estos en su vida diaria. Por otro lado, podría ayudar al médico en la toma de decisiones terapéuticas, principalmente si el tratamiento inicial pudiera tener efecto sobre el futuro desarrollo de enfermedad crónica. Diferentes autores han intentado identificar factores

clínicos, terapéuticos, genéticos o parámetros de laboratorio que permitan predecir qué pacientes presentaran una PTI crónica. Se han desarrollado escalas predictivas de PTI prolongada que contienen parámetros como la edad al diagnóstico, la duración de los síntomas previos, el antecedente de infección, el recuento de plaquetas al diagnóstico y la presencia de sangrado de mucosas que posteriormente se han validado en pacientes pediátricos. La Sociedad Nórdica de Hematología y Oncología Pediátrica creó en 2003 una escala predictiva de la evolución para pacientes pediátricos con PTI de reciente diagnóstico. Para validarla se aplicó a 144 niños. Una puntuación elevada en la escala Nórdica fue predictiva de una evolución corta y sin eventos reseñables (78% de los pacientes con puntuación alta) mientras una puntuación baja predecía una evolución prolongada, solo un 22% de los niños con puntuación baja tenían un curso breve de la enfermedad. Yacobovich y colaboradores aplicaron la escala Nórdica en 472 niños y hallaron que dos de las seis variables propuestas (el inicio brusco y la edad inferior a 10 años) tenían mayor potencia predictiva de enfermedad benigna. Los autores también proponen marcadores genéticos que podrían ser 48 predictores de resolución de la PTI en niños. En el metanálisis publicado por Heitink-Pollé y colaboradores realizan una revisión sistemática de los estudios de cohortes observacionales que abordan este tema. La mayoría de estos estudios se realizaron en un solo centro, y fueron publicados desde 1966 hasta 2013. El metanálisis incluye estudios identificados de una búsqueda desde 1966 y en EMBASE desde 1980, de los términos “children”, “ITP” y “Chronic” o “predictors” o “therapy”. Inicialmente se identificaron hasta 1399 artículos por estos parámetros de búsqueda, tras la revisión crítica descrita, centra el estudio en 54 artículos. De este trabajo se obtienen variables conocidas de estudios previos, que de este modo se confirman como relacionadas con el riesgo de evolucionar a PTI crónica. Los autores los agrupan en tres áreas: variables clínicas, predictores terapéuticos y variables de laboratorio. Entre las variables clínicas el sexo femenino y la edad más elevada (mayores de 8 años) se asocian con mayor probabilidad de desarrollar PTI crónica. También se relaciona con mayor probabilidad de desarrollo de PTI crónica la ausencia de infección o vacunas en el periodo inmediatamente previo al

diagnóstico. Otra variable relacionada con evolución a PTI crónica es el inicio insidioso del cuadro. Los investigadores analizan también en este estudio la relación entre las hemorragias al diagnóstico y la evolución, no encontrando asociación, aunque cuando lo analizan exclusivamente en aquellos casos con hemorragias mucosas, este grupo de pacientes tiene menor probabilidad de evolucionar a PTI crónica. Del estudio de los predictores terapéuticos se obtiene uno de los principales hallazgos de este trabajo, la asociación entre el tratamiento exclusivamente con IGIV y la menor probabilidad de evolución a PTI crónica. Además encuentran los autores una mayor probabilidad de evolución a PTI crónica cuando el tratamiento era la asociación de IGIV y esteroides. Por último, analizan distintas variables de laboratorio. El recuento de plaquetas al diagnóstico fue mayor en los pacientes que evolucionan a PTI crónica, como es mayor el volumen plaquetario. También analizan la influencia del recuento total de leucocitos. En dos trabajos se dividen los 49 pacientes en dos grupos según sea su recuento de leucocitos

## **2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La púrpura trombocitopenia autoinmune en niños es una enfermedad hematológica diagnosticada con frecuencia en nuestro hospital, siendo el motivo de consulta las manifestaciones hemorrágicas que suelen no poner en riesgo la vida del paciente. Aunque se ha visto que la evolución natural de la enfermedad es satisfactoria, ya que es un padecimiento auto limitado, el 25% evoluciona a la cronicidad y aunque se considera una enfermedad benigna, puede tener una morbimortalidad significativa asociada a manifestaciones hemorrágicas o a los efectos secundarios del tratamiento, por lo cual el presente estudio tiene como objetivo identificar los factores de riesgo en pacientes pediátricos asociados con purpura trombocitopénica que evolucionan a la cronicidad.

### **3.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Hay factores de riesgo que pueden estar relacionados a la evolución crónica de púrpura trombocitopénica inmune en pacientes pediátricos?

### **4.- JUSTIFICACIÓN**

La púrpura trombocitopénica inmune es una patología con alta frecuencia en la edad pediátrica, en la cual existe un desencadenante multifactorial, dentro de los cuales las principales causas son infecciosas, postvacunales, inmunes entre otros, hasta en un 75% se auto limita y el resto tienden a la cronicidad, siendo este hospital centro de referencia nacional se reciben una gran afluencia de pacientes por lo cual consideramos es importante determinar los factores relacionados a la evolución de la presentación crónica de la enfermedad.

Con este estudio se pretende conocer la relación que tienen los factores de riesgo asociados a púrpura trombocitopénica crónica en pacientes pediátricos menores de 18 años de que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del 2010-2020.

### **5. OBJETIVOS**

#### **5.1 OBJETIVO GENERAL**

- ❖ Determinar si los factores asociados a púrpura trombocitopénica inmune al diagnóstico están relacionados a la evolución crónica en pacientes

pediátricos de 0-18 años del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de 2010-2020.

## **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- ❖ Identificar si existe patología autoinmune de base que predisponga a la evolución crónica.
- ❖ Describir la población de pacientes con púrpura trombocitopénica crónica en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría (teniendo como parámetros edad, sexo).
- ❖ Identificar el tipo de línea de tratamiento con el cual se logra remisión parcial, completa o ausente.
- ❖ Identificar si existen diferencias significativas entre los diferentes tipos de tratamiento de primera y segunda línea (cortico esteroides, anti D, inmunoglobulina humana, azatioprina, danazol, micofenolato y Rituximab).
- ❖ Determinar si los factores de riesgo asociados a púrpura trombocitopénica están correlacionados con la cronicidad de la patología.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio observacional, retrospectivo, comparativo, retrolectivo y descriptivo con tipo de Intervención observacional, dirección en un solo momento con seguimiento transversal con fuente de datos prolectivo y retrolectivo y tipo de análisis descriptivo

con medidas de tendencia central (media y porcentaje) e inferencial en el Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

## **6.2 POBLACIÓN**

Expedientes clínicos de pacientes pediátricos entre 0 y 18 años diagnosticados con Púrpura Trombocitopénica Inmune que evolucionaron a la cronicidad que ingresaron al Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido 2010-2020.

## **6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Expedientes de pacientes pediátricos entre 0 y 18 años diagnosticados con Púrpura Trombocitopénica Inmune que evolucionaron a la cronicidad en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2010-2020.

## **6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Expedientes de pacientes atendidos en el Servicio de Hematología del INP que fueron diagnosticados Púrpura Trombocitopénica Inmune que evolucionaron a la cronicidad

## **6.5 CRITERIOS DE EXCLUSION**

Expedientes de pacientes con datos incompletos o insuficientes en el expediente clínico.

Expedientes que no tenga la información suficiente para el análisis de las variables.

## **7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

De los expedientes físicos y electrónicos obtenidos a través de la plataforma de Medsys, se obtendrán las variables de trabajo (Tabla 1), posteriormente se concentrará en una base de datos en el programa Excel posteriormente se realizará el análisis estadístico utilizando estadística descriptiva con medidas de tendencia central, correlación de Pearson mediante Software SPSS.

## **8.- VARIABLES**

Las variables que se incluyeron en el estudio se mencionan en la Tabla 1.

