



18  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

MANEJO TERAPEUTICO DEL PACIENTE CON  
PURPURA TROMBOCITOPENICA

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

**P R E S E N T A :**

**MARIA CARMINA DURAN BOTELLO**

ASESORAS: M en FC MA. EUGENIA POSADA GALARZA  
M en FC CECILIA HERNANDEZ BARBA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

2000

279601



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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

UNIVERSIDAD NACIONAL  
 AVENIDA DE  
 MEXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

J. M. A. N.  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
 P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
 Jefe del Departamento de Exámenes  
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Manejo Terapéutico del Paciente con Púrpura Trombocitopénica.

que presenta la pasante: María Carmina Durán Botello  
 con número de cuenta: 8154591-5 para obtener el TITULO de:  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

A T E N T A M E N T E.  
 "POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx, a 8 de Marzo de l 2000.

- |                  |  |  |
|------------------|--|--|
| PRESIDENTE       | <u>M.F.C. Ma. Eugenia Posada Galarza</u> |  |
| VOCAL            | <u>M.C. Francisco López Mejía</u>        |  |
| SECRETARIO       | <u>Q.F.B. Lidia Rangel Trujano</u>       |  |
| PRIMER SUPLENTE  | <u>M.F.C. Ricardo Oropeza Cornejo</u>    |  |
| SEGUNDO SUPLENTE | <u>M.F.C. Beatriz Maya Monroy</u>        |  |

Gracias a Dios por haberme permitido terminar esta tesis.

La dedico con cariño a mi Mamá Dolores Botello Fajardo.

A mi Papá José Durán Alanis en recuerdo a su memoria.

A mis hermanos:

Guadalupe, María Luisa, Andrés, Roque, Ma. De la Paz, Ana,  
José, Luis, Irene.

A mis sobrinos.

Agradezco en especial a mi hermano Luis y su esposa Lety por su ayuda en el trabajo con la computadora.

Agradezco a la Maestra Ceci por asesorarme en el principio del trabajo y a la Maestra Marú para terminarlo.

A los Profesores M en F. C. Ma. Eugenia Posada Galarza, M. en C. Francisco López Mejía, Q.F.B. Lidia Rangel Trujano, M. en F. C. Ricardo Oropeza Cornejo, M. en F. C. Beatriz Maya Monroy. Por colaborar en la revisión de la tesis.

A la Maestra Ana María Velázquez Sánchez

A la Maestra Elizabeth Toriz García

## INDICE

	Página
Glosario .....	I
Índice de tablas .....	IV
Índice de figuras .....	V
Índice de esquemas .....	VI
1 Introducción .....	1
2 Objetivos .....	2
3 Generalidades .....	3
3.1 Clasificación de las deficiencias de plaquetas .....	17
3.2 Definición de la púrpura trombocitopénica inmunológica .....	25
3.3 Fisiopatología .....	26
3.4 Manifestaciones clínicas; Signos y síntomas .....	29
3.5 Diagnóstico de la enfermedad .....	29
3.5.1 Pruebas de laboratorio .....	29
3.5.1.1 Cuenta de plaquetas .....	30
3.5.1.2 Tiempo de sangrado .....	31
3.5.1.3 Tiempo de coagulación .....	31
3.5.1.4 Retracción del coágulo .....	32
3.5.1.5 Prueba del torniquete .....	32
4 Manejo terapéutico del paciente con Púrpura Trombocitopénica Inmunológica .....	33
4.1 Tratamiento farmacológico. ....	33
4.1.1 Corticosteroides(Farmacocinética, Farmacodinamia, mecanismo de acción, Reacciones adversas, interacciones farmacológicas)-----	35
4.1.2 Danazol (Danocrine), (Farmacocinética, Farmacodinamia, mecanismo de acción, Reacciones adversas, interacciones farmacológicas) .....	40
4.1.3 Colchicina (Farmacocinética, Farmacodinamia, mecanismo de acción, Reacciones adversas, interacciones farmacológicas) .....	43
4.1.4 Vincristina(Alcaloide de la Vinca (Farmacocinética, farmacodinamia, mecanismo de acción, Reacciones adversas, interacciones farmacológicas ) .....	44

4 1.5 Cyclofosfamida(agente de quimioterapia, inmunosupresor) (Farmacocinética, Farmacodinamia, mecanismo de acción, Reacciones adversas, interacciones farmacológicas) -----	46
4 1.6 Vitamina C (Acido ascórbico),(Farmacocinética, Farmacodinamia, mecanismo de acción, Reacciones adversas, interacciones armacológicas) -----	49
5 Tratamiento no farmacológico -----	53
5.1 Inmunoglobulina Intravenosa -----	53
5.1.2 Transfusión de concentrados plaquetarios -----	54
5 2 Esplenectomía -----	55
5.3 Tratamiento Psicológico y dieta -----	63
6 Análisis -----	67
7 Conclusiones -----	69
8 Bibliografía -----	70

## GLOSARIO

**ADP.** Difosfato de adenosina: Cuando el ATP se hidroliza el grupo fosforilo terminal es removido y se forma ADP. (44)

**ATP.** Trifosfato de adenosina

**El ATP y el ADP** participan en casi todas las transferencias de grupo fosforilo, el ATP sirve como un portador general de energía en la célula; es decir, es el "circulante" de la energía para muchas actividades en las células. (44)

**Alopecia.** Caída de cabello. (35)

**Anemia.** Es la disminución de la masa eritrocitaria y en consecuencia, disminución de la hemoglobina. (32)

**Anticuerpo.** Proteína producida como resultado de la introducción de un antígeno, la cual tiene la propiedad de combinarse con el antígeno que estimuló su producción. (43)

**Antígeno.** Sustancia que puede inducir una respuesta inmunitaria detectable. (43)

**Atelectasias.** Falta de expansión o de dilatación de un pulmón o de parte de él por compresión, colapso pulmonar por presión anormal externa. (35)

**Cistitis** Inflamación de la vejiga. (35)

**Coagulación.** Es un proceso por el que ocurre la formación del tapón hemostático o coágulo sanguíneo que es la barrera que detiene la salida de sangre por un vaso sanguíneo lesionado. (32)

**Colágeno:** Es el tejido conectivo que se encuentra entre las células del endotelio y es producido por ellas mismas (32)

**Diátesis hemorrágica.** Predisposición a una hemostasia anormal. (35)

**Disuria.** Dificultad y dolor al orinar.

**Endotelio;** Es una capa de células aplanadas que revisten la pared interior del vaso sanguíneo estas células forman una capa continua que separa la sangre de los tejidos subyacentes. (32)

**Epistaxis.** Hemorragia por las fosas nasales. (35)

**Equimosis.** Pequeña mancha hemorrágica, en la piel o en una mucosa más grande que una petequia. (35)

**Esplenectomía.** Es un procedimiento quirúrgico por el que se quita el bazo. (35)

**Fagocitosis.** Es un mecanismo esencial de defensa del huésped, tanto en tejidos normales como en la respuesta inflamatoria, las partículas, incluyendo microorganismos y algunos complejos moleculares solubles que circulan en sangre y linfa o se encuentran en los tejidos son "engullidas" por los macrófagos en el proceso de fagocitosis. (43)

**Gammapatia, Gammaglobulinopatias.** Proliferación anormal de células linfoides que elaboran inmunoglobulinas, incluye el mieloma múltiple, macroglobulinemia, la enfermedad de Hodgkin y la leucemia linfoide. (35)

**Gastrorragias.** Hemorragia por algún órgano del aparato digestivo. (35)

**Gingivorragias.** Hemorragia por las encías. (35)

**Hemaféresis.** Cualquier método de extracción de sangre, en que una parte es separada y retenida y el resto es retransfundida al donador. (35)

**Hemangioma.** Tumor benigno formado por vasos sanguíneos neoformados. (35)

**Hematoma.** Masa localizada de sangre, por lo general coagulada, en un órgano, espacio o tejido. (35)

**Hematuria.** Presencia de sangre en la orina.

**Hemoptisis.** Expectoración de sangre. (35)

**Hemorragia.** Salida o derrame de sangre de los vasos sanguíneos. (35)

**Hemostasia.** Es el conjunto de fenómenos que combaten y detienen el sangrado por un vaso sanguíneo lesionado. (2)

**Hepatopatias crónicas.** Daño en hígado persistente.

**Insuficiencia renal.** El riñón no tiene funcionalidad ó funciona hasta un 10 % de su capacidad.

**Leucopenia.** Número de leucocitos bajo lo normal.

**Macrófago.** Célula mononuclear fagocítica derivada de los monocitos de la médula ósea que se encuentra en los tejidos y en el sitio de inflamación. Los macrófagos tienen funciones accesorias en la inmunidad celular. (43)

**Macroglobulinemia.** Aumento de las macroglobulinas en la sangre, proliferación neoplásica de los linfocitos B. (35)

**Metrorragia.** Hemorragia anormal del útero. (35)

**Mieloproliferativo.** Caracterizado por la proliferación medular y extramedular de los constituyentes de la médula ósea. (35)

**Monocito.** Célula sanguínea fagocítica circulante que origina a los macrófagos tisulares. (43)

**Neoplásica.** Formación de un tejido nuevo de desarrollo incontrolable y progresivo, puede ser benigna o maligna. (35)

**Panhemocitopenia.** Disminución de todas las células sanguíneas y de hemoglobina. ( 48)

**Poliuria.** Producción y excreción excesivas de orina.

**Trombastenia.** Disminución de la adhesividad y agregación plaquetarias (48)

**Trombocitopatías.** Alguna deficiencia de las plaquetas, cualitativa o cuantitativa. (35)

**Trombocitemias.** Aumento en el Número de plaquetas (Persistente) (35)

**Trombocitopenia.** Es la deficiencia cuantitativa de plaquetas. (2)

**Trombocitosis.** Aumento en el número de plaquetas (Transitorio). (35)

**Trombosis.** Es un estado anormal que se produce al ocurrir un traumatismo en la superficie interna de los vasos sanguíneos, el coágulo se forma en la superficie dañada. (32)

## INDICE DE TABLAS

	Página
1. – Factores de la coagulación de la sangre-----	6
2 - Funciones plaquetarias-----	14
3. – Resumen del tratamiento farmacológico-----	52
4 – Definición de la secuencia terapéutica actual-----	62

## INDICE DE FIGURAS

	Página
1. – Tríada de la hemostasia-----	4
2. – <i>Ultraestructura de la plaqueta</i> -----	11
3. – Megacariocitos en médula ósea-----	12
4 – Plaqueta vista al microscopio electrónico-----	13
5 – Monocito-----	25

## INDICE DE ESQUEMAS

	Página
1. – La cascada de la coagulación-----	7
2. _ Factores de la coagulación-----	8
3. – Mecanismo de acción de corticosteroides-----	37
4. – Vías para la síntesis del Tromboxano A2-----	66

## 1 INTRODUCCIÓN

El ser humano puede presentar diversas alteraciones en sus plaquetas que pueden ser clasificadas como:

Alteraciones cualitativas y alteraciones cuantitativas, ambas pueden ser congénitas y adquiridas, apareciendo con mucho mayor frecuencia las alteraciones cuantitativas y de estas la mayoría corresponden a una disminución en el número de plaquetas por diferentes mecanismos.

De acuerdo con varios autores se acepta que la frecuencia de trombocitopenia neonatal, por isoimmunización es del orden de 1 en cada 3000 a 5000 nacimientos, ésta cifra que resulta engañosa porque probablemente las manifestaciones de la trombocitopenia son de muy poca severidad clínica de hecho habitualmente son de muy corta duración. ( 5 )

La cantidad de personas con púrpura trombocitopénica inmunológica (P.T.I). en México es baja y se presenta tanto en niños como en adultos con una frecuencia de 1 persona afectada por P.T.I. en cada 1000 habitantes en la población mexicana.

Es importante que el equipo de salud como son: médicos, enfermeras, y farmacéuticos cuenten con información actualizada y de interés por esto el presente trabajo tiene como finalidad realizar una revisión bibliográfica actualizada en la terapia para P.T.I. así como establecer la responsabilidad clínica del farmacéutico en la optimización racional de los medicamentos y advertir al equipo de salud sobre los riesgos de reacciones adversas, interacciones y demás parámetros farmacológicos causados por los medicamentos, que pueden complicar el estado físico de los pacientes, logrando con esto un adecuado e individualizado manejo terapéutico de este tipo de pacientes.

## **2 OBJETIVOS:**

### **Objetivo general**

Realizar una revisión bibliográfica actualizada de la terapia para púrpura trombocitopénica inmunológica (P.T.I.) utilizando libros y artículos recientes para proporcionar al equipo de salud información para un manejo terapéutico adecuado e individualizado.

### **Objetivos particulares:**

Analizar los esquemas terapéuticos planteados para el tratamiento de P.T.I. por medio del índice CRUEB en el que se evalúa el costo, respuesta, utilidad, ética y bioseguridad de los tratamientos.

Establecer la responsabilidad clínica del Farmacéutico en la optimización de la terapia en P.T.I.

### 3. GENERALIDADES

Hemostasia es el nombre que se aplica al conjunto de fenómenos que combaten y detienen el sangrado por un vaso sanguíneo lesionado.

Este proceso no es sencillo y debe considerarse como una progresión o cadena de modificaciones físicas y bioquímicas que normalmente son desencadenadas por la lesión de los tejidos y vasos sanguíneos y termina por la transformación de la sangre líquida en un trombo o coágulo sólido que tapa con gran eficacia los vasos rotos. ( 2 )

Concepto moderno de la coagulación de la sangre:

Fase 1: Aparición de la actividad tromboplastínica ("extrínseca e intrínseca")

Fase 2. Transformación de la protrombina en trombina por la "Tromboplastina " en presencia de calcio.

Fase 3: Transformación del fibrinógeno en fibrina por la trombina.

Los factores de la coagulación existen en forma inactiva y pueden transformarse en variedad activa por estimulación.

Esta cascada de fenómenos enzimáticos podría permitir la modificación de una cantidad considerable de substancia por amplificación de la activación inicial por contacto superficial, hasta el producto final, la fibrina:

La trombina, una enzima proteolítica, es pues el factor clave en el proceso que se inicia en la fase anterior a la agregación plaquetaria, comienza la formación de la fibrina e incluso, como después veremos, activa la fibrinasa (*factor XIII*), enzima que actuando dentro de la molécula de fibrina ya formada, consigue una estructura más resistente. (2)

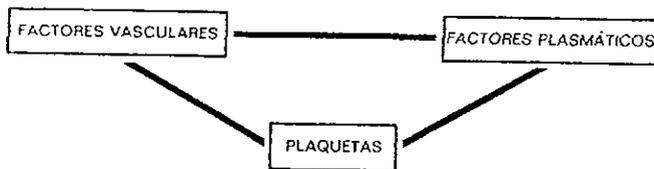
La hemostasia natural tiende a conseguir la formación de un coágulo resistente que cierre la solución de continuidad y detenga la salida de la sangre. La hemostasia efectiva depende de unas complejas interacciones entre:

- pared vascular
- plaquetas
- proteínas plasmáticas implicadas en la coagulación (factores plasmáticos) (48)

Ante una lesión vascular, se producen sucesivamente tres fases:

- a. Fase vascular
- b. Fase plasmática de la coagulación
- c. Fase plaquetaria

A esto se añade un complejo sistema de inhibidores fisiológicos y mecanismos de control que permiten delimitar cualquier activación excesiva o inadecuada del proceso hemostático. (8)



**Figura 1: Tríada de la hemostasia**

Si bien esta distinción sirve a los propósitos de la comprensión y exposición didáctica, todo el proceso debe ser considerado como una serie de secuencias íntimamente relacionadas e integradas, constituyendo la tríada de la hemostasia (figura 1). (48)

### Fase vascular

Una vez que se produce la solución de continuidad en la pared de un vaso, se inicia rápidamente (en décimas de segundo) una respuesta vasoconstrictora, debida en parte a reflejos nerviosos locales (axónicos) y espinales, y también a la acción de ciertas aminas vasoactivas liberadas por la acción traumática, entre ellas la serotonina. (48)

Esta respuesta vasoconstrictora cumple dos finalidades en la hemostasia: Por una parte disminuye la pérdida de sangre, gracias al cierre del vaso lesionado y por otra, inicia la fase plaquetaria facilitando la adhesión de las plaquetas. En esta acción facilitadora influye, probablemente, una alteración en la carga eléctrica del colágeno (haciéndola positiva) y también la exposición de las fibras colágenas de la pared vascular lesionada, sin su endotelio. (48)

Las conexiones entre la fase vascular y la plaquetaria se acentúan si recordamos que las plaquetas poseen también una función protectora del endotelio, por medio de su incorporación al citoplasma de las células endoteliales, las plaquetas preservan la continuidad o integridad de los vasos sanguíneos rellenando los pequeños agujeros que se forman, cuando las células endoteliales se separan; precisamente en los estados trombopénicos se suelen presentar lesiones endoteliales. Existe una unidad funcional endotelioplaquetaria que relaciona íntimamente las dos primeras fases de la hemostasia. (32)

Por otro lado, la síntesis de la sustancia intercelular del endotelio (colágeno), precisa de la vitamina C, lo que explica las manifestaciones purpúricas del escorbuto. (48)

### **Fase plasmática de la coagulación**

En este estadio del proceso de la hemostasia se distinguen, a su vez, dos periodos: primero, la formación del coágulo y después su lisis. El resultado es que una proteína soluble en el plasma, el fibrinógeno, se convierte en una proteína insoluble, la fibrina. Esta reacción es catabolizada por una enzima, la trombina. Esta no está presente en el plasma o la sangre circulante, pero sí su precursor inerte, la protrombina. (48)

La hipótesis de "cascada" introdujo el concepto de que los factores de coagulación existirían de una forma "inactiva" o procoagulante, y de una forma "activa". La forma activa de un factor activaría específicamente el siguiente de una forma secuencial, dando lugar a la llamada "cascada". El proceso de activación para la mayoría de los factores se lleva a cabo por la "división" de una pequeña parte de la forma inactiva. (48)

La mayoría de los factores activados son serina-proteasas, las cuales son una familia de enzimas proteolíticas con una serina en su centro activo. Los factores serina-proteasa tienen un alto grado de especificidad en el sustrato. (48)

Son excepciones el factor V, el factor VIII y el fibrinógeno.

