

11218

4

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**

**TRATAMIENTO DE LA PURPURA TROMBOCITOPENICA
CRONICA DE LA INFANCIA CON DANAZOL**



**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE**

HEMATOLOGIA PEDIATRICA SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

P R E S E N T A :

DRA. NORMA ANGELICA FLORES RUIZ

ASESOR DE TESIS: DR. SANTOS ABEL BELLO GONZALEZ



MEXICO, D.F.

FEBRERO DE 2001



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.

INDICE

MARCO TEORICO.....	2
OBJETIVO GENERAL	4
OBJETIVOS ESPECIFICOS	4
HIPOTESIS	4
JUSTIFICACION	5
MATERIAL Y METODO	6
RESULTADOS	7
CONCLUSIONES	8
DISCUSIONES	9
TABLAS	10
GRAFICAS	11
ANEXO	19
BIBLIOGRAFIA	20

TRATAMIENTO DE LA PURPURA TROMBOCITOPENICA CRONICA DE LA INFANCIA CON DANAZOL

MARCO TEORICO:

Se conoce como púrpura trombocitopénica crónica (PTC) a aquella que persiste por más de 6 meses o bien que se presenta con dos o más brotes sin causa desencadenante. Considerandose sólo el 10% de las Púrpuras Trombocitopénicas de la infancia como crónicas. (7)

La principal causa de púrpura trombocitopénica es la destrucción inmune de plaquetas que se lleva a cabo en el sistema fagocito mononuclear; las opsoninas plaquetarias pueden ser un anticuerpo dirigido contra un antígeno de la membrana plaquetaria o puede ser un complejo inmune que se une al receptor (R) Fc de la plaqueta. (10)

La púrpura trombocitopénica fue reportada por primera vez por Werlof en 1735, describiendo a una mujer con petequias, equimosis y hemorragia en mucosas. Tiempo después se denominó a la disminución en el número de plaquetas en la circulación que condicionaba manifestaciones de sangrado, como síndrome de Werlof.

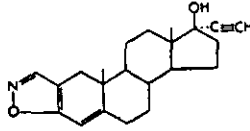
Clínicamente se presenta el paciente con una larga historia de síntomas hemorrágicos de leve , moderada o grave intensidad; usualmente con fluctuaciones en el curso clínico, los episodios de sangrado pueden presentarse durante pocos días o semanas pudiendo ser intermitentes o cíclicos.

Existen características que nos ayudan a diferenciar la PTC de la forma aguda, entre las que podemos observar en base a tiempo de evolución, número de brotes rango de edad para la presentación, etc. Ver tabla I (7)

Históricamente la esplenectomía era requerida como tratamiento en la PTC sin embargo existen diferentes opciones terapéuticas de tipo médico que se han utilizado exitosamente entre las cuales podemos mencionar: Glucocorticoides, Inmunoglobulina, inmunoglobulina antiRh, Andrógenos (Danazol), Alcaloides de la vinca entre otros. (5)

En un grupo seleccionado de casos de pacientes con púrpura trombocitopénica crónica de difícil control o en resistencia al tratamiento con esteroides los últimos 30 años con el uso del Danazol, lo que ha disminuido la necesidad de uso de glucocorticoides y con menores efectos secundarios. (6)

El Danazol es un andrógeno análogo, sintético cuya composición química deriva de 17 alfa-etinilttestosterona, que es un esteroide heterocíclico. El anillo básico ciclopentanofenatreno es alquilado por un radical etinil en el carbono 17 y con presencia de un quinto miembro isoxazol que es unido al anillo base del esteroide.



Fue sintetizado en 1963, pero el primer ensayo clínico fue reportado en Estados Unidos en 1971. Aunque inicialmente se introdujo para tratar la endometriosis y enfermedad quística, un gran número de usos potenciales han sido propuestos. (1)

El mecanismo de acción hasta la fecha es desconocido, probablemente funciona como un inmunomodulador. (3) modificando la expresión o función del R de Fc (Ig G) en monocitos o macrófagos tisulares.