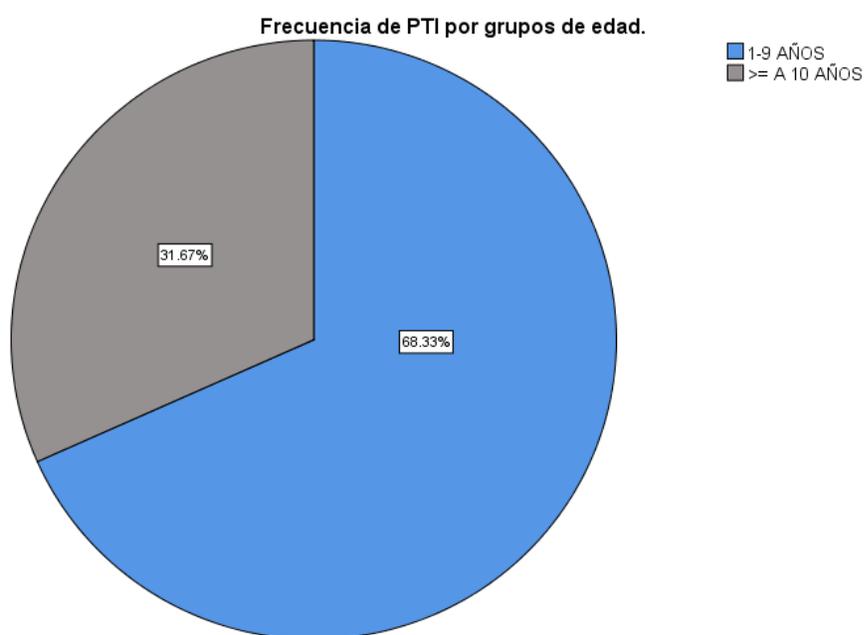
Nombre	Definición	Categoría	Unidad de Medición
<b>Año de Diagnóstico</b>	Año en el que se diagnostican los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune	Cuantitativa, discreta	Año de diagnóstico
<b>Edad</b>	Edad cumplida en años al momento del diagnóstico	Cualitativa, ordinal	1. < 1 año 2. 1-9 años 3. ≥ 10 años
<b>Sexo</b>	Sexo biológico de cada paciente	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
<b>Manifestación hemorrágica al diagnóstico</b>	Definido por fenotipo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grado 0</li> <li>• Grado I</li> <li>• Grado II</li> <li>• Grado III</li> <li>• Grado IV</li> </ul>	Cualitativa, nominal, dicotómica	0. Ausente 1. Petequias 2. Equimosis y/o moderada pérdida de sangre 3. Hemorragia a mucosas y sangrado sin secuelas. 4. Hemorragia mayor, hemorragia parenquimatosa, sangrado que deja secuelas.
<b>Tipo de PTI</b>	1. PTI Primaria 2. PTI secundaria	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Plaquetas <100 mil en ausencia de otras enfermedades que lo justifiquen 2. Todas las formas de trombocitopenia inmunes, excepto PTI primaria.
<b>Antecedente de infecciones virales o infecciosas</b>	1. Si 2. No	Cualitativa, ordinal	1. Bacteriano 2. Viral 3. Ninguno
<b>Vacunación con virus vivos semanas previas</b>	1 Si 2 No	Cualitativa, ordinal	1 Si 2 No
<b>Asociado a fármacos</b>	(heparina, quinina/ quinidina, sulfonamidas) o ingesta de Exposición reciente a fármacos tóxicos ASA.	Cualitativa, ordinal	1 Si 2 No
<b>Asociado a infección por virus de inmunodeficiencia humana adquirida (VIH)</b>	Infección confirmada por (VIH)	nominal, dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
<b>Componente inmunológico primario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome antifosfolipidos</li> <li>• Lupus eritematoso sistémico</li> <li>• Síndrome de Fisher Evans</li> <li>• Síndrome linfoproliferativo autoinmune</li> <li>• Agammaglobulinemias</li> <li>• Otras patologías autoinmunes</li> </ul>	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Síndrome antifosfolipidos 2. Lupus eritematoso sistémico 3. Síndrome de Fisher Evans 4. Síndrome linfoproliferativo autoinmune

			<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Agammaglobulinemias</li> <li>6. Otras patologías autoinmunes</li> </ol>
<b>Cifra de plaquetas al diagnóstico</b>	Número de plaquetas cuantificado por medio automatizado en biometría hemática	nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. &lt;10 000</li> <li>2. &gt;10 000- 50 000</li> <li>3. &gt;50 000 y menor a 100 000</li> </ol>
<b>Tratamiento de primera línea</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esteroides vía oral</li> <li>2. Esteroides (pulsos metilprednisolona 30mgkgdosis)</li> <li>3. Esteroide + Gammaglobulina Humana</li> </ol>	Cualitativa, nominal, dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esteroides vía oral</li> <li>2. Esteroides (pulsos metilprednisolona 30mgkgdosis)</li> <li>3. Esteroide + Gammaglobulina Humana</li> </ol>
<b>Tratamiento de segunda línea</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esteroide + Anti D</li> <li>2. Esteroides + Azatioprina y/ o Micofenolato</li> <li>3. Eltrombopag</li> </ol>	Cualitativa, nominal, dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.-Esteroides + Anti D</li> <li>2.-Esteroides + Azatioprina y/ o Micofenolato</li> <li>3.- Eltrombopag</li> </ol>
<b>Respuesta a tratamiento de segunda línea (Ciclo de Rituximab)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab a 375mgm<sup>2</sup>sct dosis por 4 dosis .</li> </ul>	Cualitativa, nominal, politómica.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Respuesta completa &gt;100 000 plaquetas</li> <li>2. Respuesta parcial &gt;30 000 plaq y menos de 100 000</li> <li>3. Ausencia de respuesta.</li> <li>4. Respuesta transitoria: recuento inferior a 30 000 antes de 6 semanas de haber terminado el tratamiento</li> </ol>
<b>Quimioterapia inmunosupresora</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de drogas inmunosupresoras</li> </ul>	Cualitativa, nominal, politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Citarabina</li> <li>2. Ciclofosfamida</li> </ol>
<b>Corticodependencia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necesidad de dosis repetidas o mantenida de manejo esteroideo para mantener cifra de plaquetas &gt;30 000</li> </ul>	Cualitativa, nominal, politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>
<b>Toxicidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicidad asociada a la eliminación del fármaco</li> </ul>	Cualitativa, nominal, politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Toxicidad hepática</li> <li>2. Toxicidad renal</li> </ol>
<b>Mortalidad</b>	Causa de muerte	Cuantitativa Intervalo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Asociada a inmunosupresión</li> <li>2. Asociada a eventos hemorrágicos</li> </ol>

## **9. RESULTADOS**

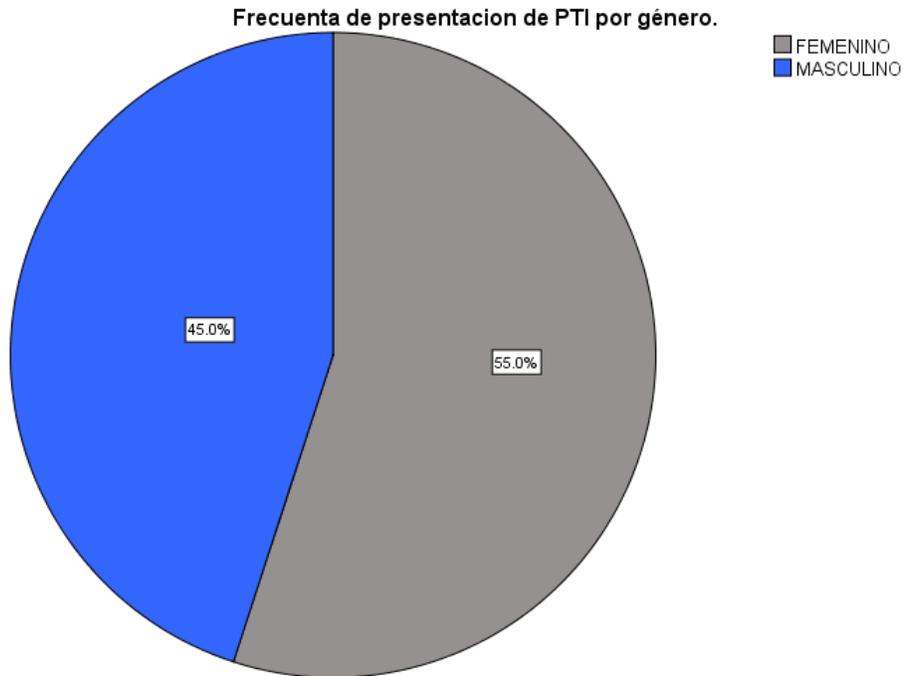
Se realizó un estudio en el Instituto Nacional de Pediatría, donde se obtuvo la información mediante el sistema digital de expediente clínico y físico en archivo clínico, se analizaron 645 expedientes de pacientes con diagnóstico activo Púrpura Trombocitopénica inmune valorados en el Instituto Nacional de Pediatría desde el 01 enero 2010 al 31 de diciembre de 2020.

Al analizar los datos de la población que cumplió con los criterios de inclusión se detectaron 60 pacientes. Se dividieron en intervalos de edad en rangos de 0 meses a 11 meses de edad, 1 a 9 años y mayores de 9 a 18 años de edad, teniendo el mayor grupo de pacientes en rango de edad de 1 -9 años de edad. Por otra parte se observó que la edad promedio al diagnóstico en pacientes con PTI que evolucionaron a la cronicidad en el Instituto Nacional de Pediatría fue de 4.5 años de edad (2.32 años  $\pm$  .469 SDM).



