

3.  
207

11218



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA  
Estudio de 35 casos y revisión de la literatura

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA  
P R E S E N T A :  
DR. GUILLERMO GUTIERREZ ESPINDOLA

Asesor: Dr. Javier Pizzuto Chávez.



IMSS

NOVIEMBRE DE 1997

0270722

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



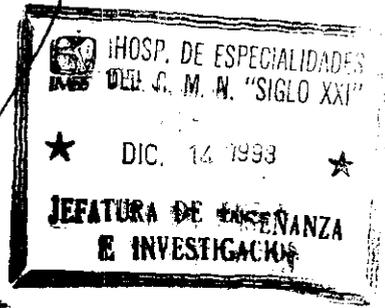
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

*[Handwritten signature]*



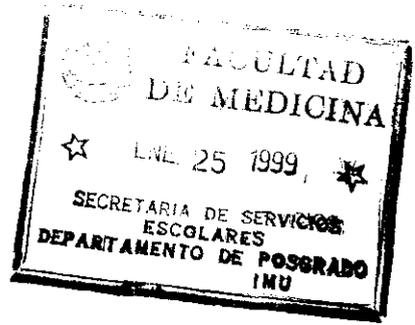
---

**DR. JAVIER PIZZUTO CHÁVEZ**  
Jefe del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades  
del Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Profesor Titular del Curso de Posgrado en Hematología  
Asesor de Tesis

*[Handwritten signature]*

---

**DR. NIELS WACHER RODARTE**  
Jefe de Enseñanza del Hospital de Especialidades  
del Centro Médico Nacional Siglo XXI



## **DEDICATORIA.**

**Con todo cariño para mi esposa Blanca Estela y mis hijas Blanca y Elizabeth, por su paciencia y comprensión en la realización de este trabajo, a quienes además agradezco por compartir la vida conmigo.**

**Con todo respeto a la Profesora Josefina Espíndola, por haberme enseñado el camino hacia el éxito de la vida y además por ser una excelente madre.**

**Con afecto a todos mis familiares aún presentes y así mismo a los que ya están ausentes, de quienes guardo muy gratos recuerdos.**

**Como un reconocimiento a todos mis profesores y compañeros del Hospital ABC, Centro Médico Nacional y FES Zaragoza. Por toda su ayuda.**

## TESIS DEL DR. GUILLERMO GUTIERREZ ESPINDOLA.

### PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA

Estudio de 35 casos y revisión de la literatura.

#### ANTECEDENTES.

La Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) se caracteriza por una cuenta de plaquetas disminuida, con una médula ósea (MO) normal y ausencia de otra enfermedad. Fué descrita en 1735 por Werlhof. Pueden ser afectados tanto niños como adultos y la incidencia de la enfermedad se estima en 50 a 66 nuevos casos por millón de habitantes por año en los Estados Unidos de Norteamérica, entre niños y adultos respectivamente. El ataque de esta enfermedad adquirida es similar en ambos sexos durante la niñez, pero en la edad adulta son más afectadas las mujeres en proporción de 3 a 1(9,14,24).

El principio activo en el plasma de estos pacientes es la gamaglobulina que infundida a personas sanas es capaz de producir trombocitopenia, ocasionada por una remoción importante de las plaquetas, principalmente a nivel del tejido esplénico(1, 20, 24, 30, 31); además, se sabe que dicho tejido es una fuente importante en la producción de anticuerpos antiplaquetarios. La destrucción de plaquetas por macrófagos puede estar influida por niveles plasmáticos aumentados de factor estimulante de colonias de macrófagos (FEC-M), que están significativamente más elevados en estos pacientes en relación con personas normales. Mediante estudios usando plaquetas autólogas radiomarcadas, se ha podido demostrar que la sobrevivencia de las plaquetas se encuentra disminuida por destrucción periférica; pero después de la esplenectomía puede aumentar la sobrevivencia plaquetaria incluso a rangos normales (17). A nivel de la MO ocurre una respuesta inapropiada a la trombocitopenia, con producción normal ó disminuida de plaquetas a pesar de existir un número normal ó aumentado de megacariocitos; incluso, los propios anticuerpos contra las plaquetas, pueden ocasionar una trombopoyesis ineficaz por acción sobre los precursores mencionados (20). Otros autores sin embargo, han

reportado que la producción de plaquetas se puede incrementar hasta 5 veces en la MO bajo situaciones de estrés, por aumento en la masa de megacariocitos (17).

Las plaquetas normales contienen dos distintas localizaciones de inmunoglobulina G (IgG), que son la superficial y la intracelular; sólo cerca de 100 moléculas de IgG se encuentran en la superficie, mientras que en su forma intracelular se pueden contener cerca de 20,000 moléculas de IgG depositados en los gránulos alfa. El total de IgG se encuentra aumentada en los pacientes con PTI y la magnitud del incremento es mayor en los pacientes con trombocitopenia más grave; reflejando la presencia de un gran "estrés" de las plaquetas producidas y liberadas durante la estimulación trombopoyética incrementada; análogo a la cuenta de reticulocitos en la evaluación de un paciente con anemia (12). La elevada concentración de proteínas en los gránulos alfa puede estar relacionada a una estimulación trombopoyética y a un volumen plaquetario aumentados. Dichos valores anormales, retornan a lo normal cuando aumenta el número de plaquetas pero ambos se incrementan nuevamente con la recurrencia de la trombocitopenia. El origen de la IgG superficial en las plaquetas normales es desconocido y se encuentra aumentada en pacientes con PTI, siendo más alto este aumento en pacientes con PTI aguda y no tratada que en pacientes con PTI crónica refractaria y puede correlacionar inversamente con la severidad de la trombocitopenia durante su curso en pacientes individuales. Este cambio parece reflejar la presencia de anticuerpos antiplaquetarios en pacientes con PTI; análogo a la prueba de Coombs directo usada para detectar anticuerpos antieritrocitos en la anemia hemolítica autoinmune (12). Los pacientes con PTI en su mayoría (80%), tienen anticuerpos de tipo IgG dirigidos contra glucoproteínas de la membrana plaquetaria como GP IIb/IIIa , GP Ib/IX y menos frecuentemente hacia el complejo GP Ia/IIa y IV (14, 21, 30). Los títulos varían inversamente con el grado de trombocitopenia durante el curso de la enfermedad; sin embargo, los ensayos de anticuerpos antiplaquetarios aún no han demostrado su importancia para el diagnóstico clínico y decisión terapéutica. La función plaquetaria se ha demostrado como normal ó incluso

**incrementada en los pacientes con PTI, ya que el tiempo de sangrado está frecuentemente acortado de lo esperado para el grado de trombocitopenia (13).**

**La PTI aguda es más frecuente en la edad pediátrica, con un comienzo súbito y un antecedente de infección viral por ejemplo exantemática ó de las vías respiratorias de 2 a 4 semanas previas y en la mayoría de los casos el curso en los niños tiene una duración promedio de 4 a 6 semanas, pero un 10% pueden fallar para lograr una remisión sostenida (31). Así mismo, en los pacientes pediátricos con PTI, los cambios que se han informado que pueden predecir la evolución hacia un estado crónico son la historia de síntomas por más de 2 semanas en la presentación, así como también las cuentas de plaquetas subnormales a los 28 días después del diagnóstico (26); no obstante, en otros estudios no se han encontrado variables que puedan predecir la evolución. Por otra parte, en los adultos el comienzo es insidioso y sin infecciones previas; a diferencia de los niños, su duración puede ser de meses ó años. En general, la magnitud y frecuencia de los sangrados se correlacionan con el recuento plaquetario, pudiendo ser grave con menos de 10,000/mm<sup>3</sup> de plaquetas, o bien estar asintomáticos con plaquetas entre 30,000 a 50,000/mm<sup>3</sup> (20). La distribución de las lesiones purpúricas ocurre en piernas, muslos, tronco ó en las mucosas; esto influido por la dureza del tejido y las cifras plaquetarias. Es común el sangrado transvaginal, la gingivorragia y epistaxis, pero con menos frecuencia hay sangrado gastrointestinal y hematuria (20).**

**El sangrado en sistema nervioso central (SNC) es raro, sin embargo es la causa más común de muerte en los pacientes con PTI (5% aproximadamente). Los pacientes pueden tener púrpura seca, sólo con petequias en la piel y otros pueden tener púrpura húmeda como un signo pronóstico de hemorragias potencialmente serias. En aquellos pacientes con enfermedades asociadas, los signos y síntomas debidos a trombocitopenia pueden ser menores comparados con aquellos portadores de una trombocitopenia primaria (20). Algunas entidades con las cuales se debe hacer el diagnóstico diferencial de la PTI, son las trombocitopenias congénitas, inducidas**

por fármacos, las mielodisplasias, coagulación intravascular diseminada (CID), infecciones agudas, lupus eritematoso sistémico (LES) y la pseudotrombocitopenia entre otras.