Existe una alteración en la producción de una gran variedad de proteínas humanas que se ven afectadas para la regularización del R Fc IgG, condicionando esto una disminución en la expresión de sitios de unión de R Fc para IgG monomérica aproximadamente en el 50%. Dicha disminución en la PTC es el resultado de cambios adquiridos por tratamientos previos o por infección. La disminución en la sobrevida plaquetaria en PTC resulta de una acelerada depuración de plaquetas unidas o recubiertas por IgG, por macrófagos a nivel del bazo, hígado con relación inversa entre el número de plaquetas unidas a IgG y el recuento plaquetario. (2)

Se han realizado estudios en los que se observa mejoría en la respuesta con Danazol en enfermos que no han respondido a glucocorticoides, esplenectomía, ciclofosfamida, entre otros recursos. El tratamiento establecido para la PTC es al menos 2 a 3 meses para poder mantener adecuada respuesta; en la utilización en menor tiempo se han observado recaídas frecuentes. La respuesta en el recuento plaquetario es en la primera a segunda semana de iniciado el tratamiento. (4) Así como el observarse una disminución en la cantidad de R Fc a los 2.5 a 3 meses en promedio del inicio del mismo. (2)

El control de laboratorio durante el tratamiento es conveniente realizar estudios de laboratorio ya que se observan diferentes alteraciones condicionadas por estimulación o inactivación del receptor estrogénico hepático, por lo que puede haber: incremento en la transferrina, haptoglobinas, AT III, prealbúmina, protrombina, plasminógeno, fosfocinasa y creatinina. (9)

Los efectos secundarios son mínimos o mejor tolerados en comparación con los glucocorticoides y cuyos efectos revierten al suspender el medicamento, a continuación se enlistan. Ver Tabla 2: (8, 10)

OBJETIVO GENERAL:

Valorar el uso de Danazol como opción terapéutica, en un grupo de pacientes con purpura Trombocitopénica crónica de difícil control.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- A) Valorar la respuesta clínica al tratamiento con Danazol.
- B) Determinar la frecuencia y tipo de efectos secundarios presentados durante la terapéutica con Danazol.
- C) Valorar la respuesta en la cuenta plaquetaria tras el inicio de Danazol.

HIPOTESIS:

El Danazol puede mejorar el control de las hemorragias en pacientes con púrpura trombocitopénica crónica resistente al tratamiento con esteroides y otras medidas terapéuticas; por lo que podemos considerar que el Danazol:

- a) Disminuye los requerimientos transfusionales.
- b) Disminuye el número de episodios hemorrágicos.
- c) Induce efectos colaterales menores , comparado con los observados durante el tratamiento esteroideo.

JUSTIFICACION:

Considerando que la púrpura trombocitopénica crónica es aquella que por su evolución es mayor de meses, en cuyos pacientes se han manejado tratamientos previos, dentro de los cuales debemos destacar, desde esplenectomía, Ciclofosfamida, Inmunoglobulina G, anti D, Esteroides, entre otros, así como en los últimos años el empleo de Andrógenos tipo Danazol. En la experiencia de nuestro Hospital, el manejo de las púrpuras trombocitopénicas crónicas ha sido básicamente con manejo esteroideo, observando tanto recuperación en cuenta plaquetaria, como estabilización del endotelio, con la consecuente disminución de eventos hemorrágicos.

En vista de que existen en la literatura Internacional pocos reportes de la experiencia del Danazol en este tipo de padecimientos, el objetivo fundamental de éste trabajo es sobre el uso de Danazol ya sea solo o combinado como tratamiento de las Púrpuras Trombocitopénicas Crónicas que se presentan refractarias a tratamientos preestablecidos, así como la valoración de su eficacia en base a la recuperación hematológica en recuento plaquetario y en disminución de los eventos hemorragíparos.