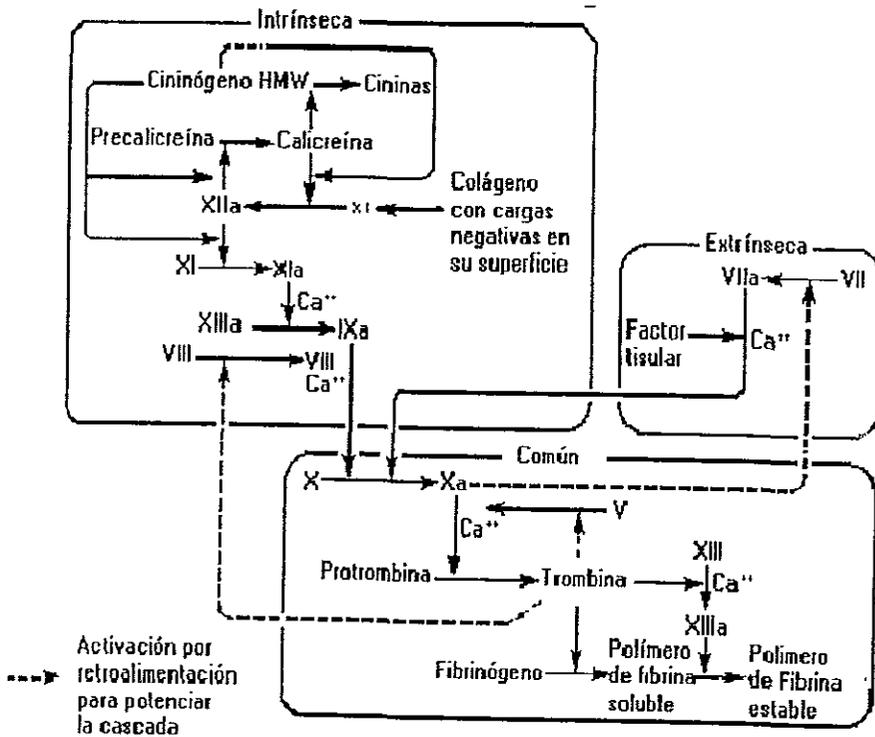
Secuencias de la coagulación plasmática; en él se distinguen tres estadios:

- En el primero se alcanza la formación de la tromboquinasa o tromboplastina.
- En el segundo la formación de la trombina.
- En el tercero la transformación del fibrinógeno en fibrina. (48)

No.	Nombre habitual	Sinónimo
I	Fibrinógeno	
II	Protrombina	
III	Tromboplastina	
IV	Calcio	
V	Proacelerina	Factor lábil, globulina AC
VI	Desechado (Factor V Activado)	
VII	Proconvertina	Factor estable SPCA
VIII	Factor antihemofílico	Globulina antihemofílico
IX	Componente de Tromboplastina del plasma (PTC)	Factor <i>christmas</i> , factor antihemofílico B
X	Factor Stuart	Factor Prower
XI	Antecedentes de Tromboplastina del plasma (PTA)	Factor antihemofílico C
XII	Factor Hageman	Factor de vidrio de contacto
XIII	Fibrinasa	Factor estabilizador del coágulo o de la fibrina
Precalicroína	Factor de Fletcher	
Cinínogeno de peso molecular elevado	Factor de Fitzgerald, Factor de Flaujeac	

Tabla 1 Factores de la coagulación de la sangre (2), (32)

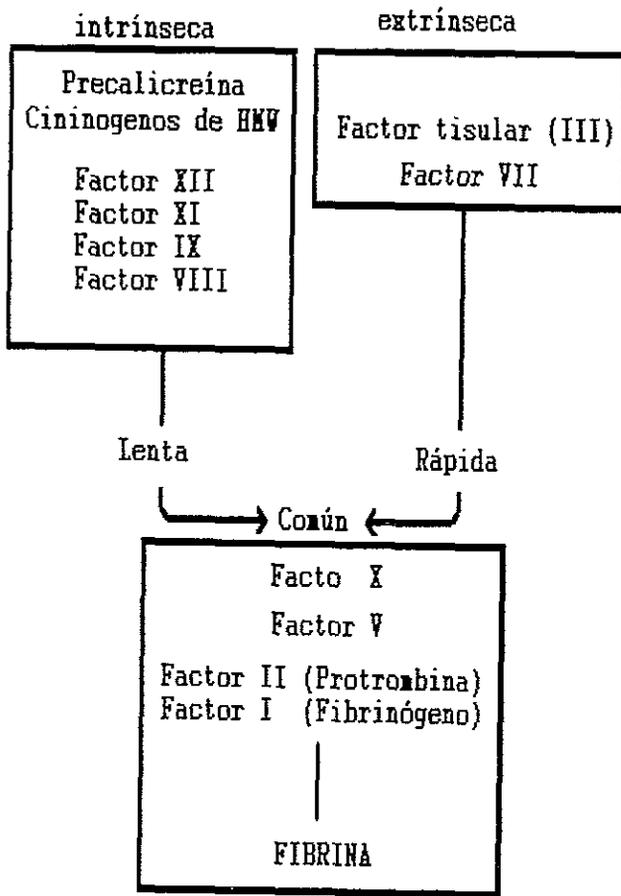
En la tabla 1 se expone la terminología moderna comparada con las denominaciones clásicas de los términos de los procesos de coagulación



Esquema 1

## La cascada de la coagulación

La cascada de la coagulación se desarrolla por tres vías: intrínseca, extrínseca, y común. La vía intrínseca se activa fisiológicamente por fijación del factor VIIa a la colágena. El sistema Extrínseco se inicia por la liberación de tromboplastina tisular en la sangre. Este diagrama simplificado muestra solo las reacciones fisiológicas principales.



Esguema 2  
Factores de la coagulación en las vías  
intrínseca, extrínseca y común.

### **Las plaquetas y los factores de las plaquetas.**

Las plaquetas: son pequeñas células no nucleadas, producidas en médula ósea, permanecen en circulación durante aproximadamente 9 a 11 días antes de ser eliminadas por el sistema mononuclear fagocítico.

Las plaquetas desempeñan un papel de gran importancia en la hemostasia y la coagulación de la sangre, sobre todo en el taponamiento de la solución de continuidad de las paredes vasculares y en el mecanismo intrínseco de producción de tromboplastina utilizando sus propiedades tanto químicas como físicas. (2)

#### **Valores normales de las plaquetas:**

De 150000 a 500000 por  $\text{mm}^3$

Las cifras medias

De 200000 a 300000 por  $\text{mm}^3$ .

Las plaquetas no inician la coagulación en el sistema intrínseco, ni en el extrínseco. En el sistema extrínseco la coagulación se inicia por las sustancias tromboplastínicas tisulares, activadas por el factor VII del plasma.

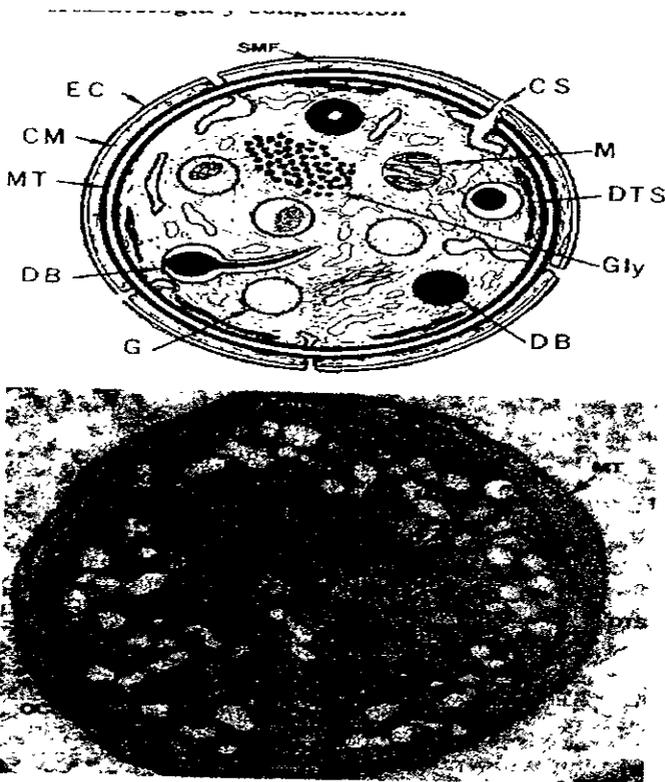
La tromboplastina así producida puede en caso de traumatismo y hemorragia activar el sistema intrínseco a través de la liberación de una pequeña cantidad de trombina que actúa sobre las plaquetas y provoca en ellas modificaciones cuyo resultado es la liberación de sustancias tromboplastínicas de las plaquetas. (2)

Las plaquetas proporcionan el tapón hemostático inicial en los sitios de lesión vascular. Cuando se lesiona un vaso sanguíneo, las plaquetas se acumulan. La lesión de los tejidos y de los glóbulos rojos significa liberación de difosfato de adenosina (ADP) que es la sustancia responsable de esta acumulación; quizá desempeñe un papel menor la trombina. (2)

El fenómeno requiere la presencia de calcio y un cofactor proteico después de la acumulación de plaquetas intactas sin modificar se une todo el material, formando una masa amorfa, y el fenómeno recibe el nombre de metamorfosis viscosa. También se encuentra en las plaquetas una proteína de retracción del coágulo, que obtiene energía del ciclo de la glucólisis en la plaqueta. (2)

Cuando las plaquetas se desintegran, liberan numerosos factores adicionales, muchos de los cuales los habían absorbido del plasma: VII, V y I y una sustancia parecida al factor X que acelera la transformación de protrombina en trombina por efecto de la Tromboplastina extrínseca. (2)

Las plaquetas liberan también un factor estabilizador de la fibrina y otro que neutraliza la heparina. Las plaquetas contienen una sustancia fibrinoplástica que promueve la polimerización de la fibrina. (2)



### Figura 2 Ultraestructura de la plaqueta

Figura. 2 Ultraestructura de la plaqueta. El diagrama resume los aspectos ultraestructurales observados en secciones finas de plaquetas discoide cortadas según el plano ecuatorial. Los componentes de la zona periférica son la cubierta externa (EC), la unidad de membrana trilaminar (CM) y el área submembranosa. La cual contiene los filamentos especializados (SMF) que forman la pared de la plaqueta y recubren los canales del sistema canalicular abierto, conectado con la superficie (CS). La matriz del interior plaquetario es la zona sol-gel que contiene microfilamentos de actina, filamentos estructurales y bandas circulares de microtúbulos (MT) y glucógeno (Gly). Los elementos con membrana incluidos en la zona sol-gel son las mitocondrias (M), los gránulos (G) y los cuerpos densos (DB), que en conjunto constituyen la zona de organelos. Los sistemas de la membrana son el canalicular abierto conectado con la superficie (OCS) y el de túbulos densos (DTS), que sirve de retículo sarcoplásmico a la plaqueta. La microfotografía electrónica representa una plaqueta seccionada por su plano ecuatorial, en la cual se ven la mayoría de las estructuras indicadas en el diagrama. (De White, J. G., y cols.: En Bloom, A. L., y Thomas, D. P. [dirs haemostasis and Thrombosis. Churchill Livingstone, Nueva York 1981) (1),

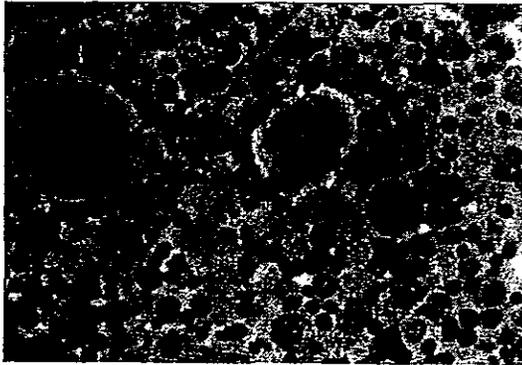
### Fase plaquetaria

En esta fase se realiza la constitución del trombo o clavo plaquetario ("cabeza blanca" del trombo definitivo), al mismo tiempo que en la agregación plaquetaria tiene lugar la concentración de una gran cantidad de factores necesarios para la segunda fase de la coagulación plasmática. (48)

Las plaquetas son los elementos formes más pequeños de la sangre circulante (un tercio del tamaño de los hematíes) de forma discoide y sin núcleo. Son producidas por la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea y acaso también de los situados en el pulmón. (48)

Los megacariocitos son las células más grandes de la médula ósea se observan en la figura 3. (48)

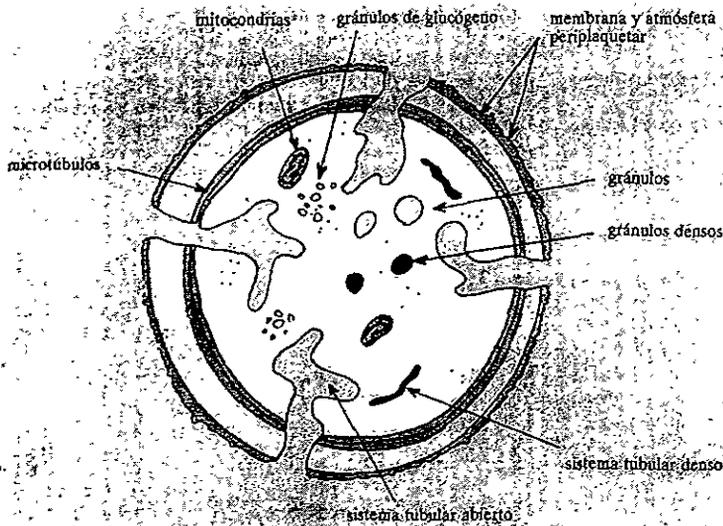
Derivan de la célula madre pluripotencial que, bajo el influjo de hormonas trombopoyéticas o "trombopoyetinas", son inducidas en la línea megacariocítica. (48)



**Figura 3: Megacariocitos en médula ósea**

El megacariocito es la única célula de la médula ósea que tiene capacidad de reproducir su DNA sin sufrir división celular (endocitosis). Se ha estimado que un megacariocito da lugar a 1.000 plaquetas. La secuencia madurativa dura cuatro a cinco días. (48)

Siendo las plaquetas de forma aproximadamente esférica, su diámetro varía entre 2 y 4 micras, con 7 a 8 micras cúbicas de volumen. (48)  
Su membrana protoplásmica, de estructura lipoproteica, con un espesor



**Figura 4: Plaqueta vista al microscopio electrónico.**

aproximado de 20 a 30 milimicras, es rica en la enzima ATP-asa (adenosintrifosfatasa). Alrededor de esta membrana se dispone una "atmósfera plasmática periplaquetaria" rica en factores de la coagulación como se ve en la figura 4. (48)

La cantidad normal de plaquetas oscila entre 150.000 y 300.000 por  $\text{mm}^3$ . Se encuentran acumuladas en el bazo y en el pulmón y son destruidas en el sistema reticuloendotelial (hígado y bazo). No se encuentran plaquetas en la linfa del conducto torácico. La vida media de las plaquetas oscila entre 9 y 11 días. (32)

Las funciones de las plaquetas en la fase plaquetaria trascienden de este estadio para aportar mecanismos importantes tanto a la primera fase, vascular, como a la siguiente, plasmática. Por estas razones, las actividades funcionales de las plaquetas han sido divididas en (Tabla 2):

- a. Funciones dinámicas, correspondientes a la adhesividad y a la agregación plaquetaria, la metamorfosis viscosa, la función trombotinámica y la función retráctil.
- b. Funciones plasmáticas, cumplidas mediante la liberación de factores para la segunda fase (coagulación plasmática) e incluso para la primera fase (serotonina con acción vasoconstrictora).