La remisión espontánea suele ser de 80% en los niños (14) durante los primeros 6 a 12 meses de evolución, pero hay reportes de remisión espontánea tardía en niños con PTI crónica de un 36 a 63% dentro de lapsos que han ido de 3 a 37 años (31). La remisión espontánea en los adultos es rara (5%); sin embargo la información que existe no es precisa porque los estudios que se tienen son de revisiones retrospectivas y no ha sido buscada específicamente en forma prospectiva en donde podría encontrarse más elevada. El tratamiento de la PTI incluye diferentes aspectos, empezando por la decisión de hospitalizar o no a los pacientes, y éste dependerá del estado clínico de los mismos; es decir, que presente o no sangrados importantes y por otra parte también, dependerá de las cuentas plaquetarias mencionándose poco riesgo de sangrado en los pacientes con mayor ó igual a 30,000/mm<sup>3</sup> plaquetas (14). Ante casos de hemorragia aguda debido a trombocitopenia grave, se recomienda la transfusión de plaquetas o bien, la aplicación de inmunoglobulina G (IgG) intravenosa (0.4-1.0 gr/kg) seguida de transfusión de plaquetas, o bien la IgG sola; observándose un aumento de plaquetas dentro de los 3 días siguientes. En casos graves también se recomiendan la administración de glucocorticoides a dosis altas e incluso la esplenectomía. Cuando no existen sangrados graves, se puede iniciar prednisona a razón de 1 a 1.5 mg/kg/día en los adultos (27), y de 1 a 5 mg/kg/día en los niños (31). En adultos aproximadamente un 60% de pacientes pueden incrementar sus plaquetas a más de 50,000/mm<sup>3</sup>; sin embargo, la mayoría puede recaer cuando la prednisona es disminuída ó retirada, no obstante un 25% de casos pueden lograr remisión completa (RC) de la PTI *coincidiendo con el tratamiento de la prednisona; la respuesta a la prednisona puede ser vista dentro de las 2 a 3 semanas siguientes de su inicio* (27). Si no se logra remisión parcial (RP) en 3 semanas ó RC en 6 semanas después de haber iniciado la prednisona, entonces puede considerarse la esplenectomía en los adultos (27). Debido a la buena posibilidad de respuesta espontánea tardía en niños con PTI, se prefiere dejar la esplenectomía para casos muy

seleccionados (31). Con los glucocorticoides y la esplenectomía se ha logrado alcanzar de un 80 a 90% de RC por lo que dichos tratamientos siguen siendo los mejores hasta el momento (1, 17, 24, 27).

Sin embargo, una cuarta parte de pacientes adultos son refractarios a éstos dos tratamientos (1). La esplenectomía puede llevar a la RC permanente a 2/3 de los pacientes; su utilidad se refleja por la remoción del mayor sitio de destrucción de plaquetas cubiertas con anticuerpos, así como uno de los sitios de síntesis de anticuerpos contra plaquetas. Algunos parámetros como la edad joven ó la hiperplasia folicular de los bazo extirpados han coincidido con una buena respuesta a este tratamiento. Los riesgos de sangrados durante la esplenectomía ó en forma posoperatoria son bajos (1%), utilizándose para disminuir dichos sangrados, la transfusión de plaquetas ó bien a la IgG intravenosa ante casos de sangrados graves durante la cirugía ó pacientes con trombocitopenia grave. Otras complicaciones inmediatas con la esplenectomía, son la neumonía por atelectasia y abscesos subfrénicos, aunque también su frecuencia es baja (27).

Se recomienda vacunar a los pacientes que serán sometidos a la esplenectomía contra el neumococo y *Haemophilus influenzae* tipo B (21). Lo anterior es para disminuir los riesgos de septicemia por neumococo pues en pacientes menores de 16 años se ha encontrado una incidencia por esta infección de 4.4% con mortalidad de 2.2% y en los adultos ha sido de 0.9% y 0.8% respectivamente (16).

La respuesta durable a la esplenectomía también se ha correlacionado con un aumento de plaquetas a cifras superiores de 150,000/mm<sup>3</sup> en los primeros días posteriores a la cirugía. De los pacientes que inicialmente responden a la esplenectomía y subsecuentemente tienen trombocitopenia recurrente, la mitad puede recaer dentro de los siguientes seis meses. Algunos estudios mencionan que en los pacientes con recaída posterior a la esplenectomía, en parte se debe a que desarrollan secuestro plaquetario a nivel hepático (17). En 10% de pacientes que son refractarios a la esplenectomía ó que tienen recaída después de la misma, pueden encontrarse bazo accesorios que se identifican por medicina nuclear; la remoción de dichos bazo ofrece una

respuesta variable ó impredecible. Por otra parte, la radiación esplénica se ha descrito con buenos resultados para algunos pacientes en los que no hay la posibilidad de tratamiento quirúrgico, dándose dosis de 75 a 1370 cGy y aumentando la cuenta plaquetaria en forma sostenida a más de 60,000/mm<sup>3</sup> con el consecuente beneficio clínico (13).

Los criterios que se han seguido para tratar de definir a pacientes adultos con PTI crónica y refractaria son: 1) tratamiento previo con glucocorticoides y esplenectomía; 2) edad mayor ó igual a 10 años; 3) no tener enfermedades concomitantes que puedan producir trombocitopenia; 4) cuenta de plaquetas menor a 50,000/mm<sup>3</sup> y 5) duración de la PTI mayor a 3 meses. Ahora bien, los criterios que se recomiendan para evaluar la respuesta a los diferentes tratamientos en este grupo de pacientes son: 1) Respuesta Completa (RC) obteniendo cuentas de plaquetas normales ( 150,000 a 350,000/mm<sup>3</sup>), no recibiendo tratamiento alguno por lo menos durante los últimos 2 meses a la determinación; 2) Respuesta Parcial (RP) alcanzando cuentas de plaquetas mayor ó igual a 50,000/mm<sup>3</sup> ó cuenta normal de plaquetas sólo con tratamiento de mantenimiento ó una respuesta breve seguida por recaída y 3) No Respuesta (NR) se considera cuando no se logran alcanzar plaquetas arriba de 50,000/mm<sup>3</sup>.

El manejo exacto de pacientes con PTI crónica y refractaria es un dilema; varias modalidades de tratamiento en estos pacientes refractarios han sido publicadas, cada una con sus diferentes resultados ( tabla 1 ). Dentro de los numerosos tratamientos que se han empleado en este grupo de pacientes figuran como los mejores a la azatioprina y ciclofosfamida con RC entre 20 y 30%. Los alcaloides de la vinca producen 16% de RC, los cuales aparentemente estimulan la trombopoyesis, suprimen la inmunidad tanto humoral como celular y además no son conocidos como carcinogénicos. Los mejores resultados de los alcaloides de la vinca han sido en pacientes con esplenectomía previa y con un tiempo de evolución de la PTI menor a 2 años, a través de una infusión lenta intravenosa (1). La globulina anti Rh (anti D), produjo 9% de RC en 11 adultos, según lo informado por el Dr. George (13). En otros estudios, la globulina anti D por vía intravenosa ha dado mejores resultados en niños que en adultos, así como también ofrece

beneficios en pacientes con PTI asociada a HIV. En pacientes con PTI crónica y esplenectomía, el anti D no mostró tanta eficacia de acuerdo con algunos informes (29); pero otros autores han reportado que la infusión de glóbulos rojos autólogos y opsonizados con anti D, en algunos pacientes ha causado respuesta favorable de 55 a 80% durante los siguientes 3 a 6 meses de su aplicación incluso en casos esplenectomizados (28), con las ventajas de su fácil aplicación y costo, siendo una alternativa más de tratamiento para pacientes crónicos y refractarios (4,5,28). Con el danazol y la IgG intravenosa se han informado porcentajes de RC muy bajos (aproximadamente 5%), sin embargo la RP ha sido del 50 y 70% respectivamente por lo que son una buena alternativa. Otros pacientes han recibido quimioterapia a base de ciclofosfamida, vincristina, prednisona y etopósido, informándose hasta un 60% de RC, pero se ha probado en pocos pacientes y por otra parte los riesgos de la quimioterapia pueden ser peligrosos y por lo mismo, sólo en casos seleccionados está justificado dicho tratamiento (11). En otros estudios se han descrito otros tratamientos empleando columnas de proteína A del estafilococo para inmunosorción, 2-clorodeoxiadenosina, interferón, ciclosporina, dapsona, anticuerpos monoclonales anti Fc, anticoagulantes y el ácido épsilon aminocaproico con el cual la administración oral ó intravenosa ha mejorado los síntomas hemorrágicos e incluso el número de plaquetas en pacientes con trombocitopenia inmunológica (PTI) y no inmunológica (7, 21). Todos ellos con resultados variables y poco exitosos.

De los tratamientos más novedosos lo constituyen las dosis altas de dexametasona ó ciclofosfamida . La dexametasona fué probada por Andersen en 1994 (6,30), informando resultados satisfactorios con el 100% de respuesta sostenida; sin embargo, en varios estudios subsecuentes no se han encontrado resultados tan espectaculares pues la mayoría de pacientes tienen recaída a las pocas semanas de haber terminado el tratamiento (8, 10, 18); no obstante, su fácil aplicación, su buena tolerancia y costo bajo entre otros hacen a este tratamiento una buena alternativa como tratamiento paliativo. Así mismo, con los pulsos de ciclofosfamida se reportó un 65% de RC, con baja incidencia de efectos secundarios por este agente alquilante (25).