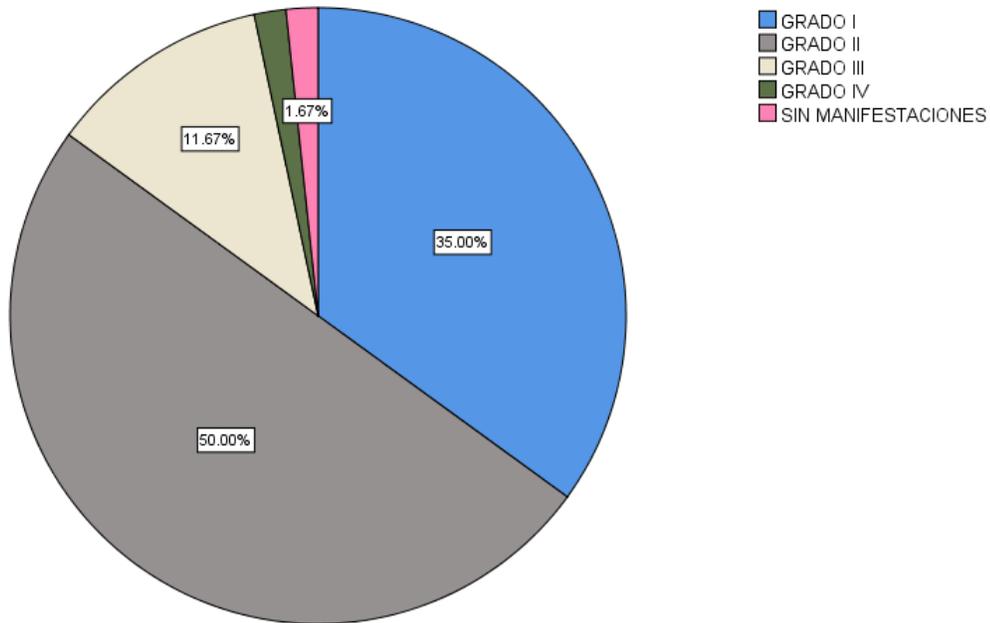
**Gráfico 1. Muestra las edades al diagnóstico en pacientes con Púrpura Trombocitopénica inmune que evolucionaron a la cronicidad.**

Se observó que el género más frecuente de presentación fue el sexo femenino en un 55% y masculino en 45%.



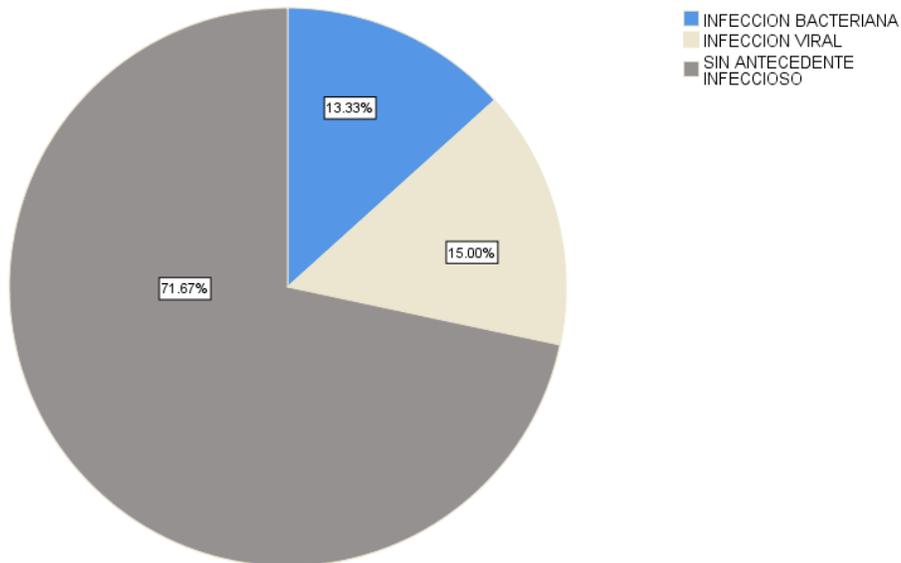
**Gráfico 2. Muestra la frecuencia de género de pacientes con diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica inmune que evolucionaron a la cronicidad**

De los 60 pacientes incluidos en el estudio se reportó como manifestación hemorrágica más frecuente al diagnóstico de grado II (50%), dentro de las cuales se incluyen la presencia de petequias, equimosis y/o moderada pérdida de sangre, seguido de manifestaciones hemorrágicas grado I en el 35% , grado III en el 11.7%, solo un paciente presentó manifestaciones hemorrágicas grado IV con presencia de sangrado a nivel de sistema nervioso central, y sin manifestaciones hemorrágicas 1.7% (n=1) sin embargo el paciente presentó conteo de plaquetas al diagnóstico en  $75 \times 10^9/L$ . (Gráfico 3).



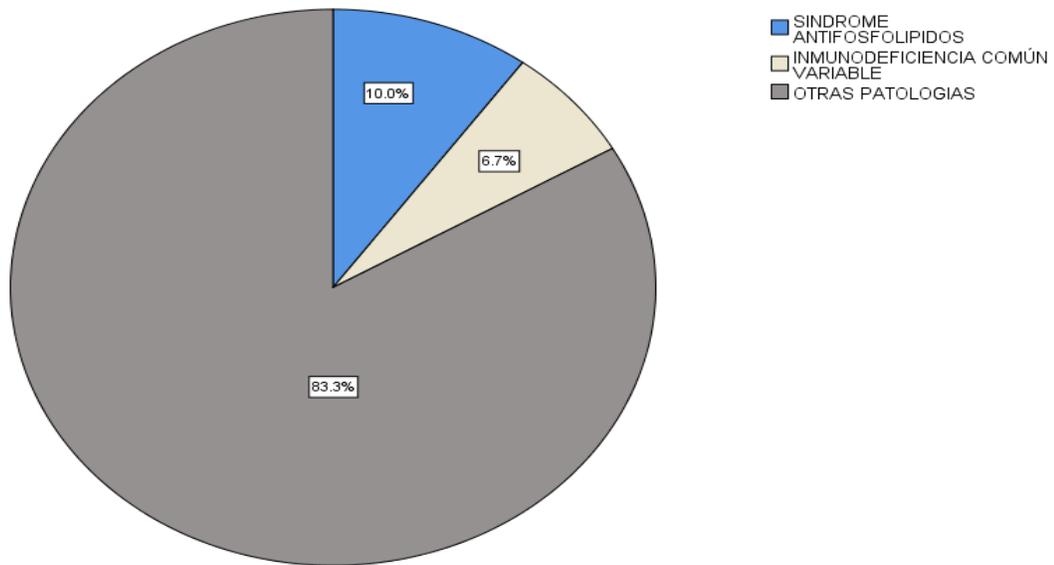
**Gráfico 3. Muestra la frecuencia de Manifestaciones hemorrágicas al diagnóstico en pacientes que evolucionaron a la cronicidad.**

Se analizó el antecedente infeccioso y/o aplicación de vacunas. De los cuales se encontró en el 3.3% (n=2) el antecedente de vacunación contra influenza y aplicación de vacuna triple viral; en el 1.7% (n=1) tuvo el antecedente de administración de ácido valproico. En cuanto al antecedente infeccioso se encontró que el 28.33% de los pacientes cursaron con antecedente infeccioso, 15% fueron infecciones virales seguidos de faringoamigdalitis bacteriana en el 13.3 % de los casos. En el resto de los pacientes no se documentó ningún antecedente desencadenante (Gráfico 4).