Tabla 2

1. dinámicas	Funciones	Adhesividad Agregación Metamorfosis viscosa Función trombotinámica Función retráctil
2	Funciones plasmáticas	Liberación de factor plaquetario 3 Liberación de factor 2 (acelerador de la trombina) Liberación de factor 4 (factor antiheparina)

Tabla 2: Funciones plaquetarias (48)

### Funciones dinámicas

El acontecimiento inicial de la hemostasia es la adherencia de las plaquetas a las fibras de colágeno (especialmente el colágeno de tipo III) y a otras materias fibrilares del subendotelio. La adhesión requiere que la plaqueta forme una unión estable con la superficie del vaso, y esto se hace a través de la participación de al menos dos cofactores: el factor de von Willebrand (sintetizado por las células endoteliales de la pared vascular) y la fibroconectina (sintetizado por el subendotelio vascular). Esta unión es dependiente de la activación plaquetaria y está mediada por la presencia de  $Ca^{++}$ . Las plaquetas forman al principio una monocapa. (48)

Antes de la adherencia y, sobre todo, después, se desarrolla otro fenómeno plaquetario denominado agregación, en virtud del cual se adhieren entre sí, formando el trombo blanco. Tras la agregación reversible tiene lugar la agregación irreversible y la metamorfosis viscosa, proceso durante el cual las plaquetas agregadas pierden sus gránulos, emiten pseudópodos y se transforman en una masa viscosa sin contornos individuales, por lisis de sus membranas. La fase de agregación reversible puede anularse sustituyendo el calcio mediante la adición de sustancias decalcificantes como el citrato y el oxalato. (48)

El trombo blanco constituido, obturando la solución de continuidad, es la respuesta primaria o provisional en el mecanismo de la hemostasia espontánea o natural. Su duración suele ser de tres a cuatro horas, hasta que se produce su lisis. (48)

#### **Funciones plasmáticas**

Para su intervención en la tercera fase, las plaquetas disponen de los siguientes factores:

- |               |  |
|---------------|--|
| Factor 1      | Similar al factor V de la coagulación.   |
| Factor 2      | Dotado de actividad fibrinoplástica, acelera la conversión del fibrinógeno en fibrina.   |
| Factor 3      | Es el factor plaquetario más importante para la coagulación. Está constituido por una fosfolipoproteína y acelera la formación de la tromboquinasa o tromboplastina. |
| Factor 4      | Se trata de una antiheparina que neutraliza a ésta y a sustancias con efecto heparínico como el dextrano.  |
| Trombastenina | Proteína contráctil que interviene en la retracción del coágulo.   |

(48)

Los coágulos preparados a partir de plasma sin plaquetas se contraen en menor grado que los normales (plasma con plaquetas). La retracción del coágulo producida por la acción plaquetaria se estima que corresponde a un 50%. Esta proteína contráctil responsable de esta actividad plaquetaria es parecida a la actinmiosina del músculo y para su acción requiere la presencia de calcio, glucosa, ATP y un cofactor no determinado. (48)

La función trombodinámica de las plaquetas es muy importante para la estructuración definitiva del coágulo de fibrina (sinéresis) transformando las fibras largas y gruesas en otras finas y cortas en disposición tridimensional.

El trazado del aparato tromboelastográfico, aumentando la separación de las líneas de su trazado (de 20 mm en ausencia de plaquetas a 60 mm en su presencia) hace objetiva esta función trombodinámica. (48)

Finalmente las plaquetas liberan su propia sustancia tromboplastínica que resulta esencial para el sistema intrínseco. (48)

### 3.1 Clasificación: de las deficiencias de Plaquetas

#### Defectos de la fase plaquetaria

Recordando las funciones complejas que cumplen las plaquetas con participación tanto en la fase vascular (protección del endotelio) como en la plasmática (aportación de factores para la coagulación) se comprende que, en definitiva, el fracaso de la actividad plaquetaria afecte a las tres fases. Sin embargo, existen defectos debidos, de modo preferente, a alteraciones de la función plaquetaria. (48)

Las afecciones plaquetarias se clasifican en los siguientes apartados:

#### 1. Defectos cuantitativos:

- a) Número de plaquetas disminuido: Trombocitopenias
- b) Número de plaquetas aumentado:
  - b1 Con carácter transitorio: Trombocitosis
  - b2 Con carácter persistente: Trombocitemias

#### 2. Defectos cualitativos:

- a) Congénitos:
  - a1 Con coagulación normal:
    - \_ Trombastenia de Glanzmann
    - Disminución selectiva de la adhesividad y agregación plaquetarias (atrombia esencial de Inceman)
    - \_ Trombopatía por defecto de agregación al colágeno (síndrome de Portsmouth)
  - a2 Con coagulación anormal:
    - \_ Déficit familiares del factor plaquetario 3
    - \_ Enfermedad de Von Willebrand
- b) Adquiridos:
  - (b1) Insuficiencia renal
  - (b2) Hepatopatías crónicas
  - (b3) Gamopatías monoclonales:

- \_Macroglobulinemia de Waldstrom
- \_Enfermedad de Kahler

- (b4) Síndromes mieloproliferativos
- (b5) Cardiopatías congénitas
- (b6) Coagulopatía de consumo
- (b7) Tratamientos con aspirina, fenilbutazona, etc.
- (b8) Infusión de "dextrano 70" (48)

### **Defectos cuantitativos**

#### **Trombocitopenias primarias**

En este grupo no es conocida la causa de la disminución de las plaquetas en la sangre circulante. La entidad que representa a las formas primarias es la púrpura trombocitopénica idiopática o enfermedad de Werlhof. (48)

Es una afección frecuente, que puede aparecer en todas las edades, aunque con predilección para niños y jóvenes y predominio en el sexo femenino. No tiene carácter hereditario. Aunque su causa no es conocida, es probable que se trate de una reacción inmunológica antígeno-anticuerpo que disminuye la vida media de las plaquetas, siendo el papel del bazo importante pero no exclusivo en la génesis del proceso, destruyendo las plaquetas previamente afectadas (48)

Sus manifestaciones clínicas (petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragias, gastrorragias, melenas esto es diarreas con sangre y hematurias, etc.) pueden presentarse de forma aguda (comienzo brusco en niños, tras un proceso infeccioso) o crónica (evolución con crisis de exacerbabión y mejoría en adultos jóvenes). No suele estar aumentado el volumen del bazo. (48)

La cifra de plaquetas está muy disminuída (menos de 30.000 por mm<sup>3</sup>), el tiempo de hemorragia se encuentra prolongado y la prueba de torniquete es positiva. (48)

El número de megacariocitos está aumentado en la medula ósea, con alteraciones en su proceso de maduración. (48)

### **Trombocitopenias secundarias**

Son también llamadas sintomáticas puesto que aparecen como epifenómenos en distintas intoxicaciones y enfermedades. (48)

Se pueden distinguir dos grandes variedades:

- a. Trombocitopenias secundarias amegacariocíticas, en las que la causa actúa a nivel de los megacariocitos progenitores de las plaquetas.
- b. Trombocitopenias secundarias amegacariocíticas, con acción periférica de la causa responsable, actuando sobre las plaquetas circulantes. (48)

Las Trombocitopenias amegacariocíticas, con destrucción o inhibición funcional de los megacariocitos, pueden producirse por depresión de la médula ósea de origen infeccioso, tóxico (benzol), radiactivo, neofornativo, hipoplásico, aplásico o mielosclerótico. En estos casos, la trombocitopenia suele encuadrarse dentro de una panhemocitopenia (Disminución de todas las células sanguíneas y de hemoglobina). (48)

Las Trombocitopenias amegacariocíticas se producen por el "contacto" con un agente externo con el consiguiente choque de sensibilización en el paciente. Este agente puede ser un medicamento (sedormid, barbitúricos, meprobamato, quinina, piramidón, sulfamidas, estreptomina, quinidina, tolbutamida, clorotiacida, etc. ), alimentario y por intoxicación (DDT, tintes de cabellos). (48)

Las Trombocitopenias del hiperesplenismo son probablemente mixtas, ya que el aumento de la función esplénica (en la hipertensión portal, en las infecciones crónicas, en las trombosis de la vena esplénica, etc.), si bien inhibe la función de los megacariocitos en la médula ósea, también destruye más plaquetas de la sangre circulante, secuestradas en el bazo. (48)

También cabe incluir en el grupo de las Trombocitopenias secundarias amegacariocíticas producidas por el secuestro de grandes cantidades de plaquetas en la sangre circulante (como sucede en los hemangiomas infantiles gigantes), a una destrucción excesiva en circunstancias anormales (circulación extracorpórea y prótesis valvulares cardíacas) y a una brusca dilución (transfusiones masivas con sangre pobre en plaquetas). (48)

### **Trombocitosis**

El aumento del número de plaquetas puede ser fugaz o transitorio y, en este caso, conviene utilizar el término de Trombocitosis. Este aumento debe de superar la cifra de 500.000 por  $\text{mm}^3$ . Se presentan como reacciones sintomáticas a otros procesos: infecciones, hemorragias, carcinomas, tuberculosis esplénica y, sobre todo, después de una esplenectomía. Estas Trombocitosis no suelen producir fenómenos hemorrágicos. (48)

### **Trombocitemias**

Cuando el aumento del número de las plaquetas se presenta con carácter indefinido, usaremos el término de Trombocitemias. (48)

Las Trombocitemias pueden ser asociadas a otras hemopatías, tales como la policitemia vera, la leucemia mieloide crónica. La osteomielorreticulosis y la enfermedad de Hodgkin. (48)

Las formas esenciales de la Trombocitemia son dos: la Trombocitemia esencial hemorrágica y la Trombocitemia esplenomegálica no hemorrágica. Desde el punto de vista quirúrgico tiene gran interés conocer que una afección que curse con aumento de la cifra de sus plaquetas puede producir graves hemorragias. (48)

Los fenómenos hemorrágicos de la Trombocitemia esencial pueden ser espontáneos o provocados por traumatismos accidentales y quirúrgicos. Las hemorragias cutáneas se presentan en forma de amplias equimosis. (48)

### **Defectos cualitativos congénitos con coagulación normal**

#### **Trombastenia de Glanzmann**

Afección que, heredada con carácter autosómico recesivo, se caracteriza por un alargamiento del tiempo de hemorragia con una cifra normal de plaquetas, ausencia de agregación de éstas con la adición del ADP y retracción del coágulo nula o muy disminuida (esta afectación de la función tromboelastográfica se pone de manifiesto en la gráfica del tromboelastograma). Clínicamente la enfermedad se caracteriza por la existencia de púrpura cutaneomucosa espontánea (equimosis, epistaxis, gingivorragias) sin derrames sanguíneos articulares. Una intervención quirúrgica puede provocar una hemorragia visceral postoperatoria muy grave. (48)

### **Disminución selectiva de la adhesividad y agregación plaquetaria (atrombia de Inseman)**

Con fenómenos hemorrágicos desde la infancia. La retracción del coágulo es normal. (48)

### **Defecto de agregación al colágeno (síndrome de Portsmouth)**

Descrito en un grupo de pacientes que desde la pubertad presentaban hematomas espontáneos y graves hemorragias después de intervenciones quirúrgicas. El tiempo de hemorragia se encuentra alargado, con ausencia de adhesión y agregación frente al tejido colágeno, mientras que las demás pruebas de la hemostasia son normales. (48)

### **Defectos cualitativos congénitos con coagulación anormal**

Déficit familiar del factor plaquetario 3 El tiempo de hemorragia se encuentra alargado con plaquetas grandes; todas las funciones dinámicas plaquetarias (adhesividad, agregación con ADP, agregación con colágeno, función trombotinámica y retracción del coágulo) son normales pero se encuentra un déficit del factor plaquetario 3, con repercusión sobre la coagulación plasmática. (48)

Se ha interpretado la anomalía plaquetaria como un engrosamiento de la membrana («paquidermia plaquetaria») que dificultaría la liberación del factor 3. (48)

### **Enfermedad de Von Willebrand**

Dado que es un trastorno complejo y aún misterioso y presenta alteraciones de la calidad de las plaquetas (acaso déficit del factor 3 y también disminución de la adhesividad y agregación plaquetarias), debe de ser considerada también en el grupo de las púrpuras trombocitopáticas. (48)

### **Defectos cualitativos adquiridos**

#### **Trombocitopatías urémicas**

En el estado urémico se altera la adhesividad y la agregación de las plaquetas, así como la formación del factor plaquetario 3.

Se presentan epistaxis, hemoptisis y púrpuras con alargamiento del tiempo de hemorragia. (48)

### **Trombocitopatías de las hepatopatías crónicas**

Se trata de unas diátesis hemorrágicas muy complejas de gran interés quirúrgico (cirugía de la hipertensión portal). La afectación del primer tiempo (endotelio-plaquetario) de la hemostasia, es debida a la disminución del número de las plaquetas, muy frecuente en los cirróticos, a causa de un hiperesplenismo. Pero también se ha podido demostrar una disminución de la adhesividad plaquetaria. (48)

### **Trombocitopatías en las Gamopatías monoclonales**

En la Macroglobulinemia de Waldstrom y en la enfermedad de Kahler, la deposición de las globulinas anómalas sobre la membrana plaquetaria, impide la liberación del factor 3, alterando el mecanismo de la coagulación y las funciones dinámicas de las plaquetas. (48)

### **Trombocitopatías de los síndromes mieloproliferativos**

En estos síndromes, la alteración cualitativa de las plaquetas, en número aumentado (Trombocitosis), explica las hemorragias. El tiempo de hemorragia está alargado, la adhesión de las plaquetas al colágeno disminuida, así como la agregación con ADP. (48)

El tromboelastograma pone de manifiesto un aumento patológico de la retracción del coágulo que puede provocar su desprendimiento precoz de las paredes del vaso. (48)

### **Trombocitopatías de las Cardiopatías congénitas**

Las funciones dinámicas y plasmáticas de las plaquetas suelen estar alteradas pero la génesis del trastorno no es bien conocida, estimándose que la Trombocitopatías puede ser debida tanto a factores mecánicos (traumatismo de las plaquetas por el defecto cardíaco) como a congénitos asociados a la Cardiopatías. (48)

### **Trombocitopatías en la Coagulopatía de consumo**

En este interesante síndrome se ha demostrado alteración cualitativa de las plaquetas que pudiera ser ocasionada por la fijación del ADP a los productos degradativos del fibrinógeno, impidiendo que fueran utilizados por las plaquetas, en una acción competitiva. (48)

### **Trombocitopatías por aspirina y otros fármacos**

La acción de la aspirina parece consistir en impedir la liberación del ADP por las plaquetas, necesario para la agregación. También los salicilatos y la fenilbutazona parecen interferir esta función plaquetaria. (48)

### **Trombocitopatías por "dextrano 70"**

El dextrano de peso molecular elevado (70.000) puede producir una diátesis hemorrágica, probablemente por el depósito de las moléculas de dextrano en la membrana de la plaqueta impidiendo la adhesión y la agregación. El dextrano de bajo peso molecular no produce este trastorno. (48)

### **Defectos de la fase de la coagulación plasmática**

Estos defectos pueden ser también congénitos y adquiridos. Entre los primeros, son muchos los factores de la coagulación que pueden ser afectados. Sin embargo, el grupo de afecciones congénitas que tiene mayor interés quirúrgico es el correspondiente a las hemofilias. (48)

Se pueden producir deficiencias de plaquetas en los siguientes casos:

#### **Deficiencia cualitativa de plaquetas.**

Trombastenia hemorrágica hereditaria en esta enfermedad se presenta pequeñas plaquetas redondas, excesivamente estables y que carecen de poder adherente. No forman conglomerados incluso en presencia de un gran exceso de A.D.P. Difosfato de adenosina, (Cuando el A.T.P. se hidroliza el grupo fosforilo terminal es removido y se forma A.D.P. El A.T.P. y A.D.P. participan en casi todas las transferencias de grupo fosforilo necesarias para la liberación de energía para todas las actividades celulares) enfermedad de Von Willebrand. En este caso, hay falta de poder adherente y además disminución del nivel del factor VIII. (48)

### **Deficiencia del factor III de plaquetas**

Algunas variedades de Trombastenia se deben a la falta de este factor plaquetario primario.