MATERIAL Y METODOS:

Se trata de un estudio de tipo longitudinal, retrospectivo, en pacientes del Departamento de Hematología con Púrpura Trombocitopénica Crónica del Hospital Infantil de México, en el periodo comprendido de Enero de 1999 a Septiembre de 2000, en quienes el tratamiento esteroideo no ha dado el resultado esperado como control de eventos hemorrágicos.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1) Niños con púrpura trombocitopénica crónica tratados en el Departamento de Hematología del HIM.
- 2) Pacientes con edad que varían desde 1 año hasta 16 años.
- 3) Pacientes con purpura trombocitopénica crónica con eventos hemorrágicos de difícil control.
- 4) Niños con púrpura trombocitopénica crónica con más de dos años de evolución.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1) Pacientes con Púrpura Trombocitopénica Crónica con adecuado control de eventos hemorrágicos, independientemente del recuento plaquetario.
- 2) Paciente que durante el estudio haya suspendido el tratamiento por más de tres semanas.

Ver anexo 1.

RESULTADOS:

Se revisaron los expedientes clínicos de 12 pacientes portadores de púrpura trombocitopénica crónica, con terapia preestablecida y en quienes los eventos hemorrágicos son de difícil control, motivo por el cual se inició terapia con Danazol.

Encontrando que la prevalencia por sexo fue en su mayoría del sexo femenino, representando un 66.6%, así como encontrándose en mayor proporción en cuanto a grupo etario el de 6 a 10 años de edad y en quienes el tiempo de evolución con la enfermedad era de 2.4 años en promedio; como principales manifestaciones hemorrágicas los pacientes presentaban petequias, equimosis y epistaxis. Siendo los efectos secundarios observados por tratamiento básicamente esteroideo llevado a cabo antes del inicio con danazol efectos que incluyen Cushing así como acné.

Encontrando así mismo que los eventos hemorrágicos era más frecuentes antes del inicio con danazol ya que posterior al inicio del mismo se observó básicamente una disminución considerable de los eventos hemorrágicos en los pacientes y por lo tanto un menor requerimiento transfusional.

Ver gráficos.

CONCLUSIONES:

Con el presente trabajo, podemos concluir que los pacientes con púrpura trombocitopénica crónica, en quienes se había establecido como terapia inicial glucocorticoides, presentaban efectos secundarios al mismo principalmente síndrome de Cushing; además de no controlar satisfactoriamente los eventos hemorrágicos y por lo tanto de presentar requerimientos transfusionales de manera importante.

En vista de que la Púrpura Trombocitopénica, en ellos era de difícil control, se estableció una nueva medida terapéutica a base de andrógenos sintéticos (Danazol), la cual se adicionó al tratamiento preestablecido a dosis en rango de 140mg/m²/d a 600mg/m²/d con promedio de 200mg/m²/d, o bien considerando dosis por día se manejó en rango de 150mg/d a 400mg/d. Con tal tratamiento establecido, observamos una disminución de los eventos hemorrágicos en el 100% de nuestros pacientes, con la consecuente disminución en los requerimientos transfusionales, pese a no haber observado mayor significancia hacia la mejoría en el número de plaquetas; encontrando en aquellos en los que hubo incremento en recuento plaquetario se presentó entre la segunda y tercera semana de haber iniciado el tratamiento.

En cuanto a efectos secundarios del Danazol, hasta el momento de haber concluido dicho trabajo, no se habían presentado en nuestros pacientes.

DISCUSIONES:

De acuerdo a lo observado en diferentes bibliografías revisadas, podemos verificar la eficacia en el uso de andrógenos sintéticos (Danazol), básicamente en cuanto a evolución clínica, ya que se presenta de manera considerable una disminución en las manifestaciones de sangrado incluso del requerimiento de componentes sanguíneos.

En ésta ocasión no observamos incremento en el número de plaquetas en la mayoría de nuestros pacientes, lo que difiere de diversas bibliografías, por lo que podemos considerar que éste efecto de incremento se presentó en el 50% de nuestros pacientes, aunque no se presentó así en los resultados dado que tras la interrupción del uso del medicamento o bien tras el descenso en la dosis del mismo por iniciativa del paciente, hizo que el incremento presentado (incluso con cifras normales de plaquetas) descendiera a cuentas previas, no modificándose en éstos dos pacientes la disminución en los eventos hemorrágicos y requerimientos transfusionales.