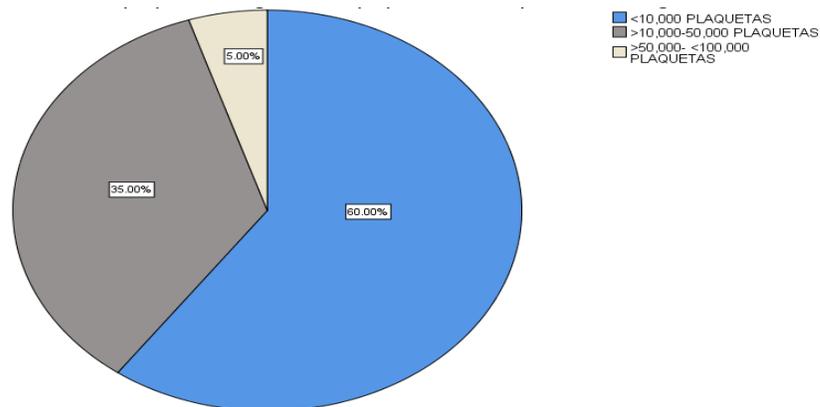
**Gráfico 4. Muestra la frecuencia de antecedentes infecciosos de etiología bacteriana o viral en pacientes con púrpura trombocitopénica crónica.**

Se observó en el 63% de los pacientes con PTI que evolucionaron a la cronicidad tenían antecedente de patologías no autoinmunes, se reportó 1 caso de un paciente con antecedente de cardiopatía y evento cerebro vascular isquémico , 1 paciente con deficiencia de factor XII ,1 paciente con síndrome de polinosis juvenil, 2 pacientes se reportaron con patologías dérmicas (vitiligo) , de carácter autoinmune se reportaron 5 pacientes con diagnóstico de síndrome anticuerpos anti fosfolípidos los cuales se diagnosticaron al momento de la presentación de PTI aguda y 2 con inmunodeficiencia común variable, siendo el resto de la población sin antecedentes patológicos n=47;1 paciente previo sano se identificó con determinación de anticardiolipinas positivas con el resto de anticuerpos antifosfolípidos negativos, y durante la evolución no se documentó progresión a enfermedad autoinmune (Gráfico 5).



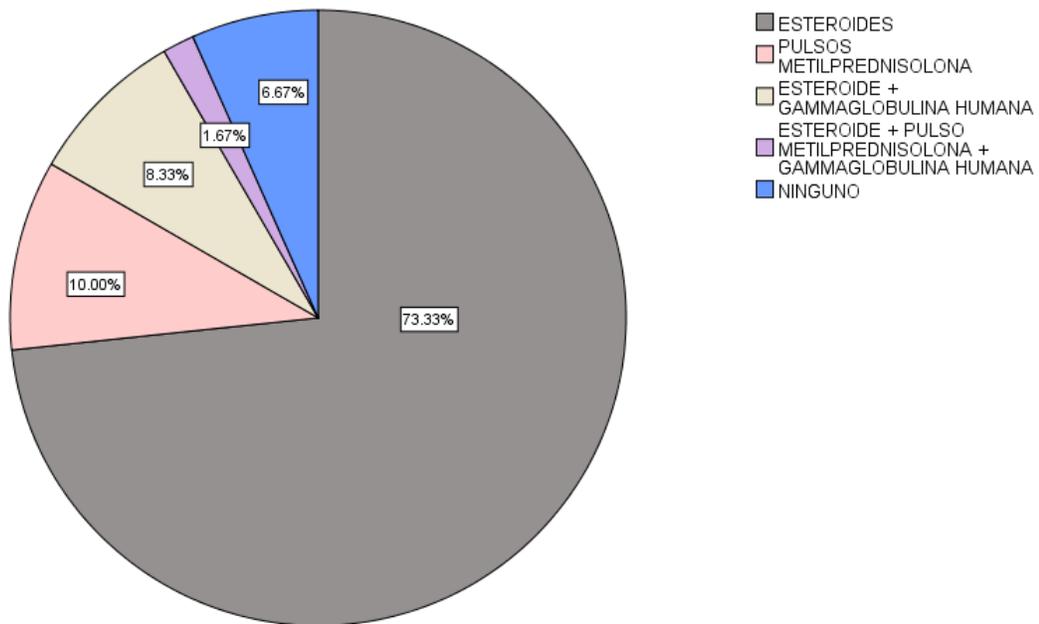
**Gráfico 5. Se muestra la asociación de autoinmunidad en Pacientes con púrpura trombocitopénica crónica.**

De los expedientes de 60 pacientes que ingresaron al estudio por cumplir criterios de inclusión, se analizó la cuenta plaquetaria al momento del diagnóstico de PTI aguda y se observó que los pacientes con cuenta plaquetaria menor a  $10 \times 10^9/L$  representaron un 60% , mientras que los pacientes con cuenta plaquetaria de  $10-50 \times 10^9/L$  en un 35%, los pacientes con conteos plaquetarios mayores a  $50-100 \times 10^9/L$  en un 15%.(Gráfico 6).



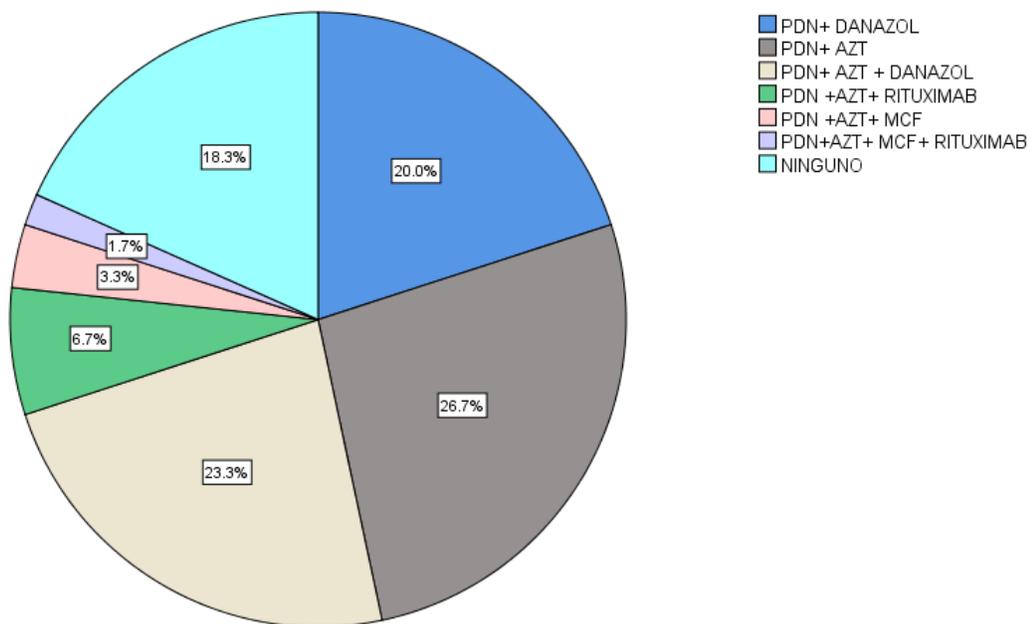
**Gráfico 6. Muestra el conteo plaquetario al diagnóstico en pacientes con Púrpura Trombocitopénica crónica.**

Se observó que los pacientes con diagnóstico de PTI aguda que evolucionaron a la cronicidad recibieron como tratamiento de primera línea manejo con esteroides vía oral a dosis de 1-2mg/kg/día, dosis máxima 60 más en un 73.33% , seguido pulsos de metilprednisolona a dosis de 30mg/kg/dosis con intervalo de cada 24 horas por 3 dosis y dosis subsecuente de prednisona a 1-2mg/kg/día en el 10% , solo en el 8.33% recibieron dosis de gammaglobulina a 1g/kg/dosis + metilprednisolona a dosis de 30mg/kg/dosis con intervalo de cada 24 horas por 3 dosis y dosis subsecuente de prednisona a 1-2mg/kg/día, sin embargo estos pacientes presentaban manifestaciones hemorrágicas grado III, en el 1.67% (n=1) se dio manejo con dosis de Gammaglobulina a 1grkg/dosis + metilprednisolona 30mg/kg/dosis con intervalo de cada 24 horas por 3 dosis ya que al diagnóstico debutó con sangrado a nivel de sistema nervioso central, en el 6.67% no se dio ningún tipo de tratamiento, ya que presentaban manifestaciones hemorrágicas grado I-II y conteo de plaquetas mayor a  $50 \times 10^9/L$ . (Grafica 7).