En la uremia crónica parece existir algún trastorno de los fosfolípidos Plaquetarios y las plaquetas pierden su función. (48)

En la macroglobulinemia, el depósito sobre la plaqueta de una cubierta protectora impide la liberación de su contenido. (48)

### **Deficiencia cuantitativa de plaquetas.**

Púrpura trombocitopénica idiopática:

Aguda, crónica y recurrente.

Trombocitopénias

- a) No inmunológica (daño medular, sustancias químicas)
- b) Inmunológica- autoinmune P.T.I.
- c) Isoinmune (materno fetal). (5)

Púrpura trombocitopénica idiopática o inmunológica

Puede ser aguda, crónica o recurrente. (2)

En este trabajo se revisará a la P.T.I.

### 3.2 Definición de la Púrpura trombocitopénica idiopática o inmunológica P.T.I.

Púrpura trombocitopénica inmunológica P.T.I. Es la deficiencia cuantitativa de plaquetas. (2)

Es una enfermedad que se caracteriza por la destrucción aumentada de las plaquetas debido a la formación de anticuerpos antiplaquetas que condicionan su fagocitosis (como se ve en la figura 5), por el sistema reticulo-endotelial principalmente en el bazo. Además los anticuerpos afectan la función de las plaquetas y su producción normal a nivel de médula ósea.

Se considera que es una enfermedad autoinmunitaria desencadenada por una infección viral o una hipersensibilidad a algún medicamento siendo las plaquetas las células blanco para la respuesta alérgica.(2)

Figura 5

**Monocito.**- Conteniendo una plaqueta intacta y aparentemente en procesos de fagocitar otra. La plaqueta fagocitada no es destruida  
Célula de un paciente con PTI,



(11)

### 3.3 Fisiopatología

En la P.T.I. infantil un antígeno viral activa la síntesis de anticuerpos los cuales pueden reaccionar con el antígeno viral depositado sobre la superficie plaquetaria o que puede depositarse sobre ésta en forma de inmunocomplejos antígeno-anticuerpo vírales. (3)

La P.T.I. del adulto se produce por la generación de anticuerpos dirigidos contra alguna de las estructuras de las plaquetas. (autoanticuerpos)(3)

La P.T.I. es un desorden autoinmune en el que las proteínas localizadas en la superficie de las plaquetas actúan como antígenos y estimulan al sistema inmune a producir autoanticuerpos. (47)

Estos autoanticuerpos se unen a la proteína de la plaqueta y los leucocitos la fagocitan. (47)

Los leucocitos fagocitan a las plaquetas sacándolas del torrente sanguíneo. (47)

No se sabe porque estas proteínas de las plaquetas son reconocidas como extrañas por el sistema inmune. (47)

#### **Producción plaquetaria:**

Las plaquetas son producidas en médula ósea por los megacariocitos la médula ósea es capaz de aumentar la producción de plaquetas de 6 a 8 tiempos normales.

En muchos pacientes con P.T.I. la producción de plaquetas esta disminuida al contrario de lo esperado debido a la destrucción de plaquetas esto hace pensar que los anticuerpos en algunos pacientes pueden inhibir la producción de plaquetas o causar la destrucción de plaquetas en la médula antes de que puedan entrar al torrente sanguíneo.

Una vez salidas de la de la médula ósea las plaquetas normalmente circulan en la sangre de 9 a 11 días. (32)

En pacientes con P.T.I. este tiempo de supervivencia se ve acortado debido a su destrucción por los autoanticuerpos y el paciente desarrolla cuenta baja de plaquetas (trombocitopenia). (47)

La destrucción de plaquetas ocurre principalmente en el bazo y alguna parte en el hígado y en la médula ósea.

Esta es una razón por la que los pacientes con P.T.I. responden a la esplenectomía. (47)

### **Autoanticuerpos antiplaquetas**

En algunos estudios se ha visto que la sustancia en la sangre de los pacientes con P.T.I. que destruye a las plaquetas es un autoanticuerpo.

En muchos pacientes el autoanticuerpo se une a la proteína en la superficie de la plaqueta formando un complejo antígeno anticuerpo y de esta forma el anticuerpo fagocita a la plaqueta.

Alrededor de 75% de los pacientes tiene anticuerpos que se unen a un complejo de proteínas de la plaqueta complejo glicoproteína II b / III A una combinación de glicoproteína II b y glicoproteína III A.

O al complejo de glicoproteína I b / IX (una combinación de la glicoproteína Ib y la glicoproteína IX).

En el otro 25 % la localización del antígeno en la plaqueta no se conoce.

Cuando estos complejos de glicoproteínas están presentes también en los megacariocitos, los anticuerpos en P.T.I. pueden afectar además la producción de plaquetas a nivel de médula ósea. (47)

### **Sitios de producción de anticuerpos:**

El bazo es el órgano de mayor producción de anticuerpos antiplaquetas en P.T.I. crónica.

Esta es otra razón por la que la esplenectomía es un tratamiento exitoso en muchos pacientes con P.T.I.

La producción de autoanticuerpos puede ocurrir también en hígado y médula ósea. (47)

### **Destrucción de plaquetas:**

La destrucción de plaquetas en P.T.I. crónica se debe a la unión de anticuerpos a las proteínas de las plaquetas que funcionan como antígenos seguida por la fagocitosis de las plaquetas por los leucocitos.

Para que ocurra la destrucción de plaquetas deben estar presentes 3 cosas:

Suficiente antígeno (plaquetas), anticuerpos y células fagocíticas (leucocitos de la sangre).

El bazo es el órgano óptimo para esto.

Alrededor de una tercera parte de las plaquetas en circulación están en el bazo y también en el bazo se encuentra una alta concentración de anticuerpos antiplaquetas en pacientes con P.T.I.

Los anticuerpos antiplaquetas circulan lentamente en el bazo el cual es rico en células fagocíticas (leucocitos) que destruyen a las plaquetas.

Con la esplenectomía se puede lograr la curación de muchos pacientes con P.T.I.

En algún paciente con P.T.I. no se logra la curación porque las plaquetas siguen siendo destruidas por anticuerpos producidos en hígado y médula ósea. (47)

### 3.4 Manifestaciones Clínicas; Signos y síntomas

La púrpura trombocitopénica autoinmune P.T.I. produce un cuadro hemorrágico caracterizado por púrpura petequiral, equimosis, hemorragias por las mucosas resultante de un desequilibrio entre los mecanismos prohemostáticos y los antihemostáticos en la microcirculación. Presencia de petequias, hematomas y sangrados anormales por heridas y en membranas. Fatiga excesiva.

No puede palparse el bazo.

En el examen de médula ósea se encuentra un número aumentado de megacariocitos. (50)

### 3.5 Diagnóstico de la enfermedad:

- Cuadros hemorrágico caracterizado por púrpura petequiral, equimosis,
- Hemorragias por las mucosas.
- Presencia de petequias, hematomas y sangrados anormales
- Fatiga excesiva.
- No puede palparse el bazo.
- En la médula ósea el número de megacariocitos esta aumentado. (38)

#### 3.5.1 Pruebas de laboratorio

Que apoyan el diagnóstico

El tiempo de sangrado se prolonga.

El tiempo de coagulación es normal.

La retracción del coágulo es mala.

La prueba de torniquete es positiva.

El recuento de plaquetas puede estar debajo de 50000 a 60000 por  $\text{mm}^3$ .

(2)

### 3.5.1.1 Cuenta de plaquetas:

Las plaquetas se pueden contar por métodos manuales o automatizados. (32)

En el laboratorio la valoración inicial de las plaquetas incluye el recuento de plaquetas siempre que fragmentos celulares puedan interferir en el recuento automatizado debe llevarse a cabo un recuento manual con una cámara de hemacitómetro. (1)

Ya sea que se empleen métodos manuales o automáticos, es necesario correlacionar la cuenta con la concentración de plaquetas en un frotis de sangre periférica, extendido de manera adecuada.

El número de plaquetas puede calcularse multiplicando la cantidad promedio leída en 10 (campos con objetivo de 100) por 20 000.

Esta cuenta deberá concordar con la cuenta directa en la cámara.

La correlación entre la cuenta estimada y la directa decrece en concentraciones plaquetarias altas.

Así mismo se observarán las características morfológicas de las plaquetas y se anotará si se detecta alguna anomalía. (32)

Los recuentos plaquetarios tienden a ser los menos reproducibles de las pruebas hemáticas y los Químicos deben aplicar atención constante para asegurar su confiabilidad lo que incluye la celeridad en confirmar los resultados anormales o sospechosos con la extracción de una muestra. (1)

El recuento de plaquetas debe hacerlo personal con experiencia que disponga del tiempo necesario para consagrarle toda su atención.

El estudio debe iniciarse en la mañana para que pueda terminarse el mismo día, no es prudente conservar la muestra toda la noche, por que es fundamental controlar el pH y la temperatura. (2)

La cuenta de plaquetas en P.T.I. puede estar debajo de 50000 por  $\text{mm}^3$

Valores normales de 150000 a 500000 por  $\text{mm}^3$

### 3.5.1.2. Tiempo de sangrado:

Un tiempo de sangrado normal indica una retracción normal de los capilares y la existencia de un número normal de plaquetas con actividad normal. (2)

El tiempo de sangrado aumenta en forma característica en la púrpura trombocitopénica. (2)

Valores normales entre 6 y 9 minutos. (36)

### 3.5.1.3 Los tiempos de coagulación:

Son normales por que en el tiempo de protrombina en una etapa; se añade al sistema un exceso de tromboplastina extrínseca preformada (se obtiene de tejido Nervioso) así como un exceso de calcio. Por lo tanto la prueba no permite apreciar la eficacia del mecanismo intrínseco de generación de tromboplastina esto es: plaquetas y Factores VIII, IX, XI Y XII. (2)

Y depende de los factores VII, V y X protrombina y fibrinógeno. (2)

El tiempo de protrombina evalúa la vía extrínseca de coagulación esto es los factores II, VII, IX, y X. Como la prueba de tiempo protrombina es sensible a la deficiencia de todos estos factores excepto el IX se ha probado que es útil en el monitoreo de la terapia anticoagulante oral. (2)

No detecta la deficiencia de plaquetas por lo que en P.T.I. El tiempo de protrombina es normal. (2)

El tiempo de tromboplastina parcial evalúa la vía intrínseca de coagulación que son los factores II, V, VIII, IX, XI y su especial sensibilidad a la presencia de heparina lo hace muy útil para el control de la terapia anticoagulante por heparina. (2)

No debe ser utilizado para el control de la terapia anticoagulante oral por ser insensible al factor VII. (2)

El tiempo de tromboplastina parcial no detecta la deficiencia de plaquetas por lo que en P.T.I. Es normal. (2)

#### **3.5.1.4 Retracción del coágulo:**

Mide: 1) la cantidad de fibrina formada y su retracción;

2) El número y la función de las plaquetas;

Las plaquetas contienen una proteína similar a la actomiosina que produce la retracción del coágulo.

En P.T.I. la retracción del coágulo es mala. (2)

#### **3.5.1.5. Prueba del torniquete:**

Esta prueba de resistencia o de fragilidad capilar, mide la resistencia de las paredes capilares al aumento de presión y la anoxia.

Puesto que las plaquetas y la vitamina C son los factores de mayor importancia para conservar la integridad y la resistencia de los capilares,

La prueba del torniquete se vuelve positiva cuando falta alguno de ellos.

En P.T.I. la prueba del torniquete es positiva. (2)

## 4 Manejo Terapéutico

Manejo terapéutico del paciente con P.T.I.:

Es la secuencia de pasos a seguir en el tratamiento del paciente con P.T.I. para lograr la remisión de los síntomas de la enfermedad y si es posible que el paciente recupere su salud.

El tratamiento puede ser no farmacológico y farmacológico.

### 4 Manejo terapéutico

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Tratamiento Farmacológico y} \\ \text{Tratamiento no Farmacológico} \end{array} \right\}$$

#### 4.1 Tratamiento farmacológico

Terapia farmacológica:

##### Tratamiento inicial

\_Corticosteroides

Tratamiento a pacientes que no responden a Corticosteroides o esplenectomía primera línea de tratamiento:

- ┆
- Corticosteroides a dosis altas
- Vinca alcaloides (vincristina)
- Danazol (danocrine)
- Colchicina

Segunda línea de tratamiento(Quimioterapia)

- Cyclofosfamida (Cytosan)
- Azathioprina(Imuran)

Tercera línea de tratamiento

Quimioterapia combinada

Ciclofosfamida a dosis altas

Tratamientos de cuestionable o limitado beneficio para el paciente con P.T.I.

- ❖ Anticuerpos Anti-D
- ❖ Acido ascorbico (vitamina C)
- ❖ Gamaglobulina

Interferón(51)

#### 4.1.1 Corticosteroides

En el tratamiento inicial para P.T.I. Se indican Corticosteroides esta puede ser considerada como la medida única o bien como inicio previo a otras medidas, como las dosis elevadas de inmunoglobulina por vía intravenosa o el uso de inmunosupresores. (5)

Prednisona Dosis: 50 a 100 mg / día dependiendo del peso del paciente este tratamiento se continúa de 4 a 6 semanas. (3)

Hidrocortisona 100 mg cada 8 horas

Cortisol : es la hormona natural producida por la corteza suprarrenal

Dexametasona 4 mg diarios por 4 días durante 6 ciclos de 28 días en mujeres en edad reproductiva con P.T.I. sin embarazo. (37)

Si la cuenta de plaquetas ya es normal la dosis se va disminuyendo gradualmente durante las siguientes semanas. (3)

#### Farmacocinética:

Farmacocinética de Corticosteroides:

Absorción:

Los glucocorticoides son absorbidos en sitios de aplicación local, Como espacios sinoviales saco conjuntival y piel. Cuando la administración es prolongada o cuando se aplican sobre áreas extensas de la piel, la absorción puede ser suficiente para causar efectos sistémicos, incluyendo supresión corticosuprarrenal. (4)

Transporte, metabolismo y excreción:

En condiciones normales el 90% o más del cortisol plasmático está unido en forma reversible a dos proteínas; una de ellas, la globulina fijadora de Corticosteroides es una glucoproteína la otra es la albúmina.