Durante el embarazo y el parto, puede haber también trombocitopenia tanto en pacientes con diagnóstico previo de PTI como en pacientes de novo. La trombocitopenia gestacional y debida a preclampsia, son más comunes que la PTI por lo que se deben descartar dichas posibilidades; ahora bien, de todos los casos de trombocitopenia al momento del parto, sólo 2% pueden ser por PTL. La PTI durante el embarazo puede empeorar su evolución y mejorar después del parto. El tratamiento de la PTI en época temprana del embarazo puede ser semejante a pacientes no embarazadas utilizando prednisona con cuentas plaquetarias menores de 30,000 a 50,000/mm<sup>3</sup>, dependiendo principalmente de la presencia de síntomas de púrpura ó sangrados (15). La esplenectomía se deberá reservar para casos muy graves durante el embarazo y practicándose de preferencia en el segundo trimestre, ya que en el tercer trimestre puede ser un procedimiento riesgoso para un parto prematuro y muerte fetal; una terapéutica alternativa puede ser la IgG intravenosa. En las pacientes con PTI que tuvieron parto reciente, las cuentas de plaquetas maternas no necesariamente correlacionan con las plaquetas del recién nacido; sin embargo, la gravedad de la PTI materna puede estimar el riesgo para la trombocitopenia neonatal. Estudios recientes señalan que la trombocitopenia grave (menos de 20,000/mm<sup>3</sup>) ocurre en sólo 4% de recién nacidos de madres con PTI. Basados en la ausencia de cualquier predictor seguro y de bajo riesgo de trombocitopenia neonatal significativa, una recomendación para manejar el trabajo de parto es de forma convencional, con cuenta de plaquetas inmediata al recién nacido como parte de su monitoreo. La cesárea se recomienda si hay alguna indicación obstétrica ó en pacientes con PTI activa con antecedente de esplenectomía, con cuenta de plaquetas menores de 30,000/mm<sup>3</sup> y con antecedentes de productos con trombocitopenia grave; este procedimiento proporciona el cuidado óptimo para el recién nacido pero se aumenta el riesgo de morbilidad materna, además el producto a pesar de este procedimiento puede tener hemorragia en el sistema nervioso central. Se ha publicado que las pacientes con PTI que parecen presentar mayor riesgo para tener productos afectados son aquéllas que hayan sido esplenectomizadas por PTL, que cursen con trombocitopenia menor a 30,000/mm<sup>3</sup> en cualquier periodo del embarazo,

que hayan tenido un producto previo con trombocitopenia ó se les haya encontrado anticuerpos antifosfolipido asociados a la PTL. Para evitar las complicaciones hemorrágicas en los productos de las madres con PTL, se recomienda administrar a la madre, corticosteroides desde dos a cuatro semanas antes del parto; aplicar dosis altas de IgG intravenosa a la madre y al producto, ó usar otros métodos para bloquear los receptores Fc en la placenta e impedir el paso de los anticuerpos a la circulación fetal. Esto evita la destrucción de plaquetas en la circulación de la madre y permite efectuar el parto normal ó la cesárea.

#### **PLANTEAMIENTO:**

¿Cuál es el curso clínico de los pacientes con PTI estudiados y tratados en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional ?

¿ Qué cambios clínicos y de laboratorio presentan con frecuencia los pacientes con PTI ?

¿ Qué variedades de tratamiento son utilizados en el Servicio para enfermos con PTI ?

#### **OBJETIVOS:**

- 1. Reportar el curso clínico de un grupo de pacientes con diagnóstico de PTI.**
- 2. Informar los cambios clínicos y de laboratorio más frecuentes observados en pacientes con PTI, tanto al diagnóstico como durante su evolución.**
- 3. Citar otras entidades asociadas a pacientes con PTI, no relacionadas con trombocitopenia.**

4. Conocer la respuesta que tuvieron los pacientes con PTI a diferentes tratamientos, así como las complicaciones más frecuentes asociadas al tratamiento.

## **MATERIAL, PACIENTES Y METODOS**

Se trata de un estudio transversal, descriptivo, retrospectivo y observacional. La población estudiada corresponde a pacientes adultos con diagnóstico de PTI, realizado dentro del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional; que tuvieron cuando menos dos meses con dicho diagnóstico antes del estudio. Fueron obtenidos los datos clínicos y de laboratorio consignados en los expedientes de cada paciente, agrupándose posteriormente estos resultados con el fin de observar su frecuencia e incidencia.

Entre los distintos datos clínicos que se recabaron se encuentran: aspectos demográficos generales, antecedentes transfusionales, abortos, asociación de otras enfermedades que no tuvieran relación con la trombocitopenia, los signos y síntomas principales al diagnóstico, cuentas plaquetarias, niveles de inmunoglobulinas y complemento, serología viral y perfil tiroideo en algunos pacientes. En algunos pacientes se realizaron pruebas para detectar anticuerpos contra plaquetas, ya que dicho estudio no es posible realizarse en todos los casos por diferentes razones como la disponibilidad de reactivos entre otras. También se describen los hallazgos en la médula ósea y finalmente la respuesta a los diferentes tratamientos utilizados para la PTI así como los efectos indeseables más frecuentes debidos al mismo tratamiento.

## RESULTADOS.

Se estudiaron 35 pacientes que correspondieron al sexo femenino en 33 casos, con una edad promedio de 37.3 años (rango de 19 a 74). De acuerdo a la distribución por edades, se observó la mayor frecuencia de esta enfermedad en pacientes de 20 a 30 años; el tiempo de evolución con la enfermedad fué variable con rangos de 2 a 156 meses (promedio 27.3). En algunos pacientes se encontraron diferentes antecedentes de importancia como la historia de abortos generalmente de causa espontánea en casi una tercera parte de las pacientes estudiadas.

Dentro de los hallazgos ultrasonográficos que se observaron en los pacientes a su diagnóstico, se encontraron: litiasis vesicular, esteatosis hepática, esplenomegalia y quistes ováricos ( tabla 2). Los sitios más frecuentes de sangrados al momento del diagnóstico fueron la piel (34 casos), seguido por las encías (14 casos) y transvaginal (14 casos). Se midieron los niveles de hormonas tiroideas en 14 pacientes, encontrando dos casos compatibles con hipotiroidismo primario. En ocho pacientes se encontró anemia durante el diagnóstico, la cual se atribuyó con más frecuencia a los síntomas hemorrágicos. El promedio de plaquetas al diagnóstico fué de 24,000/mm<sup>3</sup> y más del 50% de la población de pacientes tuvieron entre cero y 10,000/mm<sup>3</sup> plaquetas, lo cual traducía la gravedad de la PTI. El volúmen plaquetario estuvo aumentado (mayor de 8 fl) durante el diagnóstico en 16 pacientes.

En correlación con la fase aguda de la PTI se observó hipocomplementemia en algunos pacientes y por otra parte los niveles de inmunoglobulinas fueron variables, pero en la mayoría se mantuvieron dentro de límites normales (tabla 3). Se encontraron algunos cambios inmunológicos asociados a la PTI como la presencia de posibles inhibidores de factores de la coagulación en 3 casos demostrado con pruebas de coagulación y la prueba de Coombs directo fué positiva en 2 casos; uno de los cuales cursó con hemólisis autoinmune (Síndrome de Evans). En ningún paciente se demostró lupus ni síndrome antifosfolípido.

En doce pacientes se realizó perfil viral de los cuales, tres fueron positivos para virus de hepatitis B y uno para hepatitis C; esto explicado por antecedentes transfusionales en dichos casos. La serología para citomegalovirus se encontró positiva en cuatro casos, para rubeola en tres, para Epstein Barr en dos, coxsackievirus en uno y herpes simple en uno; aunque en todos estos casos, el anticuerpo correspondió al tipo IgG lo cual sugería un fenómeno de memoria y no de enfermedad activa capaz de causar trombocitopenia. En un sólo enfermo se encontró serología positiva con IgM para virus del herpes simple. En todos los pacientes la prueba para VIH fué negativa. De los pacientes en que se realizó la determinación de anticuerpos antiplaquetas sólo dos de once fueron positivos.

A nivel de la médula ósea, en 97% de los pacientes se encontró una celularidad normal, los otros cambios observados de mayor frecuencia fueron los megacariocitos aumentados en tamaño y número (74%), hiperplasia normoblástica como un cambio reactivo cuando presentaron manifestaciones de sangrado y anemia (51%), eosinofilia( 42%) y cambios megalobásticos ( 22%) ( tabla 4).