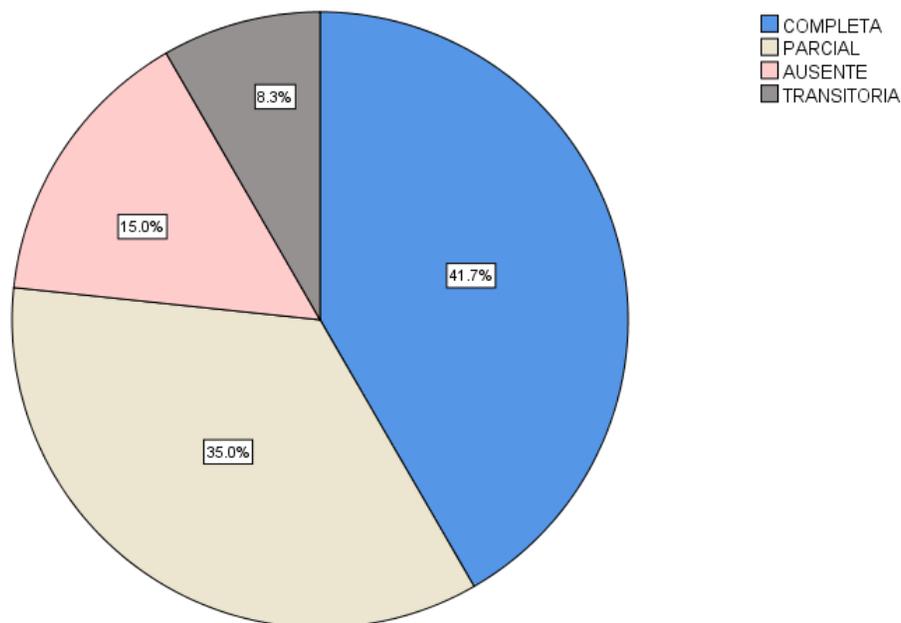
**Grafica 7. Muestra tratamiento de primera línea en pacientes con purpura trombocitopenia inmune al momento del diagnóstico.**

Los pacientes con diagnóstico de Púrpura trombocitopénica inmune que evolucionaron a la cronicidad sin manifestaciones hemorrágicas, se reportó que en el 18.3% no recibieron ningún tratamiento de segunda línea, ya que independientemente de su conteo de plaquetas no presentaban manifestaciones hemorrágicas y tenían adecuada calidad de vida, sin embargo en el resto de la población que se estudió en retrospectivo ameritó de tratamiento de segunda línea, se observó que en el 20% de los pacientes recibieron prednisona en asociación con danazol a dosis de 2-3 mg/kg/día cada 24 horas vía oral, en el 26.7% se indicó manejo con prednisona en asociación con azatioprina a dosis 1-2 mg/kg/día vía oral (máx 150 mg/día), en el 23.3% recibieron tratamiento con prednisona, azatioprina y danazol, en el 6.7% de los pacientes se indicó prednisona, azatioprina y ciclo de rituximab a 375mg/m<sup>2</sup>sct/dosis semanal por 4 dosis y en el 1.7% de los pacientes se otorgó tratamiento con prednisona, azatioprina y ciclo de rituximab + micofenolato a dosis de 600mg/m<sup>2</sup>sct/díay en el 3.3% de los pacientes de indicó tratamiento con prednisona, azatioprina y micofenolato. (Gráfico 8).



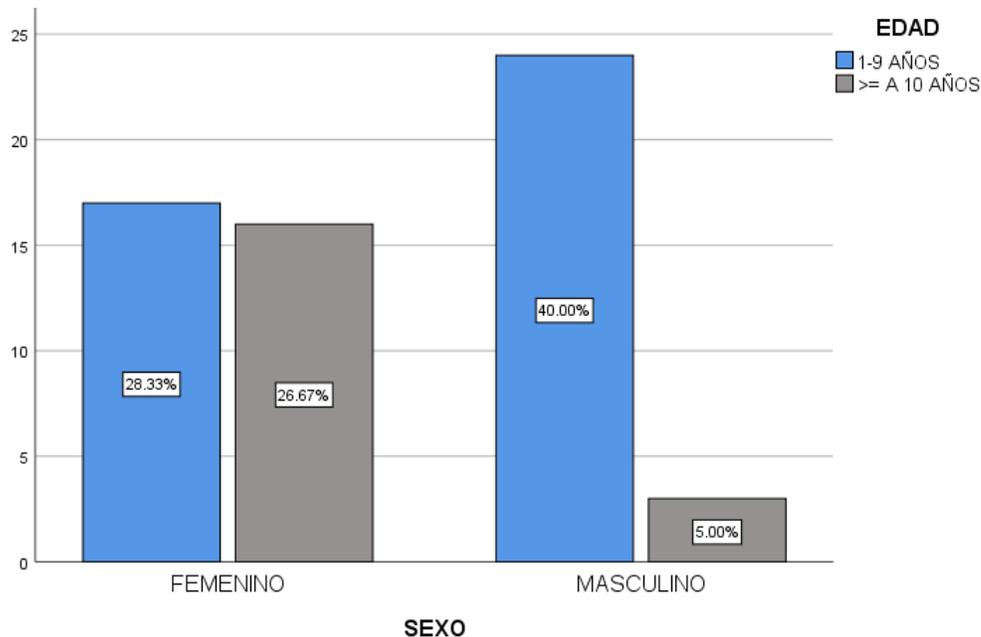
**Gráfico 8. Muestra tratamiento de segunda línea administrado en pacientes que evolucionaron a púrpura trombocitopénica inmune crónica.**

Se analizó la respuesta a tratamiento de primera y segunda línea en la que se observó que el 41.7% alcanzó remisión completa definida como recuento plaquetario mayor a  $100 \times 10^9/L$ , ausencia de hemorragia mantenido más de 6 semanas posterior a la suspensión de tratamiento, en el 35% se observó remisión parcial definida como recuento plaquetario mayor a  $30 \times 10^9/L$  y  $100 \times 10^9/L$ , ausencia de hemorragia mantenido por más de 6 semanas posterior a la suspensión de tratamiento, remisión transitoria en el 8.3% definida como mejoría clínica inicial (clínica o biológica) con nueva clínica y recuento plaquetario menor a  $30 \times 10^9/L$ , antes de 6 semanas de la suspensión del tratamiento y respuesta ausente en el 15% de los pacientes definida como nula modificación en el conteo plaquetario. (Gráfico 9).



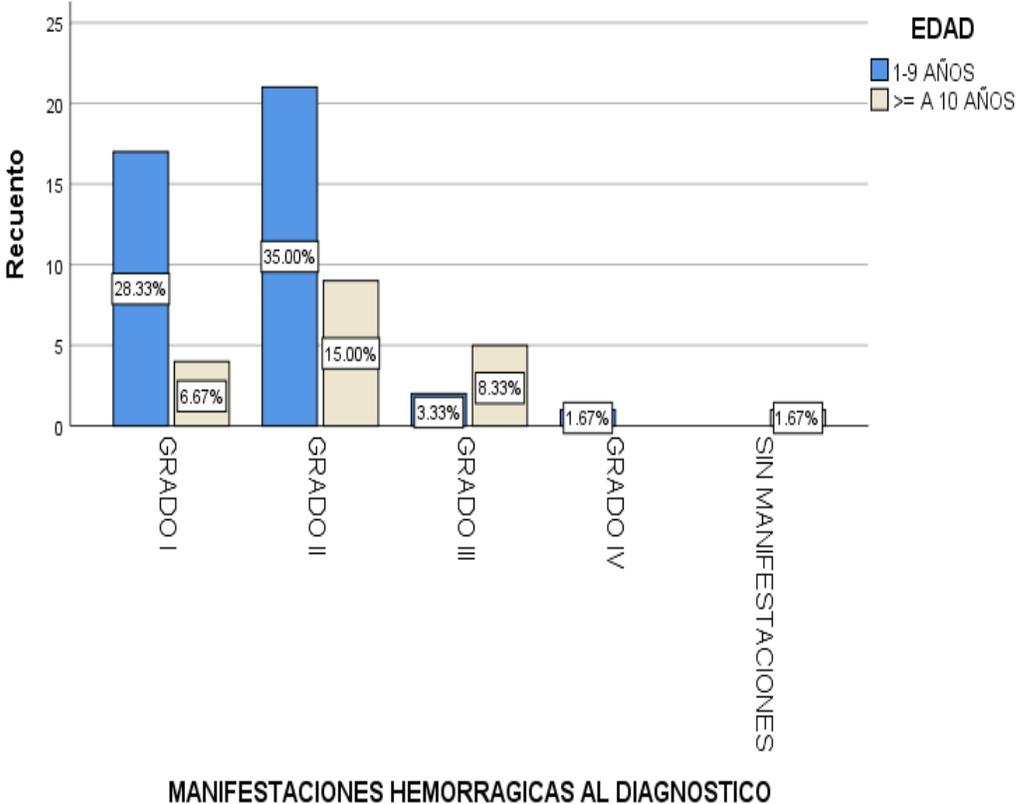
**Gráfico 9. Muestra la respuesta a tratamiento de primera y segunda línea en pacientes con púrpura trombocitopénica crónica.**

Además se analizó la relación entre edad y género de los 60 pacientes con PTI crónica para lo cual se dividió a la población en intervalos de edad de 1 a 9 años y mayores de 10 años, se reportó que en el género femenino la distribución fue similar, 28.3% de 1-9 años de edad y el 26.67% mayores de 10 años de edad, mientras que en género masculino se observó una incidencia mayor en niños de 1-9 años de edad en el 40% y en mayores de 10 años de edad, representaron en 5% de la población estudiada.( Grafico 10).