La globulina tiene una gran afinidad pero una baja capacidad total de fijación, mientras que la albúmina tiene una baja afinidad pero una capacidad de fijación relativamente elevada en concentraciones normales o bajas de Corticosteroides la mayor parte de la hormona está fijada a la globulina. (4)

Los Corticosteroides compiten entre sí por los sitios de unión con esta globulina. El cortisol tiene una gran afinidad; en cambio, los metabolitos esteroideos conjugados como glucurónidos y la aldosterona tienen una baja afinidad. (4)

La mayor parte de los metabolitos reducidos por acción enzimática a través de hidroxilo con sulfato o ácido glucurónico formando sulfato o glucurónidos solubles en agua que son excretados como tales. (4)

Estas reacciones de conjugación se producen principalmente en el Hígado y en cierta medida en el Riñón. (4)

### **Farmacodinamia:**

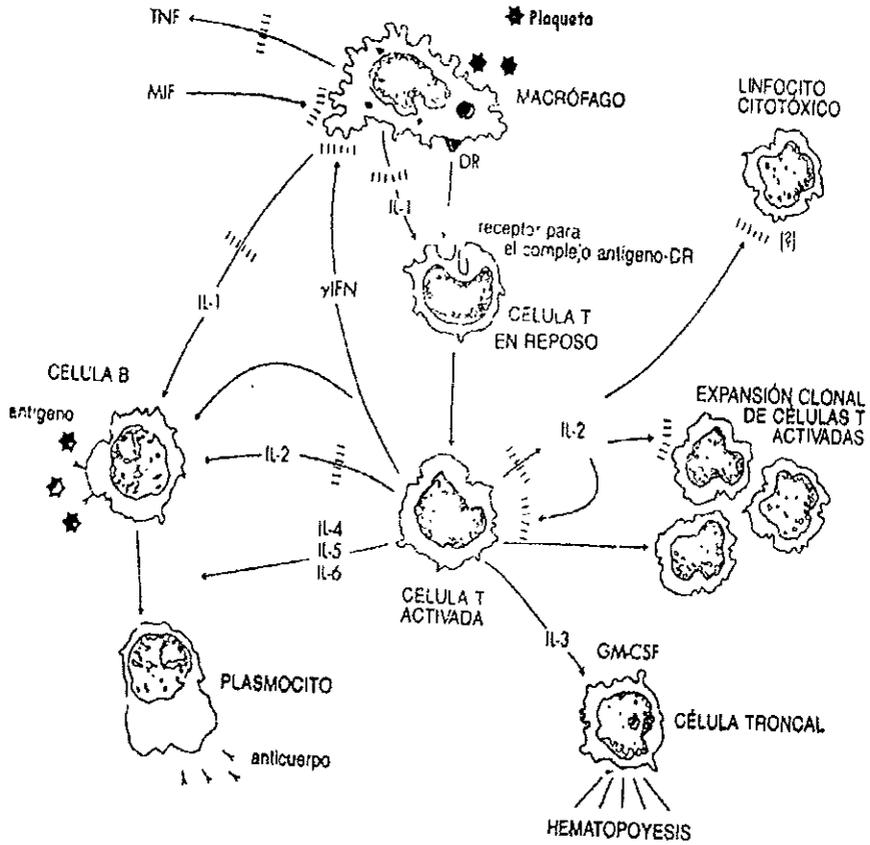
Farmacodinamia de Corticosteroides: Los efectos de los Corticosteroides son numerosos y de amplio alcance. Influyen sobre el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos, sobre el equilibrio de electrolitos y agua y sobre las funciones del aparato cardiovascular, Riñón músculo esquelético, sistema nervioso Y otros órganos y tejidos. (4)

Además los Corticosteroides confieren al organismo la capacidad de resistir diversos tipos de estímulos nocivos y modificaciones ambientales en ausencia de Corteza suprarrenal, la sobrevida es posible pero solo en condiciones rígidamente prescritas, el alimento debe administrarse regularmente el cloruro de sodio debe ser ingerido en cantidades relativamente elevadas y la temperatura del medio ambiente debe mantenerse dentro de límites estrechos adecuados. (4)

Una dosis dada de Corticosteroide puede ser fisiológica o farmacológica con dependencia del ambiente y de las actividades del organismo. (4)

### **Mecanismo de acción:**

Los Corticosteroides reaccionan con las proteínas receptoras en el citoplasma de las plaquetas formando un complejo plaqueta-esteroide que evita que los anticuerpos fagociten a las plaquetas aumentando su cuenta. (4)



Esquema 3 Sitios de acción de los glucocorticoides en las respuestas de los leucocitos.

### Esquema.3. Mecanismo de Acción de Corticosteroides

La respuesta inmune humoral es iniciada por la interacción de un antígeno con los anticuerpos de superficie presentes en las células B; la inmunidad mediada por células comienza con la fagocitosis y el procesamiento de un antígeno por los macrófagos. Los macrófagos activados secretan interleuquina 1 (L-1) y factor de necrosis tumoral (FNT, caquectina) y presentan el antígeno procesado en su superficie celular junto con un antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (DR). La IL-1 y el FNT inician diversos procesos que intervienen en la inflamación. Bajo la influencia de la L-1 las células T en reposo se activan luego del contacto con el antígeno procesado y el DR y secretan una serie de factores humorales (L-2 hasta L-6,  $\gamma$ -interferón [ $\gamma$ IFN] y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos [GM-CSF]). La respuesta mediada por células es amplificada por el  $\gamma$ IFN, que estimula el procesamiento del antígeno por los macrófagos; por el factor inhibido de la migración de macrófagos (FIM), que reduce el egreso de los monocitos de las áreas afectadas y por la L-2, que provoca la expansión clonal de las células T activadas. La L-2 también activa un grupo particular de células que se transforman en linfocitos citotóxicos ("killer", asesinos). Los efectos inhibidores de los glucocorticoides (representados por J) se ejercen sobre la liberación de L-1 y del FNT por los macrófagos activados, sobre la liberación de L-2 por las células T activadas, sobre las acciones del FIM y  $\gamma$ IFN en los macrófagos y sobre las acciones de la L-2 en las células T activadas y tal vez sobre los precursores de los linfocitos citotóxicos. (Adaptado de Dinarello y Mier. 1987). (4)

### Reacciones adversas de los Corticosteroides:

En el uso terapéutico de los Corticosteroides se han observado 2 categorías de efectos tóxicos: (4)

Los que resultan de suspender el medicamento y los causados por el uso continuado de dosis elevadas. (4)

La insuficiencia suprarrenal aguda se produce por la suspensión demasiado brusca de los Corticosteroides luego de una terapia prolongada.

La osteoporosis y las fracturas vertebrales por compresión son complicaciones frecuentes y graves de la terapia con Corticosteroides en pacientes de toda edad.

Las costillas y vértebras, huesos con un alto grado de estructura trabecular son en general los más afectados, la osteoporosis es una indicación para suspender la terapia y debe ser investigada con regularidad mediante radiografías de columna en paciente que reciben glucocorticoides durante períodos superiores a unos pocos meses.

Las alteraciones de la conducta pueden tomar diversas formas incluyendo nerviosismo, insomnio, variación del estado de ánimo y de la psiquis y psicopatías.

La úlcera péptica es una complicación ocasional de la terapia con Corticosteroides, también pueden causar Diabetes mellitus. (4)

### **Interacciones farmacológicas de Corticosteroides**

Las acciones de los Corticosteroides frecuentemente están relacionadas en forma compleja con las funciones de otras hormonas.

Por ejemplo en ausencia de hormonas lipolíticas, el cortisol incluso en concentraciones altas prácticamente no tiene ningún efecto sobre la lipólisis en el tejido adiposo in vitro.

Del mismo modo si existe deficiencia de glucocorticoides una amina Simpaticomimética tiene sólo un pequeño efecto sobre la Lipólisis.

Sin embargo, si se agrega una cantidad mínima necesaria de cortisol, el efecto lipolítico de la amina simpaticomimética se hace evidente. (4)

### **Caso Clínico:**

Se informa de un bebé de 2 meses de edad que presentó trombocitopenia isoimmune durante el primer mes de vida la madre notó que el niño sangraba significativamente al cortarle las uñas de manos y pies, es llevado a consulta por presentar puntillero petequeial generalizado, por tiempo indefinido.

El examen clínico dio como única anomalía el puntillero petequeial.

Los exámenes de laboratorio mostraron anemia moderada hemoglobina 9.2 g/dl y trombocitopenia 7000 plaquetas/mm<sup>3</sup> se identificaron anticuerpos antiplaquetarios del tipo IgG se instituyó tratamiento a base de Prednisona a dosis inicial de 2.5 mg/kg. de peso diariamente.

Estableciéndose un programa de vigilancia periódica semanalmente con el objetivo de valorar su condición clínica y hematológica y ajustar la dosis del esteroide de acuerdo a la respuesta obtenida. al cabo de 8 semanas el niño persistió en excelentes condiciones clínicas y su cuenta de plaquetas era ya de  $226000/\text{mm}^3$  , por lo que se suspendió gradualmente el medicamento continuando con su vigilancia clínica.

Hasta el momento de este informe, ya sin tratamiento por 6 semanas, continúa sin cambios clínicos ni hematológicos significativos y sin evidencia de sangrado. Su cuenta de plaquetas sigue dentro de cifras normales. (5)

Este caso tiene especial interés por las siguientes razones:

El antecedente de LES en la mamá del niño ante la posibilidad de producción de anticuerpos antiplaquetarios y su transmisión transplacentaria al producto.

La afortunada benignidad de las manifestaciones hemorrágicas, que no condujeron a problemas mayores durante el tiempo en que curso prácticamente sin atención médica.

Aún cuando no fue posible profundizar en cuanto al estudio, identificación y cuantificación de los anticuerpos antiplaquetarios encontrados en el niño cabe suponer que el niño tuvo un número elevado de anticuerpos antiplaquetarios, ya que el proceso persistió por prácticamente 16 semanas. fue benéfico para el niño haber instituido el tratamiento con Prednisona. Ya que se tuvo una buena respuesta clínica, habiendo protegido adecuadamente al niño de algunas complicaciones. (5)

#### **4.1.3 Danazol: es un andrógeno atenuado**

El Danazol es un medicamento que se ha empleado en los últimos años para el tratamiento de la P.T.I. con el que se obtiene algún tipo de respuesta en alrededor del 65 % de los casos.

Las ventajas que ofrece este medicamento son su buena tolerancia y la baja incidencia de efectos colaterales, los que se relacionan principalmente con su acción androgénica y hepatotoxicidad su principal desventaja es su costo elevado (32).

Danazol

Es efectivo en 40 a 50 % de pacientes

Dosis: 200 a 600 mg / día

Con un tiempo de respuesta de 1 a 6 semanas. (11)

### **Farmacocinética de Danocrine(Danazol):**

Absorción metabolismo y excreción:

Danocrine inyectado como solución oleosa absorbida, metabolizada y excretada tan rápidamente que el efecto androgénico es pequeño.

Administrada por vía oral, es fácilmente absorbida pero resulta aun menos efectiva ya que gran parte es metabolizada por el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica.

Después de la administración del medicamento radiomarcado, se encuentra un 90% de la radioactividad en la orina; el 6% aparece en las heces luego de cumplir la circulación enterohepática.

Los productos urinarios incluyen androsterona y etiocolanolona también se excretan cantidades pequeñas de androstanediol y estrógenos, en su mayor parte como conjugados glucurónidos y sulfatos. (4)

### **Farmacodinamia:**

Inhibe la hipófisis y el edema angioneurótico hereditario. (4)

Inhibe la hipófisis: Una acción de los andrógenos es la regulación de la producción de LH por el sistema hipotalámico-hipofisario. (4)

En el tratamiento del edema angioneurótico hereditario los esteroides como Danazol que son andrógenos débiles son tanto o más efectivos que los andrógenos potentes, la respuesta de hombres y mujeres a estos agentes orales es similar. Los 17 alfa-alquil andrógenos elevan las concentraciones de algunas glucoproteínas plasmáticas que son sintetizadas en el hígado, entre ellas algunos factores de la coagulación y el inhibidor del primer componente del complemento. Es probable entonces, que los efectos favorables de los andrógenos en el edema angioneurótico hereditario se deban a un efecto secundario de estos 17alfa-alquil esteroides sobre la función hepática más que a la propia acción androgénica. (4)

**Mecanismo de acción de Danazol (Danocrine):**

Inhibe la síntesis de proteínas.

Su mecanismo de acción no es bien conocido pero parece que quita a las plaquetas las proteínas receptoras de los anticuerpos y así no ocurre la fagocitosis que causa la P.T.I. (11)

Por lo tanto hay aumento de plaquetas.

**Danocrine (Danazol) Andrógeno atenuado:****Efectos adversos de danocrine:**

Cuando se emplea en mujeres puede provocar masculinización.

Cuando se emplea en hombres causa efectos feminizantes.

Efectos tóxicos: Edema. La retención de agua junto con cloruro de sodio es un efecto constante en la administración de Danocrine y es responsable de gran parte del aumento de peso. (4)

**Interacciones farmacológicas de Danazol (Danocrine)**

Danazol (Danocrine): un andrógeno atenuado.

La espironolactona y la cimetidina tienen efectos secundarios antiandrogénicos.

El acetato de ciproterona y la flutamida son antagonistas específicos de la unión del andrógeno a su receptor. (4)

#### **4.1.2 Colchicina:**

Experimentalmente, Strother y colaboradores han empleado Colchicina a dosis de 0.6 mg al día para el tratamiento de la P.T.I. con evidencia de respuesta alrededor del decimocuarto día de tratamiento y remisión completa en 4 de 17 pacientes. (33 )

**Dosis: 0.6-1.8 mg/ día**

##### **Farmacocinética de Colchicina:**

La Colchicina se absorbe con rapidez después de la administración oral, produciéndose concentraciones plasmáticas máximas en 0.5 a 2 horas. La Colchicina se encuentra en grandes cantidades en el Riñón hígado y bazo, pero parece estar en gran parte excluida del corazón, músculo esquelético y cerebro.

La Colchicina puede detectarse en los leucocitos y en la orina durante no menos de 9 días después de una sola dosis intravenosa. (4)

##### **Farmacodinamia:**

Efectos farmacológicos:

La Colchicina disminuye la temperatura corporal, aumenta la sensibilidad a los depresores centrales, deprime el centro respiratorio, potencia la respuesta a los agentes simpaticomiméticos, produce vasoconstricción e induce hipertensión por estimulación vasomotora central favorece la actividad gastrointestinal mediante la estimulación neurogénica, pero la deprime por una acción directa, y altera la función neuromuscular. (4)

##### **Mecanismo de acción de Colchicina:**

Colchicina: el aumento de plaquetas ocurre porque causa baja de leucocitos.

No cura definitivamente la P.T.I. porque al volver a aumentar los leucocitos siguen fagocitando a las plaquetas.

### **Reacciones adversas de Colchicina:**

En la intoxicación aguda por Colchicina se produce una gastroenteritis hemorrágica.

Daño vascular extenso, nefrotoxicidad, depresión muscular y parálisis ascendente del sistema nervioso central.

La administración prolongada de Colchicina tiene riesgo de:

Agranulocitosis, anemia aplásica, miopatía, alopecia y azoospermia. (4)

### **Interacciones farmacológicas de Colchicina**

La Colchicina:

- Aumenta la sensibilidad a los depresores centrales.
- Potencia la respuesta a los agentes simpaticomiméticos. (4)

#### **4.1.4 Vincristina:**

La vincristina es uno de los alcaloides de la vinca es un medicamento inmunosupresor por lo que su uso en pacientes con P.T.I no esta plenamente justificado y se reserva como una de las últimas opciones en el tratamiento farmacológico de P.T.I. (36)

Dosis: 1-2 mg via I.V 2 o 3 dosis por semana

Es efectiva para aumentar la cuenta de plaquetas a valores normales  
En un 50 % de pacientes refractarios a otros tratamientos. (11)

#### **Farmacocinética de la vincristina:**

Absorción, destino y excreción:

Después de la administración oral de vincristina, la absorción no puede predecirse la vincristina se une a proteínas plasmáticas.

Este medicamento es extensamente concentrado en las plaquetas y en menor cantidad en los leucocitos y los eritrocitos.

La vincristina tiene un patrón de depuración plasmática multifásico la vida media terminal es de unas 24 horas.

La vincristina es metabolizada en el Hígado, pero no se encontraron derivados biológicamente activos. (4)

Aproximadamente el 15% de la dosis administrada se detecta en la orina en Forma inalterada y casi el 10% se recupera en las heces luego de la excreción biliar. (4)

#### **Farmacodinamia de Vincristina:**

Acciones neurológicas: con frecuencia produce anomalías neuromusculares este efecto adverso ha demostrado ser en la mayoría de los casos el factor limitante durante el tratamiento con Vincristina. (4)

Se han reconocido distintos tipos de manifestaciones con las dosis clínicas usadas la más frecuente es la neuropatía periférica. También se ha observado hipoestesia y hormigueo de las extremidades, seguidos por debilidad, pérdida de los reflejos, pie péndulo, ataxia, calambres musculares y dolores neuríticos estudios neurofisiológicos clínicos han demostrado que la depresión de los reflejos osteotendinosos profundos es el signo más temprano y más firme de la inducción de la neuropatía causada por la Vincristina. (4)

Sin embargo estos síntomas no justifican la reducción de la dosificación. (4)

La debilidad en la musculatura de las extremidades es el indicador más importante de la toxicidad de la dosis límite. (4)

También se ha observado una debilidad muscular que compromete la laringe y los músculos extrínsecos del ojo. (4)

El sistema nervioso autónomo puede ser responsable del desarrollo de una constipación grave y aun obstructiva, que puede desarrollarse con frecuencia después de una administración prolongada de vincristina. (4) Porque tiene efectos tóxicos en el sistema nervioso autónomo. (46)

#### **Mecanismo de acción de Vincristina:**

La vincristina causa baja de leucocitos por lo que hay menos fagocitosis de las plaquetas y va a aumentar su cuenta curando la P.T.I.