El tratamiento inicial que recibieron todos los pacientes fueron corticosteroides a base de prednisona (1-2 mg/kg/día) por vía oral ó hidrocortisona intravenosa (200 mg cada 8 horas). En dos pacientes además, se empleó danazol (600 mg/día) por vía oral. La respuesta favorable (RF) se consideró en aquellos pacientes que alcanzaron respuesta completa (RC) y parcial (RP). Con el tratamiento inicial antes mencionado se encontró RF en 25 casos (71%), con duración promedio de la misma de 8.4 meses (tabla 5). En 18 de los 25 pacientes con RF inicial, se presentó recaída después de algunas semanas de haber disminuído ó retirado los corticosteroides; diez pacientes fueron refractarios a esta primera línea de tratamiento. La segunda línea de tratamiento fué aplicada a 18 pacientes con recaída del primer esquema, así como a 10 pacientes refractarios al tratamiento inicial; dicho esquema fué muy variable ya que se utilizaron varios medicamentos como vincristina, azatioprina, anti Rh, metilprednisolona, dexametasona, hidrocortisona, prednisona e incluso se llevó a cabo la esplenectomía en algunos

pacientes (tabla 6). Con la segunda línea de tratamiento se observó RF en 18 de los 28 pacientes (64%), con una duración promedio de la misma de 4.5 meses y en 10 pacientes (55%) de este grupo que obtuvieron RF se presentó recaída posteriormente. La tercera línea de tratamiento incluyó a pacientes de primera y segunda recaídas así como refractarios a las dos primeras líneas de tratamiento; se incluyeron a 20 pacientes utilizando diferentes medicamentos y esplenectomía (tabla 7). La RF con la tercera línea de tratamiento se observó en 7/20 casos, es decir, sólo en el 35% de enfermos, con una duración promedio de la RF de 6 meses y con recaída subsecuente en 5 pacientes. Observamos que la respuesta favorable fué disminuyendo con cada línea de tratamiento (tabla 8).

Del total de pacientes, 18 (51%) fueron sometidos a esplenectomía y en uno de éstos además, se realizó una segunda intervención quirúrgica para la resección de bazo accesorio. En once de los 19 eventos quirúrgicos se transfundieron plaquetas antes ó durante la cirugía para disminuir los riesgos de sangrado transoperatorio; no se empleó la gamaglobulina intravenosa por no haberse contado con la misma. Con la esplenectomía se obtuvo RC en 9 casos (47.3%) y RP en 6 casos (31.5%). Sin embargo, la tercera parte de éstos pacientes con RF, posteriormente tuvieron recaída. Los promedios de plaquetas que se observaron en los pacientes después de la esplenectomía fueron de 89,000/mm<sup>3</sup> para el grupo de RP y 275,000/mm<sup>3</sup> para el grupo de RC respectivamente. En cuatro pacientes sometidos a la esplenectomía se encontraron bazos accesorios y en tres pacientes, se realizó además y simultáneamente colecistectomía por litiasis (tabla 9). No se observaron complicaciones debido a la esplenectomía; sin embargo, con otros tratamientos sí fueron observadas algunas complicaciones ó efectos indeseables como hiperglucemia, hipokalemia y aspecto cushinoide debido a los corticosteroides; cambios reversibles en la pruebas de funcionamiento hepático debido al uso de danazol, lo que fué observado en una minoría en un estudio previo de este servicio (2); leucopenia debido al uso de azatioprina y sobrecarga hídrica por el uso de gamaglobulina intravenosa (tablas 10 y 11).

Durante el último seguimiento del grupo de pacientes con PTI (a los 12 meses), 10 (28%) se encontraban refractarios a varios tratamientos, 13 (37%) con RP y 12 (34%) con RC; además, cabe agregar que 14 pacientes (40%) se encontraban sólo en vigilancia con buen estado general y en 6 de los mismos se había realizado esplenectomía (1 mantenía RP y 5 RC) (ver tabla 12).

#### DISCUSION.

Como se ha podido observar en la presente revisión, la frecuencia de pacientes con PTI es mayor durante la edad joven y en el sexo femenino; semejante a lo informado en otros trabajos (14, 22, 23). Los pacientes aquí informados tenían una evolución de su enfermedad con rangos desde 2 meses hasta más de 150 meses lo que habla de la gran variabilidad que se tiene con la enfermedad en cuanto al tiempo de evolución se refiere, ya que es sabido que esta enfermedad en los adultos puede durar meses ó años. Casi una tercera parte de los pacientes tenían antecedentes de abortos, la mayoría de causa espontánea y fué tomado como algo coincidental pues no se obtuvieron otros datos ni clínicos ni de laboratorio para integrar diagnósticos como lupus eritematoso generalizado o bien síndrome antifosfolípido, entidades que suelen presentarse con abortos y trombocitopenia; por otra parte, tampoco hubo antecedentes trombóticos en ningun paciente de esta serie. Las pacientes con abortos no mostraron ningun comportamiento clínico ni de la boratorio diferente al resto de pacientes.

Como parte de nuestra rutina, durante el diagnóstico de estos pacientes, se solicita siempre un rastreo ultrasonográfico abdominal lo que ha permitido detectar a través de dicho estudio otros hallazgos no relacionados con la PTI y de acuerdo a lo anterior se pudieron detectar casos de litiasis vesicular, quistes ováricos, esteatosis hepática e incluso esplenomegalia no palpable a las maniobras convencionales de exploración física; este último cambio se ha informado hasta en 3% de pacientes con PTI, sin ser la causa directa de la trombocitopenia. Semejante a lo informado en múltiples estudios, se encontró que los sitios de púrpura con más frecuencia fueron

Durante el último seguimiento del grupo de pacientes con PTI (a los 12 meses), 10 (28%) se encontraban refractarios a varios tratamientos, 13 (37%) con RP y 12 (34%) con RC; además, cabe agregar que 14 pacientes (40%) se encontraban sólo en vigilancia con buen estado general y en 6 de los mismos se había realizado esplenectomía (1 mantenía RP y 5 RC) (ver tabla 12).

#### **DISCUSION.**

Como se ha podido observar en la presente revisión, la frecuencia de pacientes con PTI es mayor durante la edad joven y en el sexo femenino; semejante a lo informado en otros trabajos (14, 22, 23). Los pacientes aquí informados tenían una evolución de su enfermedad con rangos desde 2 meses hasta más de 150 meses lo que habla de la gran variabilidad que se tiene con la enfermedad en cuanto al tiempo de evolución se refiere, ya que es sabido que esta enfermedad en los adultos puede durar meses ó años. Casi una tercera parte de los pacientes tenían antecedentes de abortos, la mayoría de causa espontánea y fué tomado como algo coincidental pues no se obtuvieron otros datos ni clínicos ni de laboratorio para integrar diagnósticos como lupus eritematoso generalizado o bien síndrome antifosfolípido, entidades que suelen presentarse con abortos y trombocitopenia; por otra parte, tampoco hubo antecedentes trombóticos en ningún paciente de esta serie. Las pacientes con abortos no mostraron ningún comportamiento clínico ni de la boratorio diferente al resto de pacientes.

Como parte de nuestra rutina, durante el diagnóstico de estos pacientes, se solicita siempre un rastreo ultrasonográfico abdominal lo que ha permitido detectar a través de dicho estudio otros hallazgos no relacionados con la PTI y de acuerdo a lo anterior se pudieron detectar casos de litiasis vesicular, quistes ováricos, esteatosis hepática e incluso esplenomegalia no palpable a las maniobras convencionales de exploración física; este último cambio se ha informado hasta en 3% de pacientes con PTI, sin ser la causa directa de la trombocitopenia. Semejante a lo informado en múltiples estudios, se encontró que los sitios de púrpura con más frecuencia fueron

la piel y las mucosas, encontrándose una correlación con las cifras plaquetarias, generalmente inferior a 20,000/mm<sup>3</sup>. La mayoría de nuestros pacientes inicialmente fueron hospitalizados tomando como criterio los cambios clínicos (sangrados) en primer lugar y en segundo lugar, las cifras plaquetarias; a este respecto se ha recomendado hospitalizar a los pacientes cuyas cifras plaquetarias sean menores a 10,000/mm<sup>3</sup>, o bien por la presencia de sangrados(15). El promedio de plaquetas que se observó al diagnóstico en nuestros pacientes fué de 24,000/mm<sup>3</sup> y algunos también presentaban un volúmen plaquetario elevado, como suele ocurrir en trombocitopenias de origen inmunológico; a diferencia de la trombocitopenia por hiperesplenismo en donde el volúmen plaquetario no aumenta (17). No se encontraron en esta serie, sangrados graves como en SNC ó a nivel gastrointestinal. Como era de esperarse, algunos pacientes mostraban anemia al momento de su diagnóstico la cual era atribuída a los mismos síntomas hemorrágicos ó bien, hubo casos que podían haber tenido anemia subyacente por ejemplo de origen carencial (deficiencia de hierro) y después se manifestó propiamente la PTL. Así mismo observamos que algunos pacientes habían sido transfundidos para mejorar la anemia antes de su llegada a nuestro hospital, incluso algunos de los transfundidos, no quedaron exentos de algunas de las complicaciones por las mismas transfusiones como la infección por el virus de la hepatitis B y C. Otros pacientes, además de haber recibido soporte transfusional con concentrados eritrocitarios, habían sido transfundidos con concentrados plaquetarios en un afán de mejorar las cifras de plaquetas y no tanto por los síntomas hemorrágicos; a este respecto tenemos la creencia de que un diagnóstico y envío oportunos de los pacientes con síndrome purpúrico a un centro hospitalario especializado podrían disminuir ó evitar el apoyo transfusional innecesario en muchos pacientes.