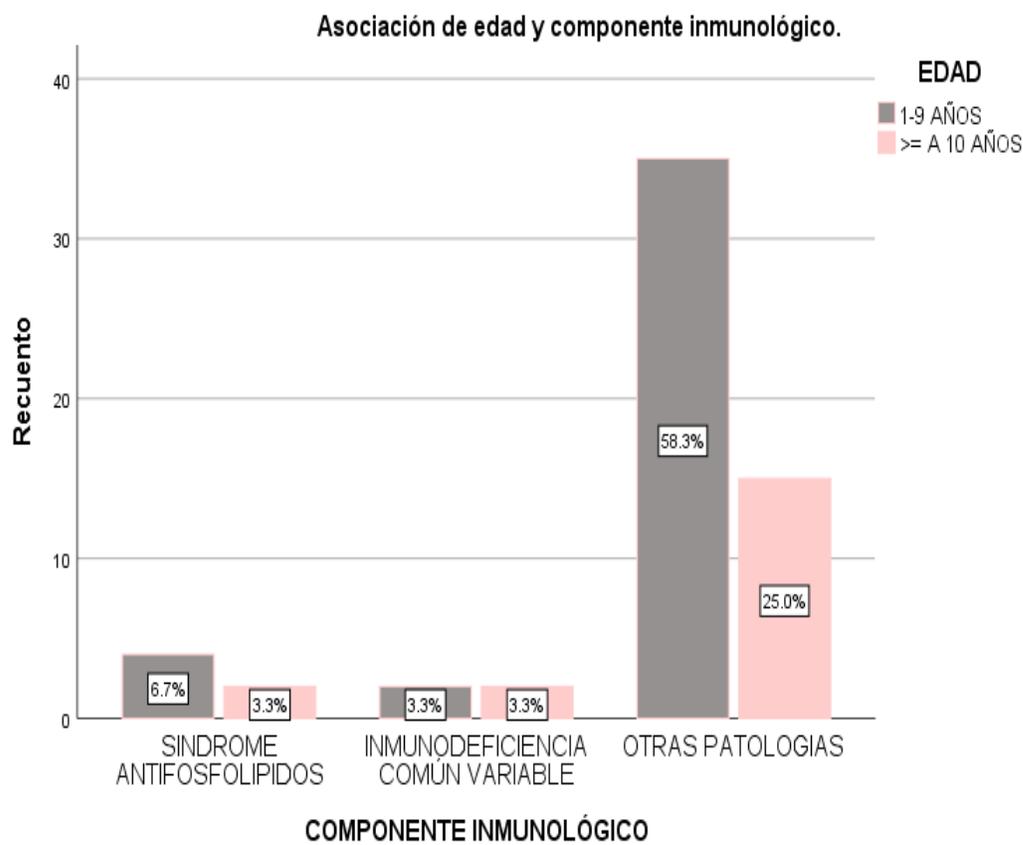
**Gráfico 10. Muestra la relación de edad y género en pacientes con púrpura trombocitopénica crónica.**

Se analizó además la relación de manifestaciones hemorrágicas y edad de los pacientes al diagnóstico de Púrpura trombocitopénica aguda en la cual se observó que los pacientes entre 1-9 años de edad que al diagnóstico presentaban manifestaciones hemorrágicas Grado I-II evolucionaron a la cronicidad en el 28% y 35% respectivamente, mientras que los pacientes mayores de 10 años con manifestaciones hemorrágicas grado III-IV evolucionaron a cronicidad en un menor porcentaje, con una p 0.24 no significativa, lo cual nos indica que no tiene importancia significativa entre las manifestaciones hemorrágicas al diagnóstico y la edad al momento del diagnóstico (Grafica 11).



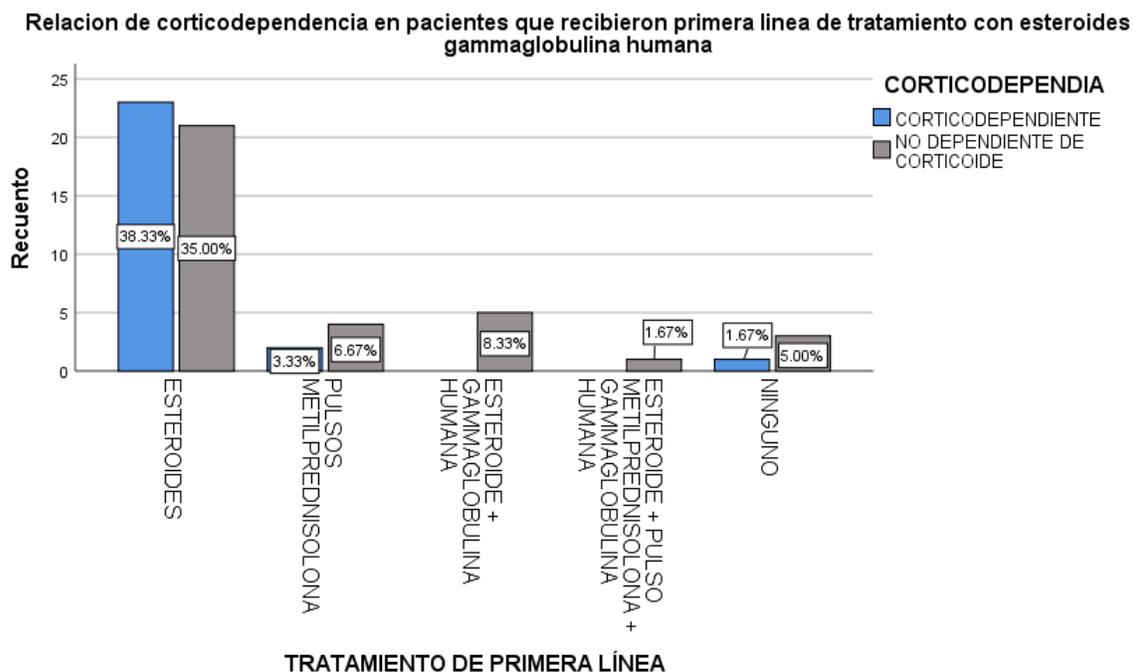
**Gráfico 11. Muestra la relación de manifestaciones hemorrágicas y edad en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune.**

Se analizó la relación de edad y la asociación a patologías de componente inmunológico en la igual se dividió entre intervalos de edad, se observó que la población de 1-9 años cumplió criterios para síndrome antifosfolípidos en el 6.7% y en mayores de 10 años en el 3.3%, en el caso de inmunodeficiencia común variable en pacientes de 1-9 años en el 3.3% y en mayores de 10 años en el 3.33%, con una  $p$  significativa de 0.50. (Gráfica 12).



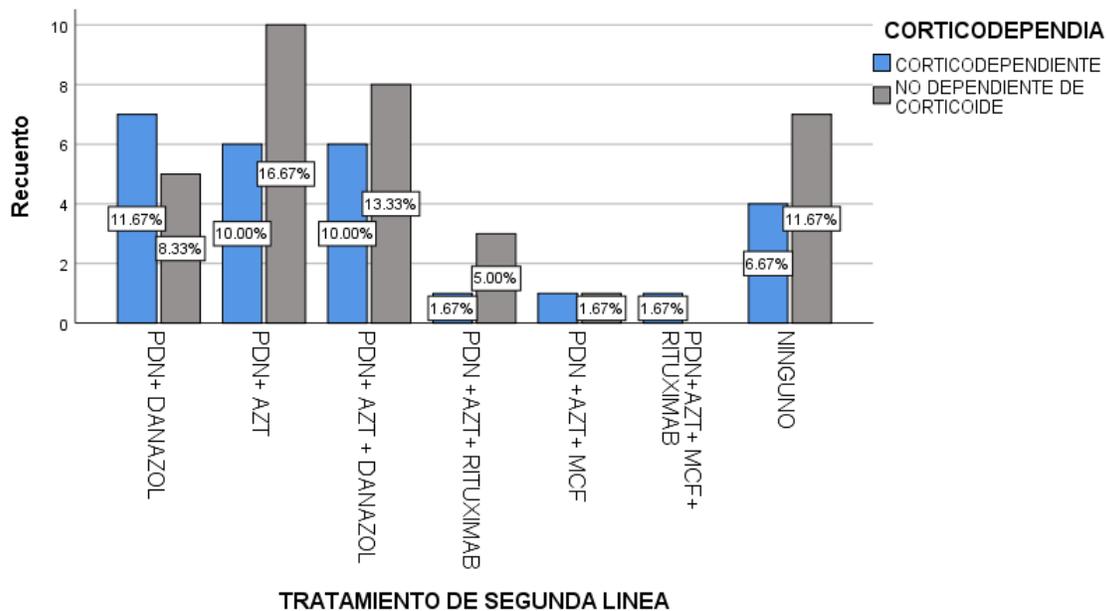
**Gráfica 12. Muestra la asociación entre edad y componente inmunológico de pacientes que evolucionaron a púrpura trombocitopénica inmune crónica.**