### Reacciones adversas de Vincristina:

1)La toxicidad clínica de vincristina es principalmente neurológica porque produce anomalías neuromusculares (4). Por sus efectos tóxicos en el sistema nervioso autónomo y sistema nervioso periférico. (46)

2)La constipación grave que en algunas ocasiones provoca dolores abdominales.

3)Alopecia que es reversible. (4)

4)Puede presentarse leucopenia, trombocitopenia, anemia, poliuria, disuria, fiebre y síntomas gastrointestinales. (4)

5)Toxicidad isquémica cardíaca, Hiperuricemia. (4)

### Interacciones farmacológicas de Vincristina:

La Vincristina es efectiva en la enfermedad de Hodgkin y en otros linfomas y aunque parece tener poca utilidad como fármaco único cuando se emplea junto con mecloroetamina, prednisona y procarbazona es el tratamiento de elección. (4)

La Vincristina es un agente importante en los linfomas no Hodgkin, particularmente cuando se administra con Cyclofosfamida, bleomicina, doxorubicina y Prednisona. (4)

#### 4.1.5 Cyclofosfamida:

La Cyclofosfamida es un agente de quimioterapia que causa inmunosupresión, por lo que parece lógico tratar la P.T.I. con este fármaco pero en la actualidad esto debe cuestionarse, porque causa efectos adversos muy severos y su uso no está plenamente justificado por ser un padecimiento no maligno y dejar a la Cyclofosfamida como última opción en la terapia farmacológica para P.T.I. (36)

Dosis: 2 mg/ Kg. de peso

Da buenos resultados en alrededor de 60% de los pacientes con tiempo de respuesta de 2 a 8 semanas. (11)

También se puede administrar Cyclofosfamida

A. Dosis: 1 a 1.5 g/ 1 día por mes por 2 a 4 meses

### **Farmacocinética de Cyclofosfamida:**

Absorción, destino y excreción.

La Cyclofosfamida se absorbe bien por vía oral, se activa por el sistema citocromo p450 hepático. (4)

Es metabolizada en hígado formando diversos metabolitos activos. (Neal)

La Cyclofosfamida es convertida primero a 4-hidroxiciclofosfamida, la cual se encuentra en un estado de equilibrio con el tautómero acíclico aldofosfamida.

Estos compuestos pueden ser oxidados posteriormente por la aldehído oxidasa hepática y tal vez por otras enzimas, produciendo los metabolitos carbofosfamida y 4-cetocyclofosfamida, ninguno de los cuales posee una actividad biológica significativa. Pareciera que estas reacciones metabólicas reducen el daño hepático, mientras que cantidades significativas de Cyclofosfamida, son transportadas por el sistema circulatorio a los órganos en los que tiene actividad Hígado y médula ósea. (4)

La aldofosfamida puede ser convertida por una reacción de beta eliminación en las células que son susceptibles a la citólisis, generando cantidades estequiométricas de mostaza fosforamida y de acroleina. Este último compuesto puede ser el responsable de la cistitis hemorrágica que se presenta durante el tratamiento con Cyclofosfamida. (4)

Una hora después de su administración oral se alcanza la concentración máxima en plasma, siendo la vida media en plasma de alrededor de 7 horas. (4)

La Cyclofosfamida que es relativamente inactiva desde el punto de vista biológico, se elimina en forma muy lenta del organismo. Los metabolitos activados (4-hidroxiciclofosfamida) dan lugar a la formación de mostaza fosforamida o son detoxificados por la formación de metabolitos inactivos que son excretados rápidamente por los riñones. (4)

**Farmacodinamia:**

Acciones farmacológicas y citotóxicas:

Ciclofosfamida, Mustina y chlorambucil son agentes alquilantes ampliamente utilizados para quimioterapia en cáncer, su uso prolongado causa diversos efectos en la gametogenesis muchos hombres quedan permanentemente estériles, son asociados con una creciente incidencia de leucemia no linfocítica aguda. (46)

Aunque la acción citotóxica general de Ciclofosfamida es similar a la de otros agentes alquilantes, se han observado algunas diferencias de importancia. (4)

Mustina es muy tóxica y causa severos vómitos. (46)

Chlorambucil esta tendiendo a desplazar a otros agentes alquilantes porque tiene efectos adversos más suaves. (46)

Ciclofosfamida es metabolizada en hígado formando diversos metabolitos activos, un metabolito, acroleína ocasionalmente causa cistitis hemorrágica que es una complicación seria. (46)

Comparada con la mecloretamina el daño sobre los megacariocitos y la trombocitopenia son menos frecuentes. (4)

Otra manifestación de selectividad poco común es que provoca un daño más importante sobre los folículos pilosos que con frecuencia resulta en alopecia. (4)

**Mecanismo de acción de Ciclofosfamida:**

Ciclofosfamida inhibe la médula ósea, como en ella ocurre la producción de leucocitos que son las células del sistema inmune que fagocitan a las plaquetas.

Habiendo menos leucocitos se espera que aumenten las plaquetas.

**Interacciones farmacológicas de Ciclofosfamida:**

La Ciclofosfamida se emplea con frecuencia en combinación con metotrexato y fluorouracilo como terapia adyuvante.

También se utiliza en combinación con doxorubicina, vincristina y Prednisona.

Por su potente propiedad inmunosupresora, la Cyclofosfamida ha recibido considerable atención para controlar el rechazo de órganos luego de trasplantes y en enfermedades no neoplásicas asociadas con alteraciones inmunológicas.

Es necesario efectuar una evaluación cuidadosa de la función de la médula ósea y en los tratamientos prolongados mantener el recuento de leucocitos como mínimo 4000/ mm<sup>3</sup>. (4)

#### **Reacciones adversas de Cyclofosfamida:**

Severa alopecia, cistitis hemorrágica, inhibe la médula ósea y riesgo de leucemia aguda. (11)

Pueden producirse náuseas y vómitos. (4)

#### **4.1.6 Vitamina C**

La vitamina C es adyuvante en el tratamiento para P.T.I. porque interviene en el proceso de cicatrización de las heridas por medio de la síntesis de colágeno. (4)

La vitamina C junto con las plaquetas conserva la integridad y resistencia de los capilares. (2)

#### **Farmacocinética**

##### **Absorción, destino y excreción**

El ácido ascórbico se absorbe rápidamente desde el intestino y su absorción de la dieta es casi completa cuando se da vitamina C en una dosis oral única la absorción ocurre en un 75%.

El ácido ascórbico está presente en el plasma y se distribuye de manera homogénea en todas las células del organismo.

Las concentraciones de vitamina C en los leucocitos en ocasiones se toman para representar las de los tejidos.

La ingestión adecuada de vitamina C esta asociada con concentraciones superiores a 0.5 mg/ dl.

La ingestión diaria de 5 a 10 mg de vitamina C provee un depósito corporal total de 600 a 1000 mg de ascorbato cuando se consumen 60 mg de

vitamina C por día, la concentración en el plasma alcanza 0.8 mg/dl y el depósito corporal está alrededor de 1500 mg.

El umbral renal para el ácido ascórbico es de alrededor de 1.5 mg de plasma Y las cantidades mayores se excretan cuando la ingestión diaria excede los 100 mg.

Una vía del metabolismo de la vitamina C implica su conversión a oxalato y su excreción final por la orina; el dehidroascorbato es un intermediario.

El ácido ascórbico 2-sulfato también ha sido identificado como metabolito de la vitamina C en la orina. (4)

### **Farmacodinamia**

#### **Funciones fisiológicas**

El ácido ascórbico funciona como cofactor en reacciones de hidroxilación y amidación, transfiriendo electrones a las enzimas que proveen equivalentes reductores.

Se requiere para la conversión de ciertos residuos de prolina y lídian del procolágeno a hidroxiprolina e hidroxilisina durante la síntesis de colágeno, la oxidación de las cadenas laterales de lisina en las proteínas para formar hidroxitrimetilisina para la síntesis de carnitina, la conversión de ácido fólico a ácido folínico, la hidroxilación de la dopamina para formar noradrenalina.

A nivel tisular, una función principal del ácido ascórbico está relacionada con la síntesis de colágeno, proteoglucanos y otros constituyentes orgánicos de la matriz intercelular en tejidos tan distintos como el diente, el hueso y el endotelio capilar.

Aunque el efecto del ácido ascórbico sobre la síntesis de colágeno ha sido atribuido a su función en la hidroxilación de la prolina, evidencia reciente sugiere también que hay una estimulación directa de la síntesis del péptido colágeno. (4)

#### **Mecanismo de acción de vitamina C**

La vitamina C junto con las plaquetas conserva la integridad y resistencia de los capilares. (2)

El ácido ascórbico interviene en el proceso de cicatrización de las heridas por medio de la síntesis de colágeno. (4)

La síntesis de la sustancia intercelular del endotelio, precisa de la vitamina C lo que explica las manifestaciones purpúricas del escorbuto. (47)

La vitamina C y las plaquetas realizan una función de protección del endotelio que impide la ruptura de capilares y la formación de equimosis. (4)

### **Reacciones adversas de vitamina C:**

Contraindicaciones: Úlcera péptica, gastritis.

### **Reacciones secundarias:**

En algunos casos la vitamina C favorece la litiasis renal y puede provocar gastritis.

### **Interacciones farmacológicas de Vitamina C:**

El ácido ascórbico promueve la actividad de una enzima amidante que se piensa que está implicada en el procesamiento de ciertas hormonas peptídicas, como la oxitocina, la hormona antidiurética y la colecistoquinina.

Al reducir el hierro férrico no hemo en el estómago al estado ferroso, el ácido ascórbico también promueve la absorción intestinal de hierro.

Además, el ácido ascórbico desempeña una función, aunque poco definida en la síntesis de esteroides por la corteza suprarrenal. (4)

### **Tratamiento de emergencia para P.T.I.**

#### **1. Gamaglobulina intravenosa**

Dosis: 50 a 100 g vía I.V. por 1 a 2 días

#### **2. Dosis altas de Corticosteroides**

Dosis: 1g de metilprednisolona vía I.V. por 3 días se puede administrar una dosis equivalente de algún otro Corticosteroide.

3. en casos extremos se pueden administrar los dos tratamientos anteriores al mismo tiempo. (50)

Fármaco	Dosis	Vía Administración	Reacciones Adversas
Prednisona	50-100 mg/día	Oral	Osteoporosis, Psicopatías, Diabetes Mellitus
Colchicina	0.6-1.8 mg/día	Oral	Gastroenteritis hemorrágica, Parálisis ascendente del sistema nervioso central
Danazol	50-100 mg/día	Oral	Edema: Retención de agua aumento de peso
Vincristina	1-2 mg/ día	Intravenosa (I.V.)	Anormalidades neuromusculares, constipación grave
Ciclofosfamida	2mg/Kgde peso/ día	Oral	Severa alopecia, cistitis hemorrágica supresión de medula ósea riesgo de leucemia aguda, náuseas y vómito
Vitamina C	2 g / día	Oral	Litiasis renal, gastritis.

**Tabla 3 Resumen del tratamiento farmacológico.**

## **V Manejo Terapéutico no farmacológico**

Es la secuencia de procedimientos a seguir en el tratamiento para lograr la curación sin medicamentos del paciente con P.T.I.

Estos procedimientos son:

- \_ Inmunoglobulina intravenosa.
- \_ Transfusión de concentrados plaquetarios.
- \_ Esplenectomía.

### **5.1 La inmunoglobulina intravenosa**

Se ha empleado la globulina gama endovenosa anti-D o la inyección intramuscular de globulina gama anti-D hiperinmune; se aplican inmediatamente antes de la transfusión de los concentrados plaquetarios con el fin de bloquear el sistema fagocítico mononuclear, favoreciendo así la sobrevivencia de las plaquetas y su acción hemostática. (36)

#### **Ventajas de inmunoglobulina I.V.**

En un paciente con P.T.I. el tiempo de vida media de las plaquetas se acorta al aplicar la inmunoglobulina I.V. inmediatamente antes de la transfusión de concentrados plaquetarios se logra que las plaquetas tengan un tiempo de vida media mayor al bloquear el sistema fagocítico mononuclear que es el responsable de la fagocitosis de las plaquetas. (36)

#### **Desventajas de Inmunoglobulina I.V.**

Causa hemólisis subclínica. (36)

Puede causar insuficiencia renal, hay 2 casos reportados de insuficiencia renal inducida inmediatamente después de la administración de inmunoglobulina I.V. (15)

### **5.1 La inmunoglobulina intravenosa es un tratamiento efectivo para P.T.I.**

A 6 niños con P.T.I. se les administró una sola dosis de anti-D (Win RHO – SD) 50 microg/ Kg.

Vía I.V. aplicada durante 5 minutos.

Se concluye que inmunoglobulina intravenosa es efectiva en el tratamiento de P.T.I (14)

Aproximadamente de 70 a 80 % de niños y adultos con P.T.I. responden al tratamiento con Inmunoglobulina anti-D (16)

#### **Mecanismo de acción de inmunoglobulina intravenosa:**

Es efectivo para curar P.T.I. porque bloquea el sistema retículo-endotelial y así este sistema no fagocita a las plaquetas aumentando su cuenta. (14)

#### **Reacciones adversas de inmunoglobulina intravenosa.**

Causa hemólisis subclínica. (36)

Puede causar insuficiencia renal.

Hay 2 casos de insuficiencia renal inducida después de la administración de inmunoglobulina I.V (15)

#### **5.1.2 transfusión de concentrados plaquetarios:**

Al paciente con P.T.I. con una hemorragia que amenace su vida hay que administrarle concentrados de plaquetas.

Es importante distinguir que en P.T.I. no son los concentrados plaquetarios la primera opción terapéutica sino fármacos como los Corticosteroides.

Para esta enfermedad en circunstancias críticas como la necesidad urgente de practicar la esplenectomía se han utilizado los concentrados plaquetarios.

Debe subrayarse que los concentrados plaquetarios se obtienen de una bolsa de sangre estándar donada por una persona, pero también se cuenta con los concentrados plaquetarios obtenidos por el método de hemaféresis que contienen más de 300 000 plaquetas en un volumen aproximado de 300 ml, en otras palabras se obtienen de un mismo donador en número equivalente a cuatro concentrados de los obtenidos de una bolsa de sangre

Se ha establecido en 72 horas el periodo máximo de conservación de las plaquetas mantenidas a una temperatura de 22 grados centígrados.

Para dosificar las plaquetas, debe establecerse una estrategia de acuerdo con el diagnóstico y la condición clínica del paciente: no debe prescribirse su transfusión en base sólo a cifras del recuento plaquetario.

Una estrategia es la de aplicar dosis mayores a un concentrado por cada 10 Kg. de peso en aquellos pacientes que cursan con el síndrome de trombocitopenia y que tienen una hemorragia severa en retina o cerebral o bien en caso de ser necesario practicar un procedimiento diagnóstico o terapéutico a fin de lograr cifras de 50 000 a 100 000 plaquetas por  $\text{mm}^3$ .

En pacientes con hemorragia o trombocitopenia severa que por la naturaleza de su padecimiento evolucionan por lapsos prolongados, la dosis de plaquetas debe ser la necesaria para que evite el sangrado, independientemente de la cifra de plaquetas que se alcance, ya que éstas se consumen durante la hemostasia.

No debe olvidarse que el desequilibrio del balance de los diferentes factores que intervienen en el proceso de la coagulación; pueden prolongar un cuadro hemorrágico. (36)

## **5.2 Esplenectomía: Es un procedimiento quirúrgico por el que se quita el bazo**

Que es el órgano en el que ocurre la mayor destrucción de plaquetas por el sistema Retículo-endotelial. El tratamiento inicial para P.T.I. consiste en la administración de glucocorticoides con los cuales generalmente se logra un ascenso del número de plaquetas sin embargo en un número considerable existe recaída al suspender el medicamento; se logra remisión completa inicial en el 70% de los pacientes pero la respuesta a 5 años es de 10 a 40%.

La esplenectomía se indica ante la falla terapéutica que ocurre por la incapacidad del medicamento para elevar la cifra de plaquetas, o bien por la recurrencia de la plaquetopenia al suspender los medicamentos; la frecuencia de curación postesplenectomía va de 50% a más de 80% con respuesta completa y sostenida arriba de 65%.