Las pruebas de función tiroidea pueden ser de utilidad en algunos casos con PTL, sobre todo en aquéllos que serán sometidos a esplenectomía de forma electiva (15). De los casos aquí estudiados, fueron encontrados cambios compatibles con hipotiroidismo primario idiopático en 2 pacientes cuyo curso había sido subclínico y ameritaron tratamiento sustitutivo con hormonas

tiroideas. Cabe mencionar que uno de éstos casos con el tratamiento hormonal se observó también una recuperación de la cuenta plaquetaria, incluso hasta llegar a la RC quedando posteriormente sólo con terapia tiroidea hormonal sustitutiva y vigilancia hematológica.

Los niveles de inmunoglobulinas como ya se mencionó, fueron variables e inespecíficas sin haber mostrado algún tipo de correlación con las cuentas plaquetarias o bien con el estado clínico de los pacientes. Por otra parte, en los pacientes con una actividad aumentada de la PTI, se observaron niveles de complemento disminuídos los cuales se corregían al mejorar la actividad de la PTI, sin embargo no en todos los pacientes se logró observar lo anterior. Una paciente con prueba de Coombs directo positiva desarrolló anemia hemolítica autoinmune en forma asociada por lo que se integró el diagnóstico de síndrome de Evans; presentaba tanto hemólisis como trombocitopenia grave y refractaria a varios tratamientos convencionales, por lo que hubo necesidad de emplear gamaglobulina intravenosa con lo cual se logró RP, permitiendo llevar a cabo la esplenectomía y alcanzando en forma subsecuente la RC. Esta combinación de autoanticuerpos en pacientes con PTI también se ha observado con especificidad hacia factores de la coagulación ó bien hacia neutrófilos.

Las pruebas de coagulación como suele ocurrir en pacientes con PTI se encontraban normales excepto en tres pacientes que tuvieron TTP alargado y se realizaron pruebas de recalcificación con plasma siendo compatibles con un inhibidor, considerándose por lo tanto como un cambio asociado ya que en dichos pacientes no se demostró lupus ni síndrome antifosfolípido como ya lo hemos mencionado. Algunos pacientes tuvieron serología viral positiva para hepatitis B y C, así como para herpes; por lo que es indispensable realizar este tipo de pruebas en pacientes con sospecha de PTI y antecedentes de posible infección viral reciente o bien, antecedentes transfusionales; lo anterior puede informar acerca del posible origen de la trombocitopenia o bien de alteraciones asociadas como la hepatitis postransfusional.

La búsqueda de anticuerpos contra plaquetas se encontró positiva en 2/11; pero se sabe que los métodos serológicos convencionales no siempre detectan los anticuerpos antiplaquetas en

**pacientes con PTI. El método más sensible y reproducible para demostrar los anticuerpos de la PTI, es el dosaje de la IgG asociada a plaquetas (IgGAP) mediante diferentes pruebas y se puede revelar su incremento en el 80 a 90% de los pacientes con PTI. En los niños, estas pruebas distinguen a la PTI aguda con IgGAP alta, de la crónica con IgGAP baja; por otra parte, en pacientes con PTI en remisión, el ascenso persistente de la IgGAP sugiere que hay una destrucción plaquetaria persistente pero compensada y estos pacientes podrían recaer durante su evolución ó durante el embarazo. Todo lo anterior sugiere una utilidad potencial de la IgGAP para el diagnóstico y tratamiento de la PTI; no obstante, algunos autores la consideran innecesaria, inclusive para establecer el diagnóstico de la PTI.**

**Los cambios en la MO que fueron encontrados en nuestra serie de casos (tabla 4), fué similar a la informada por varios trabajos, mostrando una hiperplasia de la serie megacariocítica, pero además se observó una hiperplasia normoblástica reactiva como producto de los sangrados agudos o bien, en algunos casos por una probable anemia carencial de fondo. El Dr. George, en una revisión reciente (15), explica que el aspirado de la MO resulta apropiado para establecer el diagnóstico de PTI en pacientes mayores de 60 años y en aquellos pacientes con PTI que son considerados para esplenectomía, ya que en ocasiones dicho estudio puede ser no necesario e incluso inapropiado cuando es practicado en forma rutinaria.**

**En cuanto al tratamiento de los pacientes, se observó una RF en forma inicial con el uso de glucocorticoides en 25/35 equivalente al 71% (34% RC y 37% RP); pero en más del 70% de éstos con RF (25/35) durante los siguientes 8 meses de evolución, presentaron recaída; por lo que fué necesario el inicio de otro tratamiento. En el 28% (10 pacientes) que no tuvieron respuesta en forma inicial al tratamiento con glucocorticoides, también fué necesario el empleo de una segunda línea de tratamiento la cual tuvo bastantes variantes ya mencionadas. La RF con la segunda línea de tratamiento fué casi semejante que con la primera (64 vs 71%), con menos porcentaje de recaídas (55 vs 70%) pero con menor duración en promedio de la RF (4.5 vs 8 meses) con relación al primer tratamiento. La RF con la tercera línea de tratamiento fué menor**

a las dos precedentes (35%), con una duración intermedia (6 meses) y también con altas tasas de recaída (71%). Todo lo anterior sugiere que entre más tiempo de evolución se tenga con la enfermedad, las posibilidades de obtener una RF con algún tratamiento son probablemente más difíciles de alcanzar y si esto sucede, la duración promedio de dicha RF podría ser más breve, lo cual puede estar en función de la severidad ó del tipo de PTI que se trate, no distinguido hasta ahora desafortunadamente.

En nuestro grupo de pacientes durante el último seguimiento (12 meses de seguimiento), doce (34%) se encontraban en RC y trece (37%) con RP (RF = 71%) y sólo diez (28%) cursaban con menos de 50,000/mm<sup>3</sup> plaquetas (NR); del total, 14 (40%) sólo estaban con vigilancia y 21 (60%) se encontraban recibiendo algun tratamiento.

Actualmente en la secuencia terapéutica de los pacientes con PTI se ha recomendado de primera instancia el uso de glucocorticoides como la prednisona por lo menos durante 4 a 6 semanas de haberse establecido el diagnóstico. La RC con esteroides ha fluctuado entre el 15 al 60%, pero una remisión sostenida es aún menos frecuente, observándose recaídas con la disminución ó el retiro de los esteroides, semejante a lo observado en el presente estudio. Se ha observado también que los corticosteroides aparentemente tienen más eficacia en pacientes con PTI con menos tiempo de evolución (menos de 6 meses), en comparación a los casos más crónicos (3, 24); sin embargo, se ha informado de respuesta tardía (incluso curación) en algunos pacientes con PTI crónica y refractaria que fueron tratados con prednisona en una forma tardía (3).

El danazol posee un efecto inmunomodulador con lo que las manifestaciones de autoinmunidad mejoran; además, altera la función de los receptores Fc de la IgG en las células mononucleares y por su efecto antigonadotrópico, resulta útil en mujeres con PTI activa y con menorragia. El danazol es bien tolerado durante tratamientos prolongados y puede hacer que disminuya la actividad purpúrica aunque no se obtengan tasas altas de remisión (2). La RC con danazol es baja (4%) pero la RP es mejor (50%). El uso de danazol en combinación con la prednisona se ha informado de utilidad con dosis de 2-5 mg/Kg/día y 5-10 mg/día respectivamente; de acuerdo con

nuestras observaciones de los pacientes aquí informados, los que usaron danazol sólo y en forma combinada con prednisona, en más del 80% se observó RF.

Hasta el momento de este informe, se habían sometido a esplenectomía a 19 pacientes con una RF en 15 (78%) (9 RC y 6 RP); de acuerdo con varios estudios, se llegan a obtener buenos resultados hasta en 2/3 partes de los pacientes (19,23), y por lo tanto se comprobó que sigue siendo el mejor tratamiento hasta el momento para la PTL. Como ya lo informamos anteriormente, el 33% de los pacientes que lograron RF con la esplenectomía, subsecuentemente presentaron recaída; otros estudios han reportado un 10 a 27% de recaídas postesplenectomía (22). Por otro lado, en aquellos pacientes que no han logrado respuesta a la esplenectomía, han tenido también dificultad para la respuesta a inmunosupresores siendo por lo tanto un grupo de enfermos muy severamente afectados (22). Según un panel de expertos (15), las recomendaciones para la esplenectomía asumiendo que el tratamiento primario con glucocorticoides no ha sido exitoso, sería en las siguientes situaciones hipotéticas: 1) pacientes con diagnóstico de por lo menos 6 semanas y con plaquetas menores a 10,000/mm<sup>3</sup>, aún sin la presencia de sangrados y 2) pacientes con el diagnóstico de PTI que hayan experimentado una respuesta transitoria ó incompleta al tratamiento primario y cursen con plaquetas menores a 30,000/mm<sup>3</sup> con ó sin sangrados. Así mismo, se ha recomendado para una esplenectomía electiva, la profilaxis con gammaglobulina intravenosa y glucocorticoides en pacientes con plaquetas menores a 20,000/mm<sup>3</sup> para reducir los riesgos de sangrados. Otro método de profilaxis para sangrados en pacientes que serán sometidos a esplenectomía es con la transfusión de plaquetas, pero se considera inapropiado cuando hay plaquetas mayores a 10,000/mm<sup>3</sup> (15).