En todos nuestros pacientes el Danazol se manejó como tratamiento adicional a los glucocorticoides, no observando efectos secundarios al término de nuestro estudio.

Por lo tanto podemos afirmar fehacientemente que el Danazol ofrece ventajas tanto en respuesta hematológica como en una menor presencia de efectos secundarios en pacientes con Púrpura Trombocitopénica Crónica de difícil control.

Tabla 1. CARACTERISTICAS CLINICAS PARA DIFERENCIAR PTC DE LA PTA.

	PTC	PTA
Incidencia rango de edad	Adulto 20 – 40 años	Niños 2 – 6 años
Predilección por sexo	3:1 Mujer:Hombre	No
Antecedente infeccioso	No	Frecuente
Hemorragia en mucosas	Poco frecuente	En casos graves
Duración	Más de 6 meses	Algunas semanas a 6 meses
Remisión espontánea	Inusual	80% de los casos
Nº de brotes	Dos o más	Uno

Tabla 2. EFECTOS COLATERALES DEL DANAZOL.

Incremento ponderal	Somnolencia	Depresión
Ansiedad	Vértigo	Disminución de la libido
Escalofríos	Edema	Cambios en patrón sueño-vigilia
Congestión nasal	Voz grave	Irritabilidad
Cefalea	Calambres	Trombocitopenia
Fatiga	Ictericia	Rash
Vello facial	Cambios en el apetito	