El advenimiento de la cirugía laparoscópica permite que diversas intervenciones, entre ellas la esplenectomía puedan realizarse por esta vía.

La ventaja de este procedimiento es que evita las incisiones abdominales lo cual disminuye el dolor el íleo y la formación atelectasias en el postoperatorio.

Las incisiones pequeñas permiten que el tiempo de recuperación y el retorno a las actividades cotidianas sea más rápido, y además las cicatrices sean más cosméticas.

La esplenectomía laparoscópica se emplea predominantemente en enfermedades hematológicas que habitualmente cursan sin esplenomegalia, como es el caso de la P.T.I.

Se ha observado un 84% de respuesta completa postesplenectomía tomando como criterio de respuesta completa que el paciente se encontrara asintomático y sin tratamiento a 12 meses de la esplenectomía independientemente de la cuenta de plaquetas.

Es un hecho conocido que la esplenectomía aumenta el riesgo de infección por bacterias encapsuladas como *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, así como tasas elevadas de neumonía, sepsis y meningitis.

Por estas razones, generalmente los pacientes sometidos a esplenectomía reciben vacuna antineumocócica y de ser posible anti-*H. Influenzae* los pacientes que reciben estas vacunas no presentan sepsis por bacterias encapsuladas. ( 7 )

## **5.2. Esplenectomía:**

Muchos pacientes no responden inicialmente en la forma adecuada o sus plaquetas vuelven a bajar cuando se reduce la dosis de corticoides la esplenectomía. Se indica ante la falla terapéutica, que ocurre por la incapacidad de la Prednisona para elevar la cifra de plaquetas, o bien por la recurrencia de la plaquetopenia al suspender los medicamentos, la

frecuencia de curación postesplenectomía va de 50% a más de 80% con respuesta completa y sostenida de arriba de 65%.

Se observa un 84% de respuesta completa postesplenectomía tomando como criterio de respuesta completa que el paciente se encontrara asintomático y sin tratamiento a 12 meses de la esplenectomía independientemente de la cuenta de plaquetas. ( 7 )

#### **Ventajas:**

La frecuencia de curación postesplenectomía va de 50% a más de 80% con respuesta completa y sostenida de arriba de 65%.

#### **Mecanismo de acción de esplenectomía:**

Esplenectomía: Es un procedimiento quirúrgico por el que se quita el bazo que es el órgano en el que ocurre la mayor destrucción de plaquetas por el sistema retículo-endotelial por lo que al quitar el bazo las plaquetas aumentan y se cura la P.T.I.

#### **Desventajas:**

#### **Efectos adversos de esplenectomía:**

Es un hecho conocido que la esplenectomía aumenta el riesgo de infección por bacterias encapsuladas como *S. pneumoniae* y *H. influenzae* como tasas elevadas de neumonía sepsis y meningitis.

Por estas razones, generalmente los pacientes sometidos a esplenectomía, reciben vacuna antineumocócica y de ser posible antiH.influenzae. (7)

La morbimortalidad por esplenectomía es de un 10% en adultos (7)

En niños y bebés el porcentaje de morbimortalidad aumenta.

En mujeres embarazadas que tienen P.T.I. la esplenectomía debe reservarse sólo en caso de enfermedad materna grave, ya que tiene una mortalidad fetal hasta del 31 %. (37)

### **Secuencia actual para el tratamiento óptimo de la púrpura trombocitopénica autoinmune:**

Los tratamientos más antiguos son los Corticosteroides, la esplenectomía y los agentes inmunodepresores.

Por la forma en que aparecieron estos tratamientos y que esta enfermedad fue identificada con un patrón fisiopatológico de autoinmunidad, al paso del tiempo estos primeros tratamientos fueron considerados como rutinarios, esto resulta peligroso en el caso de los fármacos inmunodepresores (por ejemplo la Cyclofosfamida) debido a que se acompañan de graves complicaciones tanto tempranas como tardías.

En la década de los 80 aparecen diferentes enfoques para el tratamiento de P.T.I.

Dentro de los cuales, el Danazol un andrógeno atenuado sintético y las transfusiones de anticuerpos anti-D (IV, IM o con eritrocitos cubiertos con anticuerpos) se han incorporado como terapéuticas estándar, dirigidas a los pacientes con P.T.I. de evolución crónica; después del uso de los Corticosteroides o en el caso de pacientes esplenectomizados (con P.T.I. refractaria) una vez que no hubo respuesta o se presentó recaída a la esplenectomía. Estos tratamientos son útiles particularmente en pacientes que pueden ser muy frágiles como los niños, los ancianos y las mujeres en edad reproductiva o que tienen metrorragias.

El tratamiento con Colchicina tiene poca utilidad, otros tratamientos son complicados, tienen una toxicidad inaceptable y son costosos.

En la literatura existe escasa información sobre estos tratamientos que no permite valorar adecuadamente sus efectos y por lo tanto, el lugar que ocupan en una secuencia terapéutica racional.

En los años 90 realizar la elección acerca de cual tratamiento emplear en los pacientes con P.T.I. no parece una tarea difícil sin embargo el verdadero problema se presenta al considerar que se trata de una enfermedad autoinmune, porque parece lógico tratar este padecimiento con fármacos inmunodepresores.

En la actualidad esta conducta tiene que cuestionarse ya que en la mayoría de los pacientes con P.T.I. no está plenamente justificada.

En este trabajo se presenta un índice novedoso esto es un método para valorar los tratamientos con objeto de tener un mejor apoyo al hacer la elección de la terapéutica adecuada en pacientes con P.T.I. (36)

Que tiene la finalidad de orientar al médico tratante acerca de un sistema para valorar cual es el tratamiento óptimo y racional para los pacientes afectados por este padecimiento. (36)

Este índice toma en cuenta en conjunto a diversas variables, las cuales se observan en los diferentes tratamientos, tales como: el costo del tratamiento, la respuesta al mismo la utilidad real que se obtiene por evaluar la duración de la respuesta, relacionándola con la necesidad o no de medicamentos para sostener esta respuesta y además sobre todo, si el tratamiento se ajusta con las normas vigentes tanto de ética como de bioseguridad. (36)

La ética y bioseguridad por medio de una evaluación de análisis de costo y sus complicaciones. (36)

El índice se ha denominado CRUEB, significa costo, respuesta, utilidad, ética y bioseguridad y en el mismo también se hace una corrección, tomando en cuenta el número de pacientes analizados, para así extrapolar cual es la confiabilidad de los resultados, puesto que con frecuencia en este padecimiento aparecen informes con resultados impactantes, pero acerca de grupos pequeños de pacientes, tratados en estudios no controlados cuyo valor debe ser cuidadosamente analizado. (36)

En esta forma el índice CRUEB pretende cubrir las principales variables que afectan el valor real de los tratamientos y tener utilidad al lograr una elección adecuada, en relación de los tratamientos que se pueden aplicar en este padecimiento, más útiles y menos riesgosos. (36)

Los resultados obtenidos de acuerdo a las variables analizadas en los diversos tratamientos para el índice CRUEB:

En cuanto al costo del tratamiento, tuvieron menor costo los tratamientos con Corticosteroides cuyo prototipo es la Prednisona; un costo intermedio fue originado por el Danazol, los inmunodepresores y los tratamientos con anti-D IM o con eritrocitos cubiertos con anticuerpos anti-D.

El mayor costo se presentó con la esplenectomía debido a que es un procedimiento quirúrgico; también con el anti-D IV, con los tratamientos a base de IgG en dosis altas IV y con la quimioterapia combinada.

En relación a la duración de la respuesta un tiempo limitado de uso se pudo observar claramente con la esplenectomía (procedimiento quirúrgico) y con los medicamentos, sólo con los Corticosteroides (30 a 45 días).

Los demás tratamientos, habitualmente requieren utilizar el medicamento para sostener la respuesta.

Debido a que históricamente diversas terapias se han utilizado ampliamente, el puntaje relacionado con el número de casos, favoreció a los Corticosteroides, la esplenectomía, la IgG IV, el Danazol y los inmunodepresores. (36)

#### **Utilidad del índice CRUEB:**

El resultado del índice CRUEB con un valor positivo indica que el tratamiento es útil; la respuesta en la cuenta de plaquetas con remisión excelente y tuvo una duración aceptable; el costo del tratamiento es accesible y no hay complicaciones peligrosas o bien algunas de estas son justificadas debido a la gran utilidad del tratamiento y que en esta forma la terapia se ajusta a normas de ética y bioseguridad correspondientes a un padecimiento no maligno. (36)

El resultado del índice CRUEB con un valor negativo indica que la utilidad del tratamiento puede ser cuestionada; o bien la duración de la respuesta no es suficiente y requiere del medicamento para mantener esa respuesta.

En muchos casos el costo es inaceptable y las complicaciones pueden ser peligrosas.

En algunos tratamientos aún no se describen resultados en un número aceptable de pacientes.

Tanto por los informes de la literatura como por los resultados del índice para P.T.I. el tratamiento inicial debe ser con los Corticosteroides(más 39) y si hay recaída se debe pasar a la esplenectomía (más 13)

Con estos dos enfoques terapéuticos hay los valores positivos más altos de CRUEB y además se obtiene esa respuesta prolongada en más del 80% de los pacientes.

El anti-D IM (Inmunoglobulina vía intramuscular) (más 5.2) puede ser útil especialmente en niños y los eritrocitos cubiertos con anticuerpos en los adultos; ambos permiten reducir la dosis de los Corticosteroides, al igual que diferir la esplenectomía cuando hay contraindicaciones a la misma. (36)

Estos tratamientos con anti-D resultaron con un CRUEB positivo, aunque como cabría esperar en valores inferiores al de los Corticosteroides y la esplenectomía. (36)

Es importante que los Corticosteroides se pueden emplear en cualquier momento, en las dosis convencionales especialmente cuando hay recaída de la esplenectomía o antes de usar los inmunodepresores, también se pueden utilizar con Danazol y con los tratamientos con anti-D. (36)

El tratamiento con Danazol tuvo un CRUEB con valor negativo mínimo (-2), acorde con sus características de costo, calidad de respuesta, necesidad de usar dicho medicamento para sostener la respuesta y las complicaciones. (36)

A pesar de que el Danazol tuvo CRUEB negativo, por la facilidad de administración y por otras ventajas, el Danazol aún se ubica cuando menos tras la recaída de la esplenectomía. (36)

Este análisis también permitió demostrar con certeza que el tratamiento con anti-D para uso endovenoso tuvo CRUEB negativo, tanto pre esplenectomía (-8.2) como post esplenectomía (-14) y que en este sentido son superiores los tratamientos a base de eritrocitos cubiertos (opzonizados) con anti-D, debido a su mayor efectividad en los pacientes previamente esplenectomizados (+ 0.5), también por su buena disponibilidad (se utiliza anti-D en preparación intramuscular) y menor costo (10 a 20% de la dosis endovenosa). (36)

El análisis también fue consistente en fundamentar que de todos los tratamientos disponibles para la P.T.I. los tratamientos con anti-D (IM, IV o con eritrocitos cubiertos) son los únicos que no tienen complicaciones de importancia y sobre todo, establecer los valores negativos más significativos del CRUEB en los tratamientos con inmunodepresores (-10), con quimioterapia combinada (-14). (36)

Por ética esos enfoques terapéuticos únicamente se deben utilizar en aquellos casos con púrpura intensa y en quienes no hay adecuado control con los tratamientos de menor riesgo. (36)

<b>Secuencia Terapéutica</b>	<b>Índice CRUEB</b>
Tratamiento inicial	
1) Corticosteroides	+ 39
2) anti-D IM (niños)	+ 5.2
3) Eritrocitos cubiertos con Anti- D (niños y adultos)	+3.8
4) Esplenectomía	+ 13
Tratamiento en Refractarios	
5) Danazol	- 2.0
6) Eritrocitos cubiertos con Anti- D	+ 0.5
7) Cyclofosfamida	- 14
8) Inmunodepresores	- 10

**Tabla 4 Definición de la secuencia terapéutica actual.**

En la tabla 4 se sintetiza la secuencia terapéutica actualizada a los nuevos conocimientos de los doctores Martínez Murillo, Sandra Quintana y Raúl Ambríz, quienes forman parte del grupo de trabajo que en México ha tenido una gran solidez profesional y una gran reputación en el campo de las enfermedades hemorrágicas, como es el Banco central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. (36)

### 5.3 Tratamiento Psicológico y dieta.

Siguiendo estas recomendaciones el paciente estará en disposición de responder mejor al tratamiento farmacológico y no farmacológico.

#### Tratamiento Psicológico:

El paciente con P.T.I. necesita apoyo psicológico familiar grupal e institucional, y debe acudir a un psicólogo para que le ayude a tener buen ánimo y no caer en la depresión y poder superar la debilidad que siente por la fatiga causada por su padecimiento. (6)

#### Hábitos de vida:

- \_ Los hábitos de higiene física y mental.
- \_ Ejercicio físico diario.
- \_ Descanso apropiado, horas de sueño necesarias.
- \_ Horario de los alimentos.
- \_ No debe ingerir alcohol porque el alcohol interacciona con los medicamentos y además causa disfunción plaquetaria.

#### Dieta:

Debe tener una dieta adecuada a su edad, sexo y actividades y esta dieta debe ser equilibrada, suficiente y variada que contenga proteínas carbohidratos y lípidos, incluyendo vitamina C.

La vitamina C y las plaquetas conservan la integridad y resistencia de los capilares evitando que la formación de equimosis.

La vitamina C interviene en el proceso de cicatrización de las heridas por medio de la síntesis de colágeno.

Cada tercer día en alguna de las comidas (desayuno, comida o cena) incluir un huevo si no hay inconveniente por su médico tratante, porque la yema contiene fosfolípidos que derivan de los fosfátidos.

El huevo debe ser cocinado de la forma que sea pero nunca comerse crudo.

El hígado y yema de huevo se deben comer tres veces por semana o al menos una vez a la semana.

Si es un Bebé el que presenta P.T.I. darle su dieta normal adecuada a su edad y administrar los medicamentos en el horario y dosis indicada por su médico tratante.

Los fosfátidos son un factor esencial en la formación de coágulos sanguíneos.

Los fosfátidos son:

\_Lecitinas

\_Cefalinas

\_ fosfatidilserinas. (39)

### **El tromboxano A2: Factor activador plaquetario**

El TXA2 es un producto importante del metabolismo del araquidonato en las plaquetas.

Es un inductor muy poderoso de la agregación plaquetaria y la reacción liberadora de plaquetas y es un mediador fisiológico de la agregación plaquetaria. (4)

Las vías de la agregación plaquetaria que depende de la generación de TXA2 son sensibles a la acción inhibitoria de la aspirina.

El araquidonato es la forma básica del ácido araquidónico que es un ácido graso que se encuentra en el hígado y lecitinas.

La lecitina es uno de los fosfátidos que se encuentran en la yema de huevo y en los chocolates.

La lecitina es uno de los fosfátidos que contiene ácido araquidónico que genera TXA2 que es un activador plaquetario muy potente.

Las fosfatidil serinas también son fosfátidos que intervienen en la segunda fase de la coagulación, porque la mayoría de los factores activados son serina-proteasas, que son una familia de enzimas proteolíticas con una serina en su centro activo. (47)

Por lo que es importante que el paciente ingiera en la dieta fosfolípidos que derivan del ácido fosfatídico.

En los fosfátidos el grupo fosfato del ácido fosfatídico está enlazado por medio de otro enlace de éster a uno de los compuestos que contienen nitrógeno.