Algunos pacientes sólo deben quedar en vigilancia esperando una recuperación de forma espontánea ya sea antes ó incluso después de haber recibido algún tratamiento sin éxito, pero esto dependerá del estado clínico y actividad diaria de cada paciente. La remisión espontánea en los adultos aunque se ha informado de tan sólo un 5% de los casos, es posible que esta cifra sea mayor, como ya se mencionó anteriormente.

Dentro de los efectos indeseables que se observaron por los diferentes tratamientos, los más frecuentes fueron por los glucocorticoides (68%), seguido por el danazol (43%); en cambio con la esplenectomía no se observaron complicaciones. Con otros tratamientos la frecuencia de efectos indeseables fué baja. El presente reporte muestra varios de los cambios epidemiológicos, clínicos y de laboratorio que son observados en los pacientes con PTI de nuestra población, así como la respuesta y evolución que presentaron con los diferentes tratamientos. El destino de los pacientes con PTI crónica y refractaria es incierto, un 5% puede morir debido a sangrados en el SNC , otro tanto puede tener recuperación espontánea y la gran mayoría de pacientes podrá continuar con trombocitopenia.

Un problema importante y hasta ahora todavía no resuelto es el tratamiento de pacientes en quienes la trombocitopenia grave ha persistido por diversos meses a pesar de la esplenectomía; a este respecto hay múltiples reportes de diferentes tratamientos, sin embargo han sido series de casos no controlados. Se ha sugerido una secuencia terapéutica para dichos casos empezando por una cuidadosa observación cuando el paciente no tenga síntomas de sangrados y mantenga plaquetas de 30,000 a 50,000/mm<sup>3</sup> ó mayores. El siguiente paso sería el empleo de prednisona a dosis bajas como 10 mg en días alternos, si es que el tratamiento con dicho agente se planea continuar por un largo período de tiempo (27), y para mantener plaquetas en cifras seguras por ejemplo arriba de 30,000/mm<sup>3</sup>. Los pacientes que no tuvieran respuesta a la prednisona ó que presentaran efectos colaterales por la misma, entonces se puede recomendar el uso de ciclofosfamida ó azatioprina como agentes únicos; con dichos agentes, una cuarta parte de casos han mantenido respuestas sostenidas al suspenderse el tratamiento con los mismos, otra tercera parte no han tenido respuesta y el resto presentan respuestas parciales ó transitorias (14). En algunos pacientes se podría investigar la presencia de bazos accesorios, y si el riesgo quirúrgico es aceptable, se puede llevar a cabo la remoción, pero los casos de respuesta completa son raros. Otros tratamientos como la vincristina y la vinblastina se han reportado con respuestas temporales y recurrencia de la trombocitopenia al suspenderse el tratamiento. Con el danazol ya

se mencionó que la RC es baja y mejor la RP pero raramente las plaquetas se mantienen de forma sostenida después del retiro de dicho agente. El uso de gamaglobulina en forma intermitente se ha reportado como efectiva en algunos pacientes, pero también las respuestas sostenidas son raras. El uso de anti D intravenoso o bien en forma de glóbulos rojos autólogos opsonizados, debido al bloqueo temporal que produce en los receptores Fc de los macrófagos, puede ser tan efectivo en algunos casos, como la gamaglobulina intravenosa, con la ventaja de su fácil administración y su costo como ya se ha mencionado. Otros estudios recientes han empleado agentes como la ciclofosfamida intravenosa a dosis altas (19)(25), ó quimioterapia para linfomas (11), ó para mieloma (dexametasona a dosis altas)(6, 19), señalando una baja toxicidad en parte por darse los medicamentos de una forma intermitente con dosis altas y combinados. El uso de estos tratamientos para enfermedades malignas y frecuentemente fatales, disminuye en parte el nivel de conocimientos acerca de la PTI, obligando a establecer un diagnóstico exacto y discutir con cada paciente los riesgos y beneficios de los diferentes tratamientos. Todo esto requiere un mejor entendimiento de la historia natural de la PTI y evaluar objetivamente las estrategias de tratamiento.

## CONCLUSIONES.

Semejante a la literatura en muchos aspectos, los pacientes con PTI informados en este trabajo, presentaron cambios clínicos, de laboratorio y terapéuticos ya conocidos; no obstante, se pudieron observar otro tanto que no frecuentemente son mencionados, tales como los antecedentes de abortos que fueron vistos casi en la tercera parte de nuestros pacientes y que no tuvieron relación con la propia PTL. Otros cambios fueron los pertenientes al ultrasonido abdominal, tales como la presencia de quistes ováricos y litiasis vesicular, los cuales pueden ser tomados en cuenta sobre todo en aquellos pacientes que en el futuro puedan requerir de esplenectomía y durante el mismo acto quirúrgico resolver las otras patologías si el caso así lo

se mencionó que la RC es baja y mejor la RP pero raramente las plaquetas se mantienen de forma sostenida después del retiro de dicho agente. El uso de gamaglobulina en forma intermitente se ha reportado como efectiva en algunos pacientes, pero también las respuestas sostenidas son raras. El uso de anti D intravenoso o bien en forma de glóbulos rojos autólogos opsonizados, debido al bloqueo temporal que produce en los receptores Fc de los macrófagos, puede ser tan efectivo en algunos casos, como la gamaglobulina intravenosa, con la ventaja de su fácil administración y su costo como ya se ha mencionado. Otros estudios recientes han empleado agentes como la ciclofosfamida intravenosa a dosis altas (19)(25), ó quimioterapia para linfomas (11), ó para mieloma (dexametasona a dosis altas)(6, 19), señalando una baja toxicidad en parte por darse los medicamentos de una forma intermitente con dosis altas y combinados. El uso de estos tratamientos para enfermedades malignas y frecuentemente fatales, disminuye en parte el nivel de conocimientos acerca de la PTI, obligando a establecer un diagnóstico exacto y discutir con cada paciente los riesgos y beneficios de los diferentes tratamientos. Todo esto requiere un mejor entendimiento de la historia natural de la PTI y evaluar objetivamente las estrategias de tratamiento.

#### CONCLUSIONES.

Semejante a la literatura en muchos aspectos, los pacientes con PTI informados en este trabajo, presentaron cambios clínicos, de laboratorio y terapéuticos ya conocidos; no obstante, se pudieron observar otro tanto que no frecuentemente son mencionados, tales como los antecedentes de abortos que fueron vistos casi en la tercera parte de nuestros pacientes y que no tuvieron relación con la propia PTL. Otros cambios fueron los pertenientes al ultrasonido abdominal, tales como la presencia de quistes ováricos y litiasis vesicular, los cuales pueden ser tomados en cuenta sobre todo en aquellos pacientes que en el futuro puedan requerir de esplenectomía y durante el mismo acto quirúrgico resolver las otras patologías si el caso así lo

amerita. En cuanto a las pruebas de serología viral, es claro que los pacientes que tengan antecedentes transfusionales contarán con el riesgo de la infección postransfusional y la realización de dichas pruebas a tales pacientes convendrá tenerse en consideración por la relación que guardan dichas infecciones virales con el desarrollo ó exacerbación de la trombocitopenia. En cuanto a los cambios observados en las hormonas tiroideas en nuestros pacientes fueron útiles para el diagnóstico de trastornos tiroideos no previamente sospechados y por lo mismo se podrá ofrecer tratamiento en los casos donde se demuestre alteración tiroidea.

Es sin duda posible, que a medida que se cuenten con más recursos tecnológicos en los pacientes con PTI, podrán ser detectados otros cambios asociados, que no precisamente sean los condicionantes de la trombocitopenia y que a su vez, ésto permita caracterizar mejor a estos pacientes. Por otra parte, los pacientes con PTI crónica y refractaria, siguen siendo hasta el momento un dilema en cuanto al tratamiento se refiere y por lo tanto es necesario un conocimiento más amplio de esta enfermedad para poderse obtener mejores resultados a este respecto.