Además se analizó la relación de cortico-dependencia en la que se encontró que el 61.4 % de los pacientes no la presentaron y el 49.6% de los pacientes presentaron cortico-dependencia de los cuales se realizó un análisis entre la relación de cortico-dependencia en pacientes que recibieron diferentes alternativas de tratamiento de primera línea, se reportó que el 35% de los pacientes que solo recibieron esteroide no presentaron cortico-dependencia y el 38.3% si fue cortico-dependiente, en los pacientes que recibieron pulsos de metilprednisolona el 3.33% de los pacientes presentaron cortico-dependencia y el 6.67% no se reportó cortico-dependiente, los pacientes que recibieron gammaglobulina humana y esteroide o la asociación de esteroide vía oral, metilprednisolona más gammaglobulina humana no presentó cortico-dependencia, con una  $p$  de 0.059 la cual no es significativa por lo que no muestra importancia en la relación de tratamiento inicial para la presentación de cortico-dependencia. (Gráfica 13).



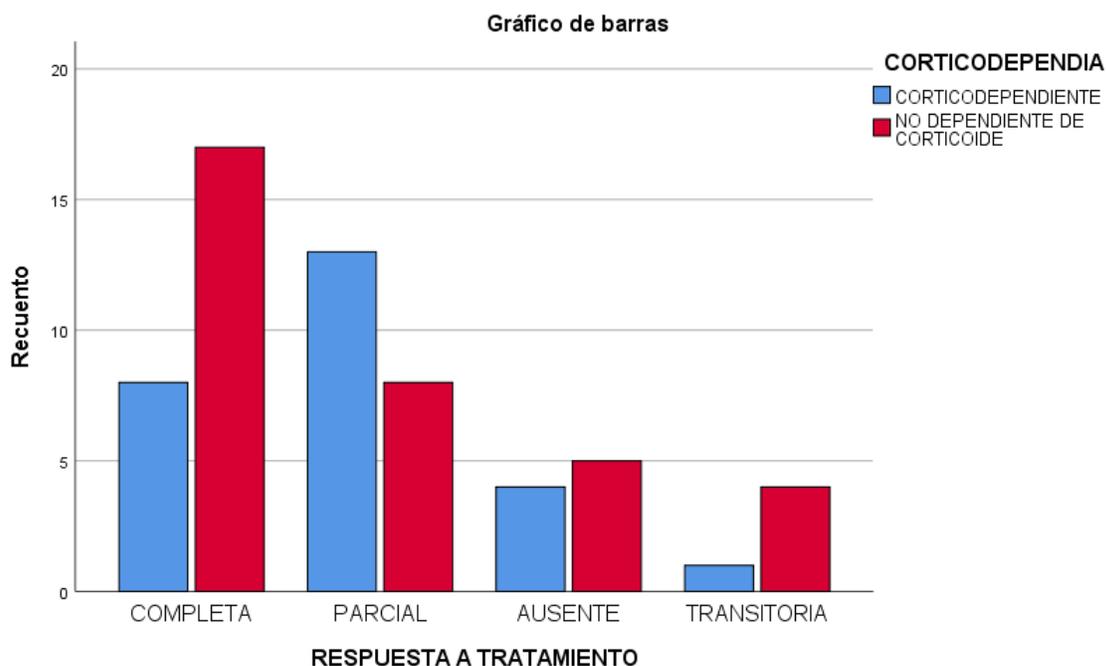
**Grafica 13. Muestra la relación de cortico-dependencia en pacientes que recibieron tratamiento de primera línea.**

Se analizó de igual manera la relación de cortico-dependencia en pacientes que recibieron segunda línea de tratamiento en la cual se observó que los pacientes que recibieron prednisona y danazol presentó cortico-dependencia en el 11.67%, los pacientes que recibieron prednisona y azatioprina en el 10%, los pacientes que recibieron prednisona, azatioprina y danazol en el 10% , los pacientes que recibieron prednisona, azatioprina y rituximab en el 1.67%, los pacientes que recibieron prednisona, azatioprina y micofenolato en el 1.67% mientras que los pacientes que inicialmente recibieron esteroide, pero no recibieron ningún tratamiento de segunda línea, tuvieron el antecedente de desarrollar cortico-dependencia en el 6.67% , sin embargo estos pacientes no fueron candidatos a recibir segunda línea de tratamiento ya que independientemente de su conteo plaquetaria no presentaban manifestaciones hemorrágicas. (Grafica 14).



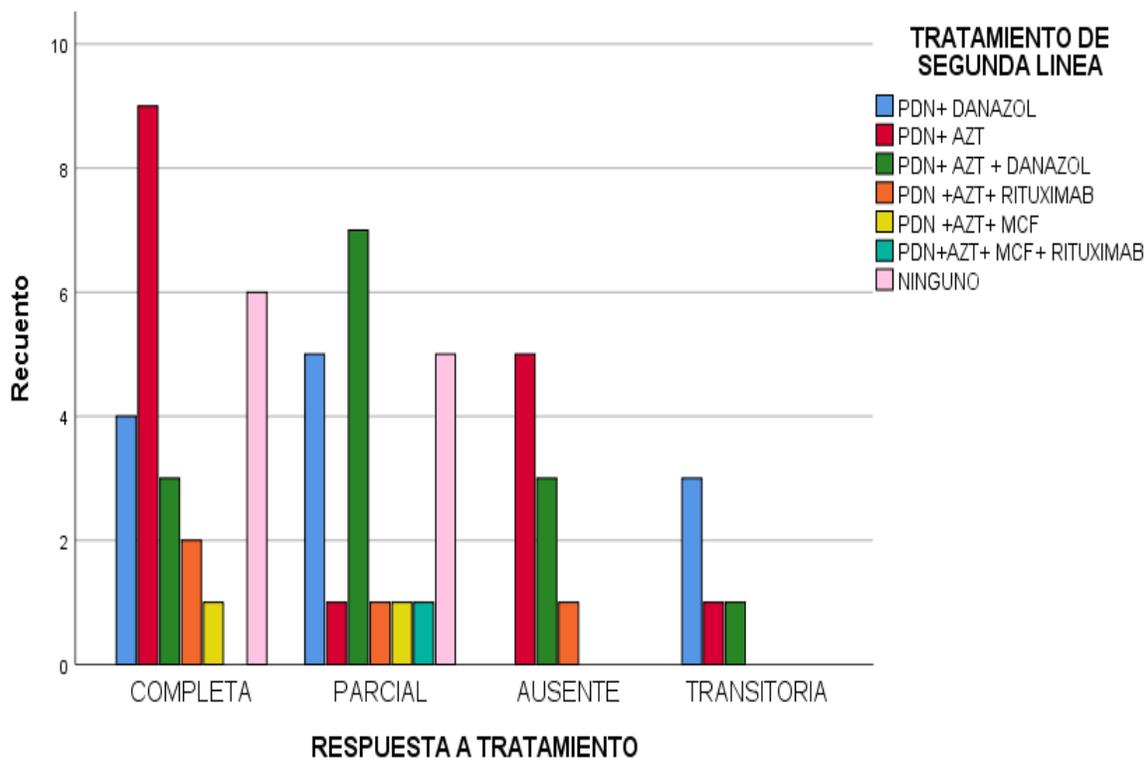
**Grafica 14. Muestra la relación de cortico-dependencia en pacientes que recibieron segunda línea de tratamiento en pacientes con púrpura trombocitopénica crónica.**

Se analizó la respuesta hematológica en pacientes con antecedente con base a la respuesta a esteroide en la que se observó que el 28.3 % de los pacientes no cortico-dependientes alcanzaron respuesta completa y el 13.3 % de los pacientes cortico-dependientes alcanzaron respuesta completa, en cuanto a la respuesta parcial se reportó en el 13.3% de los pacientes no cortico-dependientes y en el 21.7% de los pacientes cortico-dependientes, en el caso de respuesta transitoria en el 6.7% de los pacientes no cortico-dependiente y 1.7% cortico-dependientes, en los pacientes sin respuesta hematológica se observó cortico-dependencia en el 15.4% y 14.7% no cortico-dependiente, con una  $p=0.86$  la cual es importante ya que la respuesta al esteroide es un parámetro primordial para la respuesta hematológica. (Gráfica 15).