PREVALENCIA DE SEXO

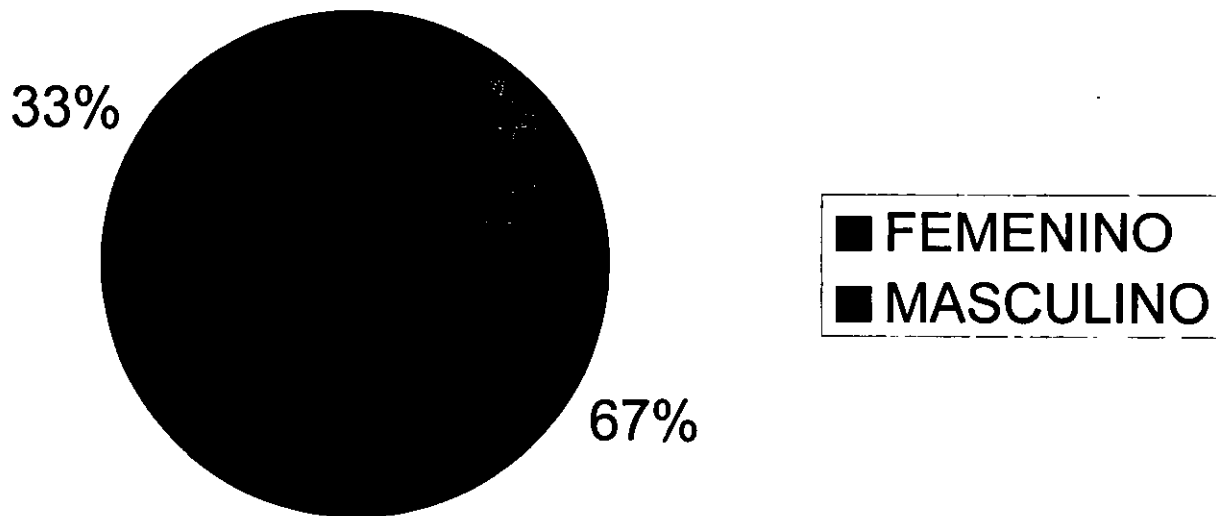


GRAFICO 1

GRUPO ETARIO

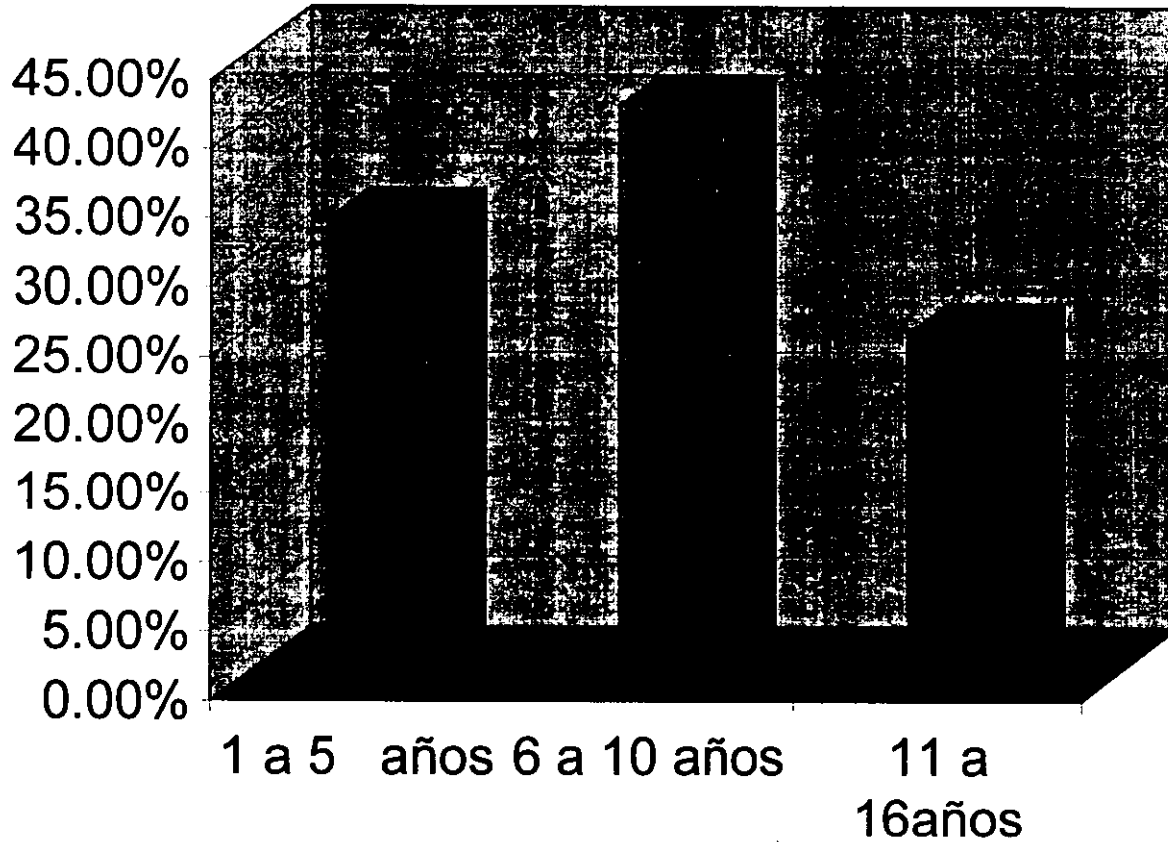


GRAFICO 2

MANIFESTACIONES CLINICAS

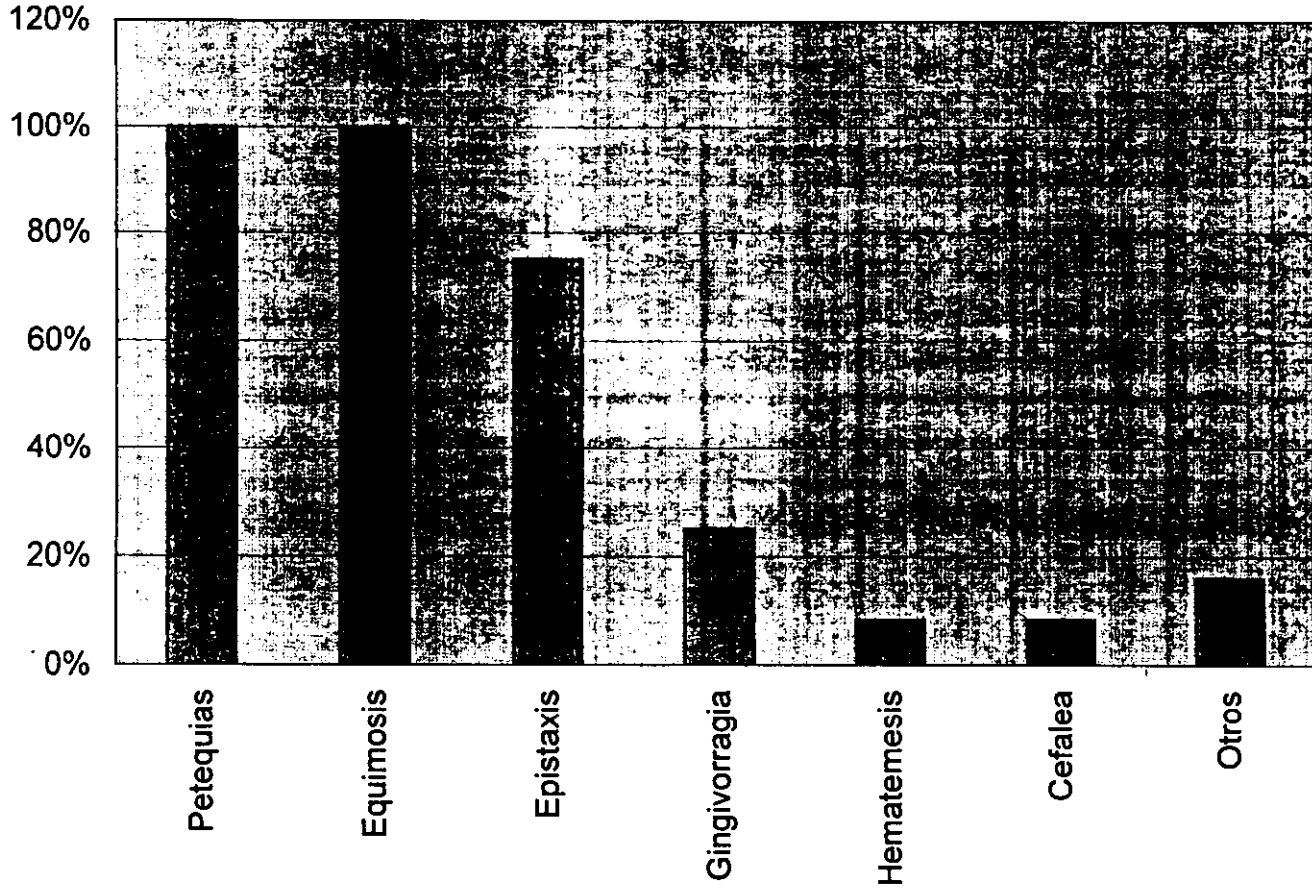