**BIBLIOGRAFIA:**

1. Ahn Y., Harrington W. J., Mylvaganam R. "Slow infusion of vinca alkaloids in the treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura". *Ann. Intern. Med.* 1984;100:192-196.
2. Ambríz F.R., Chávez S.G., Pizzuto Ch. J., "Danazol en Púrpura Trombocitopénica Autoinmunitaria (PTA) refractaria. Nueva secuencia terapéutica". *Arch. Invest. Med. (Mex)*, 1985;16(3):295-304.
3. Ambríz F.R., Sinco A.A., Avilés M. A., "Púrpura Trombocitopénica Idiopática en 225 casos adultos. Utilidad de la prednisona tardía en la púrpura crónica". *Gac. Med. Mex.*, 1983;119(4):164-168.
4. Ambríz F.R., Muñoz R., Pizzuto J., " Low-dose Autologous In Vitro Opsonized Erythrocytes. Radioimmune Method and Autologous Opsonized Erythrocytes for Refractory Autoimmune Thrombocytopenic Purpura in Adults". *Arch. Intern. Med.* 1987;147:105-108.
5. Ambríz F. R., Martínez M. C., "Anti D en PTI". *Prog. Educ. AMEH*, 1996, pag:104-109.
6. Andersen J. C., "Response of resistant Idiopathic Thrombocytopenic Purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy". *N. Engl. J. Med.* 1994;330:1560-1564.
7. Bartholomew J. R., Salgia R., Bell W. R., "Control of bleeding in patients with immune and nonimmune thrombocytopenia with aminocaproic acid", *Arch. Intern. Med.* 1989;149:1959-1961.
8. Beardsley S. D., "Oral dexamethasone therapy for Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura: Home run or base hit?" *J. Pediatr.* 1997;130 (1):1-2.
9. Bithell T. C., "Trombocitopenia debida a destrucción plaquetaria inmunológica". En *Wintrobe. Hematología Clínica*, editado por G.Richard Lee y Thomas C. Bithell. Pag. 1158-1180. *Intermédica* 1994.
10. Borgna P. C., Rugolotto S., Nobili B., "A trial of high dose dexamethasone therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood". *J. Pediatr.* 1997;130:13-16.

11. Figueroa M., Gehlsen J., Hammond D., "Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura". *N. Engl. J. Med.*, 1993;328:1226-1229.
12. George J.N., "Platelet immunoglobulin G: Its significance for the evaluation of thrombocytopenia and for understanding the origin of alfa granule proteins". *Blood* 1990;76(5):859-870.
13. George J. N., El-Herake M., Aster R. H., "Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms", in *Williams-Hematology*. Edited by Beutler E., and Lichtman M. A., pag. 1315-1355. Mc Graw Hill 1995.
14. George J. N., El-Herake M. A., Raskob G. E., "Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura". *N. Engl. J. Med.*, 1994;331:1207-1211.
15. George J. N., Woolf S. H., Raskob G. E., "Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology". *Blood* 1996;88(1):3-40.
16. Holdsworth R. J., Irving A. D., Cuschieri A., "Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks". *Br. J. Surg.* 1991;78:1031-1038.
17. Karpatkin S., "The spleen and thrombocytopenia". *Clinics in Haematology* 1983;12(3):591-603.
18. Kühne T., Freedman J., Semple J. W., "Platelet and immune responses to oral cyclic dexamethasone therapy in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura". *J. Pediatr.* 1997;130:17-24.
19. Llamas P., Busto M.J., Diez J. L., "Eficacia de distintos tratamientos en el manejo de la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) del adulto". *Sangre* 1995;40(3):181-186.
20. Mc Millan R., "Immune Thrombocytopenia". *Clinics in Haematology* 1983;12(1):69-87.
21. Mc Millan R., "Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura". *Ann. Intern. Med.* 1997;126:307-314.

22. Picozzi V. J., Roeske W.R., Creger W. P., "Fate of therapy failures in adult idiopathic thrombocytopenic purpura". *Am. J. Med.* 1980;69:690-694.
23. Pizzuto J., Ambríz R. "Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American Group on Hemostasis and Thrombosis". *Blood* 1984;64:1179-1183.
24. Pizzuto Ch. J., "Púrpura trombocitopénica idiopática del adulto". *Rev. Invest. Clin.* 1995;47:39-49 Supl. 1.
25. Reiner A., Gernsheimer T., "Pulse Cyclophosphamide Therapy for Refractory Autoimmune Thrombocytopenic Purpura", *Blood* 1995;85(2):351-358.
26. Robb L. G., Tiedeman K., "Idiopathic Thrombocytopenic purpura: predictors of chronic disease". *Arch. Dis. Child.* 1990;65:502-506.
27. Rosse W. F., "Treatment of chronic immune thrombocytopenia". *Clinics in Haematology* 1983;12(1):267-284.
28. Ruiz-Argüelles G.J., Apreza-Molina M., Pérez-Romano B., "The Infusion of Anti-RhO(D) Oposonized Erythrocytes May Be Useful in the Treatment of Patients, Splenectomized or Not, With Chronic Refractory Autoimmune Thrombocytopenic Purpura- A Prospective Study". *Am. J. of Hematol.* 43:72-73 (1993).
29. Scaradavou A., Woo B., Woloski B. M. R., "Intravenous anti D, treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients". *Blood* 1997;89(8):2689-2700.
30. Schwartz R. S., "Treating chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. A new application of an old treatment". *N. Engl. J. Med.*, 1994;330:1609-1610.
31. Tamary H., Kaplinsky C., Levy L., "Chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: long term follow-up". *Acta Paediatr.* 1994;83:931-934.

**TABLA 1**  
**RESPUESTA A DIFERENTES TRATAMIENTOS, EN PACIENTES**  
**CON P.T.I. CRONICA Y REFRACTARIA**

AGENTES:	NUMERO DE PACIENTES:	REMISION COMPLETA (%)	REMISION PARCIAL (%)	SIN RESPUESTA (%)
AZATIOPRINA (1)	97	20	45	35
CICLOFOSFAMIDA (1)	69	28	29	37
ALC. DE LA VINCA (1)	100	16	33	51
DANAZOL (1)	46	4	50	46
IgG (1)	34	3	71	26
ANTI Rh D (1)	11	9	27	64
PLASMAFERESIS (1)	11	0	18	82
COLCHICINA (1)	12	0	25	75
VITAMINA C (1)	10	0	10	90
QUIMIOTERAPIA (1)	6	50	50	0
G.R. OPSONIZADOS CON ANTI Rh D (2)	16	31	24	
DEXAMETASONA (3)	10	80	20	
PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA (4)	20	65	20	15

**Fuentes:**

(1) George J.N., in Williams-Hematology, edited by Beutler E. and Lichtman M.A.; McGraw Hill 1995, pag.1315-1355.

(2) Ambríz R. "Low-Dose Autologous In Vitro Oponized Erythrocytes" Arch Intern Med 1987;147:105-108.

(3) Andersen J.C. "Response of Resistant Idiopathic Thrombocytopenic Purpura to Pulsed High-Dose Dexamethasone Therapy" N.Engl.J.Med. 1994;330:1560-4.

(4) Reiner A. "Pulse Cyclophosphamide Therapy for Refractory Autoimmune Thrombocytopenic Purpura" Blood 1995;85(2):351-358.

**TABLA 2**  
**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 35 PACIENTES CON P.T.I.**

<b>CARACTERÍSTICAS:</b>	<b>NUMERO DE CASOS:</b>
<b>SEXO: MUJERES / HOMBRES</b>	33 / 2
<b>EDAD PROMEDIO (AÑOS)</b>	37.3 (16-74)
<b>TIEMPO DE EVOLUCION (MESES)</b>	27.3 (2-156)
<b>ANTECEDENTE DE TRANSFUSION</b>	6
<b>HISTORIA DE ABORTOS</b>	10
<b>LITIASIS VESICULAR (US)</b>	6
<b>QUISTES OVARICOS (US)</b>	4
<b>ESTEATOSIS HEPATICA (US)</b>	3
<b>ESPLENOMEGALIA (US)</b>	2
<b>SITOS DE SANGRADO</b>	
<b>A) PIEL / ENCIAS</b>	34 / 14
<b>B) TRANSVAGINAL / NASAL</b>	14 / 9
<b>HIPOTIROIDISMO</b>	2

( US ): Ultrasonido

**TABLA 3**  
**CAMBIOS DE LABORATORIO EN 35 PACIENTES CON PTI**

<b>CAMBIOS DE LABORATORIO:</b>	<b>NUMERO DE CASOS:</b>
<b>PROMEDIO DE PLAQUETAS AL DIAGNOSTICO (X10<sup>9</sup>/L):</b>	24,4 (1-142)
<b>VOLUMEN PLAQUETARIO ELEVADO:</b>	16
<b>ANEMIA:</b>	8
<b>INMUNOGLOBULINAS:</b>	
<b>ELEVADAS / DISMINUIDAS</b>	7 / 4
<b>COMPLEMENTO:</b>	
<b>ELEVADO / DISMINUIDO</b>	2 / 15
<b>COOMBS DIRECTO POSITIVO</b>	2
<b>PROBABLE INHIBIDOR DE FACTORES DE LA COAGULACIÓN:</b>	3
<b>SEROLOGÍA POSITIVA:</b>	
<b>HEPATITIS B</b>	3
<b>HEPATITIS C</b>	1
<b>HERPES SIMPLE</b>	1
<b>ANTICUERPOS VS PLAQUETAS:</b>	2 / 11

**TABLA 4**  
**CAMBIOS OBSERVADOS EN LA MEDULA OSEA DE 35**  
**PACIENTES CON PTI**

<b>HALLAZGOS:</b>	<b>FRECUENCIA (%):</b>
<b>MEGACARIOCITOS AUMENTADOS DE TAMAÑO Y NÚMERO</b>	26 (74.2)
<b>HIPERPLASIA NORMOBLÁSTICA</b>	18 (51.4)
<b>EOSINOFILIA</b>	15 (42.8)
<b>CAMBIOS MEGALOBLÁSTICOS</b>	8 (22.8)
<b>MEGACARIOCITOS AUMENTADOS CON TAMAÑO DISMINUIDO</b>	7 (20)
<b>MEGACARIOCITOS CON TAMAÑO Y NÚMERO NORMAL</b>	4 (11.4)
<b>HEMOFAGOCITOSIS</b>	3 (8.5)
<b>CELULARIDAD NORMAL</b>	34 (97.1)
<b>CELULARIDAD DISMINUIDA</b>	1 (2.8)
<b>BIOPSIA DE HUESO CON FIBROSIS</b>	3 (8.5)

**TABLA 5**  
**RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL DE 35 PACIENTES CON**  
**PTI**

TRATAMIENTO	No.DE PACIENTES	R.F.(%)	R.C.(%)	R.P.(%)	N.R.(%)
ESTEROIDES	33	65.6	34.2	31.4	28.5
ESTEROIDES + DANAZOL	2	5.7	0	5.7	0
<b>TOTAL</b>	<b>35</b>	<b>71.3*</b>	<b>34.2</b>	<b>37.1</b>	<b>28.5</b>

R.F= RESPUESTA FAVORABLE (RC + RP).