**Gráfico 15. Muestra la relación de cortico-dependencia y la respuesta hematológica.**

Se analizó la relación de respuesta hematológica en pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea en la que se observó que los pacientes que recibieron prednisona y azatioprina alcanzaron la remisión completa en el 15% , mientras que con prednisona + danazol en el 6.7%, prednisona + danazol + azatioprina en el 5% , prednisona + azatioprina + rituximab en el 3.3%, prednisona + azatioprina + micofenolato en el 1.7% y el 10% presentó remisión completa sin ameritar ningún tratamiento adicional de segunda línea. Los pacientes que lograron remisión parcial con tratamiento a base prednisona+ azatioprina+ danazol representaron el 11.7%, seguido del 8.3% el grupo de pacientes que recibió prednisona + azatioprina, Siendo el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con base en prednisona más un segundo inmunosupresor ya sea azatioprina y/o danazol, mostraron alta tasa de respuesta tanto completa como parcial. (Gráfico 16).



## **Gráfica 16. Muestra la respuesta a tratamiento de segunda línea para púrpura trombocitopénica crónica.**

### **10.DISCUSION**

La púrpura trombocitopénica idiopática es un trastorno hemorrágico caracterizado por un descenso de la cuenta plaquetaria aislada  $< 150 \times 10^9/L$  en ausencia de otras causas clínicas aparentes de trombocitopenia, en la cual se estudió en esta ocasión en población pediátrica de 0-18 años de edad, en un periodo comprendido de 2010 – 2020 en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, en un estudio retrospectivo y descriptivo en el cual se reportó que la población con mayor incidencia de presentación de PTI crónica es en el género femenino, con intervalo de edad de 1-9 años de edad, lo cual concuerda con el trabajo publicado por Yacobovich y colaboradores mediante el uso de una escala Nórdica en 472 niños la cual observó que el inicio brusco y la edad inferior a 10 años tenían mayor potencia predictiva de enfermedad benigna, por lo tanto la edad no se considera una variable para la evolución crónica de la enfermedad, se reportó que el conteo plaquetario al diagnóstico y las manifestaciones hemorrágicas al diagnóstico de una PTI aguda no tiene relación a la evolución crónica de la enfermedad. En un estudio multicéntrico se investigó la relación entre las hemorragias al diagnóstico y la evolución, no encontrando asociación, de igual manera la elección de tratamiento inicial al diagnóstico no implica un factor predisponente para la evolución a la cronicidad, en cambio se encontró de la cortico-dependencia si es un factor para el desarrollo de PTI crónica, ya que estos pacientes presentarán respuesta parcial o transitoria, con modificación de conteo plaquetario y/o clínica de manifestaciones hemorrágicas. El 6.7% de pacientes de 1-9 años y el 3.3% de  $>$  de 10 años tuvieron criterios para síndrome antifosfolípidos al momento del diagnóstico de PTI aguda, en el caso de inmunodeficiencia común variable fue del 3.3% en pacientes de 1-9 años y en mayores de 10 años, dichos pacientes se diagnosticaron en el transcurso del seguimiento con perfil inmunológicos seriados, los pacientes ameritaron tratamientos de primera y segunda línea de

tratamiento para lograr respuesta hematológica, se dio manejo con prednisona+danazol y/o azatioprina y en una paciente se dio manejo con prednisona+ azatioprina + ciclo de 4 dosis de rituximab, sin embargo se desconoce la respuesta hematológica ya que abandono seguimiento. La elección de tratamiento de primera línea no influyó en un riesgo mayor a la evolución crónica, en cambio el tratamiento de segunda línea que presentó mayor eficacia para alcanzar una remisión hematológica completa o parcial fue la asociación de esteroide vía oral + azatioprina y/o danazol, mejorando el conteo plaquetario con remisión de la sintomatología hemorrágica con una notable mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

## **11. CONCLUSION:**

La cortico-dependencia mostró en nuestro protocolo de estudio que fue el único factor de riesgo asociado a la evolución crónica de PTI. La cortico-dependencia se define como la necesidad de administrar esteroides de forma continua o en ciclos frecuentes para mantener plaquetas por encima de  $30 \times 10^9/L$  y/o evitar sangrados, por lo tanto los pacientes se consideran no respondedores y son los que ameritan segundas líneas de tratamiento para lograr respuesta hematológica.

## **ANEXO 1.**

### **ASPECTOS ETICOS**

Basados en las siguientes normativas, se salvaguardaron los principios éticos pertinentes para la conducción del estudio:

- Ley general de salud en materia de investigación para la salud.
- Los principios básicos de la declaración Helsinki de la asociación médica mundial.
- Buenas prácticas clínicas.
- Decreto de la comisión nacional de bioética (CNB).

- Principios éticos aplicados a la epidemiología. pautas internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos.
- Guía nacional para la integración y funcionamiento de los comités de ética en investigación.

Se conserva la identificación de los participantes sólo para la investigación y los datos obtenidos serán únicamente para fines del presente protocolo.

### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

<b>ACTIVIDADES</b>	<b>FEB</b>	<b>MAR</b>	<b>ABR</b>	<b>MAY</b>	<b>JUN</b>	<b>JUL</b>	<b>AGO</b>	<b>SEP</b>	<b>OCT</b>	<b>NOV</b>	<b>DIC</b>	<b>ENE</b>	<b>FEB</b>
<b>BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA</b>				X									
<b>MARCO TEORICO ANTECEDENTES PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>				X	X	X	X	X	X				
<b>JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS /GENERAL Y ESPECÍFICOS)</b>									X				
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>									X				
<b>PLAN DE ANÁLISIS</b>									X	X			
<b>RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN</b>											X	X	X
<b>PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN</b>													X
<b>ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN</b>													X

<b>REDACCIÓN DE LA TESIS</b>														<b>X</b>
<b>PRESENTACIÓN DE TESIS</b>														<b>X</b>

**BIBLIOGRAFIA :**

1. De Mattia D. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis .and treatment. Haematologica 2000; 85 420- 424 2.
2. N. George idiopática Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology. Blood 1996;88: 3-40
3. Tarantino MD, Danese M, Klaassen RJ, Duryea J, Eisen M, Bussel J. Hospitalizations in pediatric patients with immune thrombocytopenia in the United States. Platelets. 2016;27(5):472–8
4. Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. Hamostaseologie. 2017 Jan 31;37(1):36-44. doi: 10.5482/HAMO-16-06-0017. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27699328
5. Olsson B, Andersson PO, Jernas M et al. T-cellmediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Nat Med 2003; 9: 1123–1124.
6. Baronci C, Pansini V, Funaro D, Coletti V, Caruso R, De Rossi G. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in children. Pediatr Blood Cancer. 2006 Oct 15;47(5 Suppl):665-7. doi: 10.1002/pbc.20998. PMID: 16933259.
7. . Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. N Engl J Med 2003;349:831–6

8. Rodeghiero F. First-line therapies for immune thrombocytopenic purpura: re-evaluating the need to treat. *Eur J Haematol Suppl.* 2008 Feb;(69):19-26.
9. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F: Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol.* 1990, 74:223-228. 10.1111/j.1365-2141.1990.tb02569.x
10. Almagro D: Danazol in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol.* 1985, 74:120. 10.1159/000206184
11. Verlin M, Laros RK, Jr., Penner JA: Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamine. *Am J Hematol.* 1976, 1:97-104. 10.1002/ajh.2830010111
12. Liu AP, Cheuk DK, Lee AH, et al.: Cyclosporin A for persistent or chronic immune thrombocytopenia in children. *Ann Hematol.* 2016, 95:1881-1886. 10.1007/s00277-016-2791-y
13. Taylor A, Neave L, Solanki S, et al.: Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2015, 171:625-630. 10.1111/bjh.13622
14. Shvidel L, Sigler E, Shtalrid M, Berrebi A: Vincristine-loaded platelet infusion for treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia and chronic immune thrombocytopenia: rethinking old cures. *Am J Hematol.* 2006, 81:423-425. 10.1002/ajh.20632
15. Park YH, Yi HG, Lee MH, Kim CS, Lim JH: Clinical efficacy and tolerability of vincristine in splenectomized patients with refractory or relapsed immune thrombocytopenia: a retrospective single-center study. *Int J Hematol.* 2016, 103:180-188. 10.1007/s12185-015-1903-0
16. Elgebaly AS, Ashal GE, Elfil M, Menshawy A: Tolerability and efficacy of eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017, 23:928-937. 10.1177/1076029616663849
17. Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al.: Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood.* 2011, 118:4338-4345. 10.1182/blood-2011-03-340166
18. Newland A, Godeau B, Priego V, Viillard JF, Lopez Fernandez MF, Orejudos A, Eisen M: Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol.* 2016, 172:262-273. 10.1111/bjh.13827