Los fosfátidos más importantes son las lecitinas, las cefalinas y las fosfatidil serinas. (39)

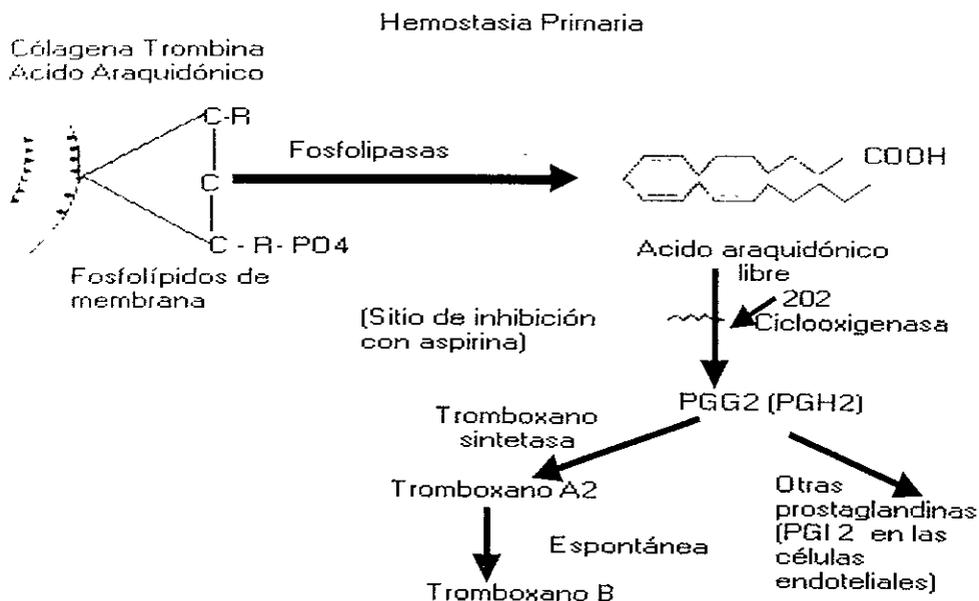
Los ácidos grasos insaturados que tienen una mayor actividad biológica son aquellos que están en forma del isómero cis, y con dobles ligaduras no conjugadas, por lo que los más importantes son el linoleico y el linolénico de estos el más activo es el linoleico.

Estos ácidos se llaman indispensables ya que el hombre no los sintetiza y por lo tanto requiere que estén presentes en la dieta diaria en una proporción que represente 1-2 % de los lípidos totales consumidos.

Los ácidos linoleico y linolénico son necesarios para la síntesis de prostaglandinas y funcionan también como precursores del ácido araquidónico (tetra insaturado) (45)

Los ácidos linoleico y linolénico se encuentran en mayor proporción en los aceites de Maíz, sorgo, soya y también en el aceite de oliva, aguacate y cacahuates. (45)

Por lo que se recomienda que al cocinar sus alimentos se utilice aceite de Maíz y se consuman alimentos que contengan soya para que se ingiera en la dieta los ácidos linoleico y linolénico necesarios para la síntesis del ácido araquidónico que genera tromboxano A2 que es un activador plaquetario muy potente.



#### Vías para la síntesis de Tromboxano A<sub>2</sub>

##### Esquema 4

Vías bioquímicas de la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> en la plaqueta.

La estimulación de las membranas plaquetarias (ambas, las de gránulos intracelulares y la citoplásmica) por agonistas, como colágena y ácido araquidónico conduce a la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos membranales. La enzima ciclooxigenasa, incorpora dos moléculas de oxígeno al ácido para formar prostaglandina PGG<sub>2</sub>, que en su forma reducida es PGH<sub>2</sub>. En las plaquetas, la tromboxano sintetasa convierte PGG<sub>2</sub> en un compuesto inestable, pero activo, tromboxano A<sub>2</sub>. Que se convierte de forma espontánea en tromboxano B, inactivo. En forma alternativa, PGG<sub>2</sub> puede convertirse también en otras prostaglandinas y en las células endoteliales forma PGI<sub>2</sub> o prostaciclina, inhibidor plaquetario. (32)

## 6 Análisis:

Hay personas que cursan por una púrpura(niños o adultos) con petequias y baja de plaquetas y se curan a las 2 semanas sin necesidad de tratamiento(38)

Los niños son quienes con más frecuencia cuando llegan a presentar síntomas de P.T.I. se curan al poco tiempo sin tratamiento.

En este trabajo se presenta el caso reportado de un bebé que presentó trombocitopenia isoimmune porque su mamá le transmitió los anticuerpos.

El bebé recuperó su salud con el tratamiento con Corticosteroides a los 2 meses.

En los adultos, los síntomas y la baja de plaquetas persisten por más tiempo.

A las 2 semanas de haberse presentado los síntomas, si no se quitan sin tratamiento entonces se inicia el tratamiento con Corticosteroides.

En un paciente que responde al tratamiento con Corticosteroides sus plaquetas aumentan a valores normales y hay remisión de los síntomas en un plazo de 2 a 6 semanas.

En un número considerable de pacientes existe una recaída al suspender el medicamento.

Se logra remisión completa inicial de un 70 % de los pacientes pero la respuesta a 5 años es de 10 a 40%.

La esplenectomía se indica ante la falla terapéutica que ocurre por incapacidad del medicamento para elevar la cifra de plaquetas, o bien por la recurrencia de la plaquetopenia al suspender los medicamentos.

La frecuencia de curación postesplenectomía va de 50% a más de 80% con respuesta completa y sostenida arriba de 65%.

Hay una cantidad de pacientes el 14% que no responde a la esplenectomía, a ellos se les puede administrar otros medicamentos como Danocrine, Cyclofosfamida y Vincristina.

Estos tratamientos tienen efectos adversos muy severos, por lo que se recomienda administrarlos solamente el tiempo en el que otros pacientes han tenido una buena respuesta con estos medicamentos si no hay respuesta del paciente se recomienda suspenderlos.

El Danazol se situó por lo menos tras la recaída de la esplenectomía (36)

La Colchicina es mejor quitarla del tratamiento para P.T.I. por su efecto depresor neuromuscular.

Ciclofosfamida y vincristina: Por ética estos medicamentos únicamente se deben utilizar en aquellos casos con púrpura intensa y en quienes no hay adecuado control con los tratamientos de menor riesgo (36)

Los Corticosteroides se pueden utilizar en cualquier momento de la *secuencia terapéutica como tratamiento prolongado* con dosis bajas o asociado a otros tratamientos (36)

El tratamiento de la P.T.I. no es totalmente efectivo, pero hay esperanza de tener un buen control.

## 7 Conclusiones:

1. – Se llevo a cabo la revisión bibliográfica sobre la terapia de la púrpura trombocitopénica inmunológica.

2. - Los medicamento más recomendados en el manejo terapéutico de estos pacientes son los Corticosteroides por que son efectivos y los efectos adversos son menores comparados con otros medicamentos.

3. - En el tratamiento para P.T.I. los medicamentos tienen efectos adversos muy severos que incluyen la inmunosupresión (inmunodeficiencia por medicamentos).

4. – El farmacéutico en el equipo de salud tiene la posibilidad de advertir al paciente sobre los riesgos de la terapia con medicamentos antes de comenzar los tratamientos, de manera que se propicie el cumplimiento de la terapia.

El farmacéutico es el profesional idóneo para indicar aquellos aspectos relacionados con los medicamentos que sean de utilidad durante la terapia y advertir al paciente sobre los efectos adversos.

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

### 8 Bibliografía

- 1.- Henry J. B., Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio, Parte IV Hematología y coagulación, Edición 1993, Ediciones Científicas y Técnicas S.A. Pag. 587 y 740
- 2 - Lynch M.J. Raphael S.S. L.D. Spare P.D. Mellor. Inwood M,J.H. Métodos de laboratorio, Capítulo 22 coagulación sanguínea y trastornos de la hemostasia, Edición 1990, Editorial Interamericana, Pag. 806 a 821
- 3 - Berkow R. M.D. El manual Merck de Diagnóstico y terapéutica Novena edición 1994, Editorial Océano/Centrium, Pag. 1350
- 4.- Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica Octava edición 1993, Editorial Medica Panamericana, Paginas 657, 1397, 1398, 1375, 1178, 1230, 1532, 1611, 1166, 1199
- 5.- Cymet W. J. D. Martínez y Camarena J.A. Trombocitopenia Isoinmune en un lactante, Revista Mexicana de Pediatría, Vol. 63 No.1 Ene.- Feb. 1996 pag 30-31
- 6.- Young J. ITP-Idiopathic thrombocytopenia purpura, One Peaceful World Journal Autum 1995,Macrobotics Online <http://www.macrobotics.org/young.html>
- 7.- Herrera M.F. Lozano-Salazar R.R. Bezaury P. Césarman G. Hernández G. Sánchez S.A. Velázquez A. López-Karpovitch, Esplenectomía laparoscópica en púrpura trombocitopénica, Autoimmune. Revista de investigación clínica, 1998, Vol. 50, pag. 127 a 132
- 8.- Weaver D.C. El río que da vida Discover. Un mundo de ciencia y tecnología, enero 1998  
Pag 16-18
- 9.- Mc Millan scripps, Treatment of chronic ITP, Scrips clinic.edu . . . .  
Septiembre 1998, <http://seconde.scripps.edu/itp/firstrx.html>

10. Anderson J. C., High Doses of Steroids, *New England Journal of Medicine*, 1994, Vol. 330, pag 1560-1564.
- 11 - Karpatkin S, Autoimmune (idiopathic) Thrombocytopenic purpura *The Lancet*, 1997 Vol. 349 pag. 1531-1536
- 12 - Menel J Bussel Jr Antenatal management of the thrombocytopenias, *Rev Clin. Perinatol*, 1994, Vol. 21 pag. 592-614
13. -Caen J, Thrombocytopenias and thrombocytopathies *Rev. Inv. Clin.* .1994, Pag. 154-158
- 14 Malinoski F.J. Ware-R, Immunologic effects of anti-D(Win Rho-SD) in children with Immune Thrombocytopenic purpura, *American Journal. Hematology*, Feb. 1998, Vol. 57 pag. 131-138
- 15 Cayco A.V, Perazolla Ma. Hyslett J.P, Renal insufficiency after .intravenous therapy, *Journal American Society Nefrology*, Nov. 1997 VOL. 8 pag.1788-1794
- 16 Smith N, Intravenous anti-D immunoglobulin in the management of immune Thrombocytopenic purpura *Curr-Opin-Hematology*, Nov. . 1996, Vol. 3 No.6 pag. 498-503
17. George J, Diagnosis, Clinical course and management of idiopathic Thrombocytopenic purpura, *Curr- Opin-Hematology* Sep. 1996 Vol. 3 No. 5 pag. 335-340
18. Altintop L, Albayrak d, Oral High-dose methylprednisolone. . . . intravenous immunoglobulin treatments in adult chronic idiopathic. Thrombocytopenic purpura, *American Journal Hematology*, Vol. 56 No. 3 pag. 191-192
- 19 Warkentin T.E, Smith J.W, The alloimmune Thrombocytopenic syndromes, *Transfusion Medical Review*, Oct. 1997 Vol 11 No 4 pag. 296-307

20. Chen J.S. Wu J.M. Chen Y.J. Yeh T,F, Pulsed high-dose dexamethasone therapy in children with Chronic idiopathic Thrombocytopenic purpura, Journal Pediatrics Hematology Oncol, Nov.-Dec. 1997, Vol.19 No. 6 pag.526-529
21. Abu E,L, Asrar A, M, Central serous chorioretinopathy complicating systemic corticosteroid Therapy, Eur. Journal Ophtalmol, Jul.-Sep. 1997 Vol. 7 No. 3 pag. 297-300
22. Martino, R. Muñiz-Díaz, E., Arilla, M, A., Combined autoimmune cytopenias, HAEMATOLOGICA, 1995, Spain Vol. 80 No. 4 pag. 305 a 310
23. Benjamin B, Acute Thrombocytopenic purpura in childhood brucellosis Journal Paediatr. Int. Child. Health 1995 INDIA Vol. 15 No. 3 pag. 189-192
24. Crossley A.R. Dickinson, A.M., Proctor, S.J., Calvert, J. E. Effects of interferon-alpha therapy on immune parameters in immune Thrombocytopenic purpura, Autoimmunity, 1996 England Vol. 24 No.2 pag. 81-100
25. Centurioni R., Bobbio-Pallavicini, E., Porta,C. Rodeghiero, F., Gugliotta, L. Billio,A. Tacconi,F. Ascari, E., Treatment of Thrombocytopenic purpura with High-dose, Immunoglobulins. Results in 17 patients, HAEMATOLOGICA, 1995 Ancona Italy, Vol. 80 No. 4 pag. 325-331
26. Kiprof, D.D. Nachtigall, R.D., Weaver, R.C. Jacobson, A., Main, E.K.,Garovoy, M.R.,
27. The use of intravenous immunoglobulin in recurrent pregnancy loss associated with Combined alloimmune and autoimmune abnormalities, American Journal Reprod. Immunology, California U.S.A. Vol 36 No. 4 pag. 228-234 1996
28. Holland P.V, Viral infections and The blood supply, New England Journal Medicine, California U.S.A. Vol. 334 No. 26 pag. 1734-1735 1996
29. Vibhgoon A.- Severe Sepsis in a patient with idiopathic Thrombocytopenic purpura, Post-splenectomy, Journal Infect. Dis Bangkok Thailand1996, Vol. 13 No. 3, pag 109-111

30. Giers G. Therapy with intravenous immunoglobulin G during pregnancy For fetal alloimmune Thrombocytopenic purpura. Prenatal. Diagn. Alemania 1996, Vol. 16 No. 6 pag 495-502
31. George J. N. Chronic idiopathic Thrombocytopenic purpura, New England Journal Medicine, U.S.A. 1996, Vol.331 No. 18 pag.1207-1211
32. Mckenzie S, Larson L, Nanette C, Hematología Clínica, México D.F. 1998, Editorial El Manual Moderno Pag 367-419.
33. Pita R. L, Hurtado M. R. Labardini M. J. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática crónica, Experiencia de diez años en el instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, Revista de investigación Clínica, Vol. 44 No. 4 México D.F. Octubre-diciembre, 1992 pag. 501-506.
34. Strother SV, Zuckerman KS, LoBuglio AF, Colchicine therapy for autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura, Arch Int. Med. Vol.144 U.S.A. 1984, pag. 2198-2200.
35. Anguiano M.E, K, Diccionario de Medicina, Edición 1991, Editorial el Ateneo, Pag. 693.
36. Martínez-Murillo C, Quintana GS, Manual de hemostasia y trombosis capitulo 11 y 26, México D.F. 1996 Editorial Prado pag. 169-167, 408-409.
37. Sandoval R,T, Púrpura trombocitopénica autoinmune y embarazo, Revista de Ginecología y obstetricia de México, 1995 vol. 63 pag. 246-249.

38. Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J,D, Martin J, B, Fauci A,S, Kasper D, L, Principios de Medicina interna, Compendio Harrison, sección 9 Hematología, México D. F. 1998 Editorial Interamericana Mc Grow Hill pag . 703
39. Solomons T, W, G, Química Orgánica, Editorial Limusa, México D, F, 1981, pag. 929, 938-939.
40. Burrows R, Kelton J, Pregnancy in patients with idiopathic Thrombocytopenic purpura, Obstret Ginecol Surv, 1993, vol.48 pag 781-788.
41. Bertold P, Mc Millan R, Therapy of chronic idiopathic Thrombocytopenic purpura in adults, Blood, 1989 vol. 74 pag.2309-2317.
42. Boughton BJ, Chakraverty R, Baglin TP, The treatment of chronic idiopathic Thrombocytopenic with anti-D (Rho) inmunoglobulin: it is effectiveness safety and mechanism of action, clin lab Haematol, 1988, vol. 10 pag. 275-278.
43. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, Microbiología Médica, Editorial El Manual Moderno, México D.F. 1996 pag. 124-125.
44. Avers ChJ, Biología celular, Grupo Editorial Iberoamérica, 2 edición, México D.F. 1992, pag. 62.
45. Baduj D.S. Bourges R.H. Anzaldúa M.A. Química de los alimentos Longman de México editores S.A. de C.V. edición 1999 México D.F. Pag. 217 a 221.
46. Neal M.J. Medical Pharmacology a Glance, Blackwell publications segunda edición Oxford 1993, pag. 67, 68, 70, 71, 72, 86, 87,

**Información de Internet:**

- 47. – <http://seconde.scripps.s.edu/itp/cause.htm>
- 48. – <http://www.cirugest.com/Revisiones/Cir01-04/Cir01-04.htm>
- 49. – <http://www.winwork.es/w3/trombosis/31cao.html>
- 50. – <http://seconde.scripps.s.edu/itp/emergrx.html>
- 51. – <http://seconde.scripps.s.edu/itp/firstrx.html>
- 52. – <http://seconde.scripps.s.edu/itp/refpts.html>
- 53. – <http://seconde.scripps.s.edu/itp/therapy.html>
- 54. – <http://seconde.scripps.s.edu/itp/describe.html>
- 55. – <http://seconde.scripps.s.edu/itp/index.html>
- 56. – <http://seconde.scripps.s.edu/itp/dxprog.html>
- 57. – <http://www.kfshrc.edu.sa/annals/153/94038ab.htm>