R.P= RESPUESTA PARCIAL

RC = RESPUESTA COMPLETA

NR = NO RESPUESTA

\* LA DURACION PROMEDIO FUE DE 8.4 MESES

**ESTA TESIS NO DEBE**  
**SALIR DE LA BIBLIOTECA**

**TABLA 6**  
**RESPUESTA DE PACIENTES CON PTI \* A LA SEGUNDA LINEA**  
**DE TRATAMIENTO**

TRATAMIENTOS	No. DE PACIENTES	R.F.(%)	R.C.(%)	R.P.(%)	N.R.(%)
ESPLENECTOMIA	7	21.3	14.2	7.1	3.5
PDN	5	14.2	3.5	10.7	3.5
PDN+DAN	4	14.2	7.1	7.1	0
DAN	2	3.5	0	3.5	3.5
HDC+VCR	2	0	0	0	7.1
DAN+AZA	2	0	0	0	7.1
VIGILANCIA	2	7.1	0	7.1	0
PDN+ANTI Rh (D)	1	0	0	0	3.5
DAN+DXM	1	3.5	0	3.5	0
MPD	1	0	0	0	3.5
PDN+VCR	1	0	0	0	3.5
<b>TOTAL:</b>	<b>28</b>	<b>64.2 **</b>	<b>25.0</b>	<b>39.2</b>	<b>35.7</b>

RF= RESPUESTA FAVORABLE (RC + RP)

RC= RESPUESTA COMPLETA

RP= RESPUESTA PARCIAL

NR= NO RESPUESTA

\* INCLUYE A PACIENTES EN PRIMERA RECAIDA Y SIN RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL.

\*\* LA DURACION PROMEDIO FUE DE 4.5 MESES

PDN=PREDNISONA, DAN=DANAZOL, MPD=METILPREDNISOLONA, HDC=HIDROCORTISONA  
VCR=VINCRISTINA, AZA=AZATIOPRINA, DXM=DEXAMETASONA.

**TABLA 7**  
**RESPUESTA DE PACIENTES CON PTI\* A LA TERCERA LINEA**  
**DE TRATAMIENTO**

TRATAMIENTOS	No.DE PACIENTES	R.F. (%)	R.C. (%)	R.P. (%)	N.R. (%)
PDN + DAN	6	15	10	5	15
ESPLENECTOMIA	4	10	5	5	10
CFA	3	0	0	0	15
PDN	2	0	0	0	10
DAN	2	10	0	10	0
DXM	1	0	0	0	5
PDN + DAN + AZA	1	0	0	0	5
VIGILANCIA	1	0	0	0	5
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>35 **</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>65</b>

RF= RESPUESTA FAVORABLE (RC + RP)

RC= RESPUESTA COMPLETA

RP RESPUESTA PARCIAL

NR= NO RESPUESTA

\* INCLUYE A PACIENTES CON PRIMERA Y SEGUNDA RECAIDAS, ASI COMO A REFRACTARIOS A LOS TRATAMIENTOS PREVIOS.

\*\* LA DURACION PROMEDIO FUE DE 6 MESES.

PDN=PREDNISONA, DAN=DANAZOL, CFA=CICLOFOSFAMIDA, DXM=DEXAMETASONA, AZA=AZATIOPRINA.

**TABLA 8**  
**RESPUESTA DE PACIENTES CON PTI A LAS DIFERENTES**  
**LINEAS DE TRATAMIENTO**

LINEA DE TRATAMIENTO:	RF (%)	RC (%)	RP (%)	NR (%)	DURACION DE RF *
PRIMERA	71.3	34.2	37.1	28.5	8.4
SEGUNDA	64.2	25.0	39.2	35.7	4.5
TERCERA	35.0	15.0	20.0	65.0	6.0

RF= RESPUESTA FAVORABLE (RC + RP)

RP= RESPUESTA PARCIAL

\* DURACION EN MESES

RC= RESPUESTA COMPLETA

NR= NO RESPUESTA

**TABLA 9**  
**PACIENTES CON PTI QUE FUERON SOMETIDOS A**  
**ESPLENECTOMIA**

No. DE CASO	TRANSFUSION DE PLAQUETAS DURANTE LA QX	NUMERO DE PLAQUETAS ANTES Y DESPUES DE LA QX. (X10 <sup>9</sup> /L)	RESPUESTA	OBSERVACIONES
1	SI	5 / 33	N	
4	SI	12 / 90	P	
4	SI	103 / 136	P	RESECCION DE BAZO ACCESORIO
5	?	? / 50	P	
12	SI	77 / 106	P	
13	SI	8 / 38	N	BAZOS ACCESORIOS
14	SI	11 / 264	C	
15	NO	466 / 517	C	COLECISTECTOMIA
16	NO	14 / 236	C	
17	?	? / 50	N	
20	SI	50 / 153	C	
21	NO	162 / 66	P	
23	NO	207 / 319	C	
27	NO	67 / 202	C	
28	SI	136 / 387	C	
31	SI	5 / 155	C	
33	NO	60 / 250	C	BAZOS ACCESORIOS
34	SI	4 / 90	P	BAZOS ACCESORIOS Y COLECISTECTOMIA IGUAL QUE EL CASO
35	SI	5 / 7	N	34

QX= CIRUGIA

C= COMPLETA

P= PARCIAL

N= NO RESPUESTA

**TABLA 10**  
**COMPLICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DEL**  
**TRATAMIENTO EN PACIENTES CON PTI**

TRATAMIENTO:	No. DE PACIENTES TRATADOS	PACIENTES CON COMP. Y E.A. (%)	MANIFESTACIONES PRINCIPALES:
ESTEROIDES	35	68.5	VER TABLA 11
DANAZOL	23	43.4	CAMBIOS EN LAS P.F.H.
ESPLENECTOMIA	19	0	NINGUNA
AZATIOPRINA	6	50.0	LEUCOPENIA Y
GAMAGLOBULINA	2	50.0	CAMBIOS EN P.F.H.
PLASMAFERESIS	1	100.0	SOBRECARGA HIDRICA
			HIPOTENSION Y FLEBITIS

COMP. = COMPLICACIONES, E.A. = EFECTOS ADVERSOS  
P.F.H. = PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO

**TABLA 11**  
**FRECUENCIA DE EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON PTI**  
**QUE RECIBIERON ESTEROIDES**

EFECTOS ADVERSOS	FRECUENCIA (%)
HIPERGLUCEMIA	11 (26.1)
HIPOCALEMIA	8 (19)
ASPECTO CUSHINOIDE	6 (14.2)
HIPERTENSION ARTERIAL	4 (9.5)
ACNE	3 (7.1)
GLUCOSURIA	2 (4.7)
CAMBIOS EN PFH	2 (4.7)
NERVIOSISMO	2 (4.7)
MIOPATIA	1 (2.3)
RETRASO MENSTRUAL	1 (2.3)
EDEMA	1 (2.3)
AUMENTO DE APETITO	1 (2.3)

PFH: Pruebas de función hepática.

**TABLA 12**  
**TRATAMIENTO Y EVOLUCION DE 35 PACIENTES CON PTI**  
**A LOS 12 MESES DE SEGUIMIENTO**

TRATAMIENTO	No. DE CASOS	R.F. (%)	R.C. (%)	R.P. (%)	N.R. (%)
ESTEROIDES	9	14.2	2.8	11.4	11.4
ESTEROIDES COMBINADOS	7	8.5	5.7	2.8	11.4
DANAZOL	4	8.5	2.8	5.7	2.8
OTROS	1	2.8	0	2.8	0
VIGILANCIA	14	37.0	22.8	14.2	2.8
<b>TOTAL</b>	<b>35</b>	<b>71.0</b>	<b>34.1</b>	<b>36.9</b>	<b>28.4</b>

RF= RESPUESTA FAVORABLE (RC + RP)  
 RP= RESPUESTA PARCIAL

RC= RESPUESTA COMPLETA  
 NR= NO RESPUESTA