GRAFICO 3

TRATAMIENTO PREVIO

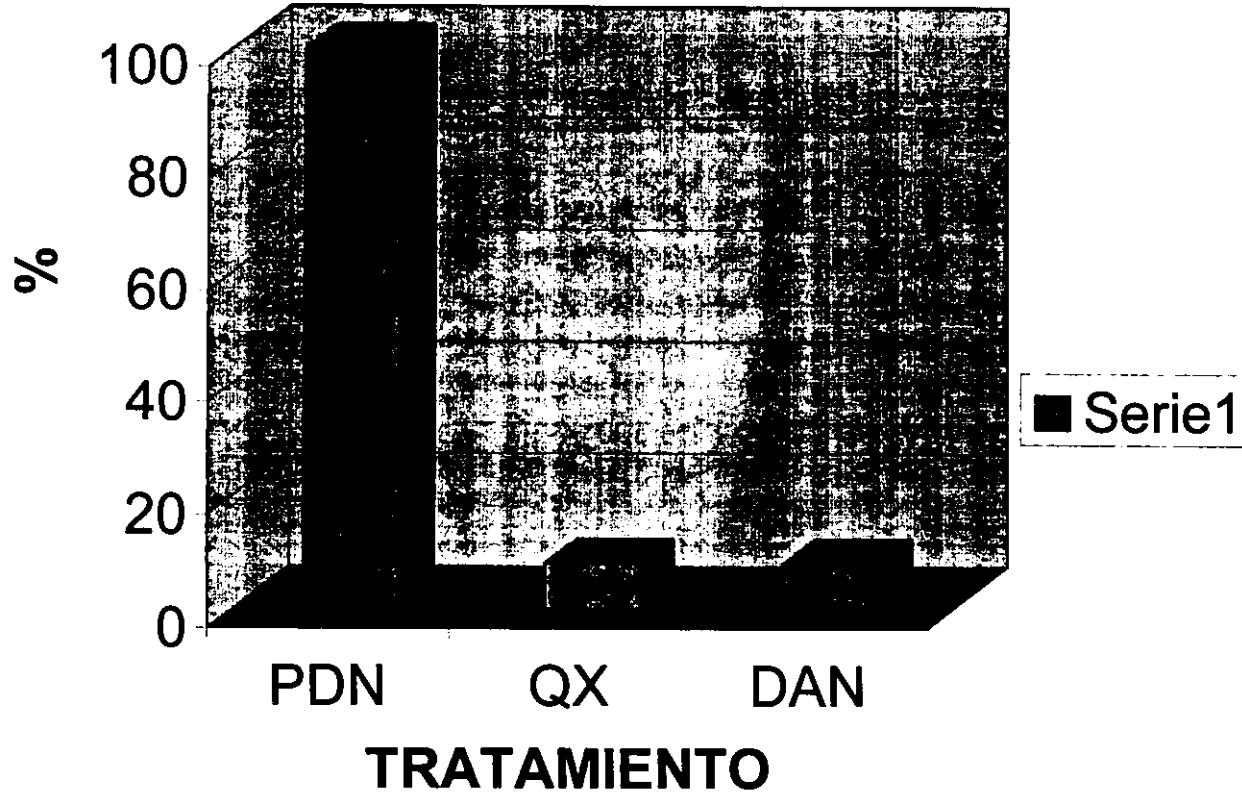


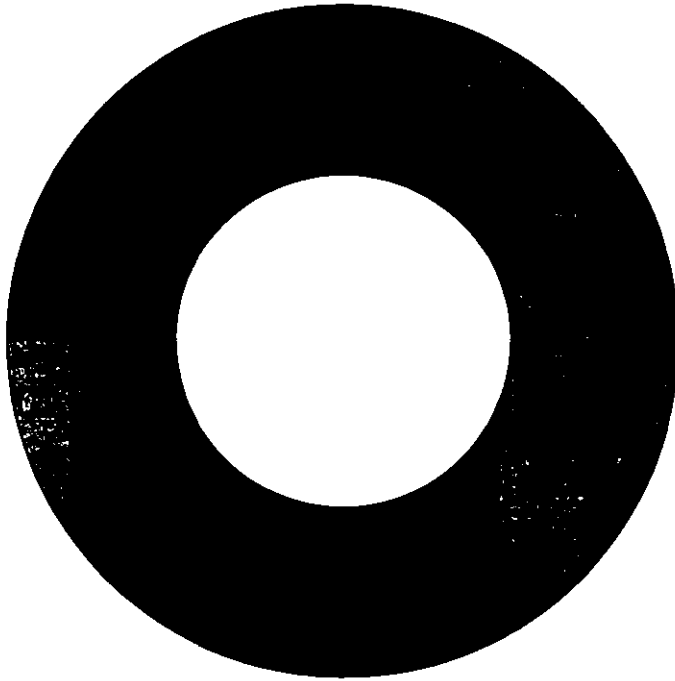
GRAFICO 4

EFFECTOS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO ESTEROIDEO



GRAFICO 5

RESPUESTA TRANSFUSIONAL CON DANAZOL



- Disminución en número transfusiones
- No recibieron transfusiones

GRAFICO 6

RESPUESTA PLAQUETARIA CON DANAZOL

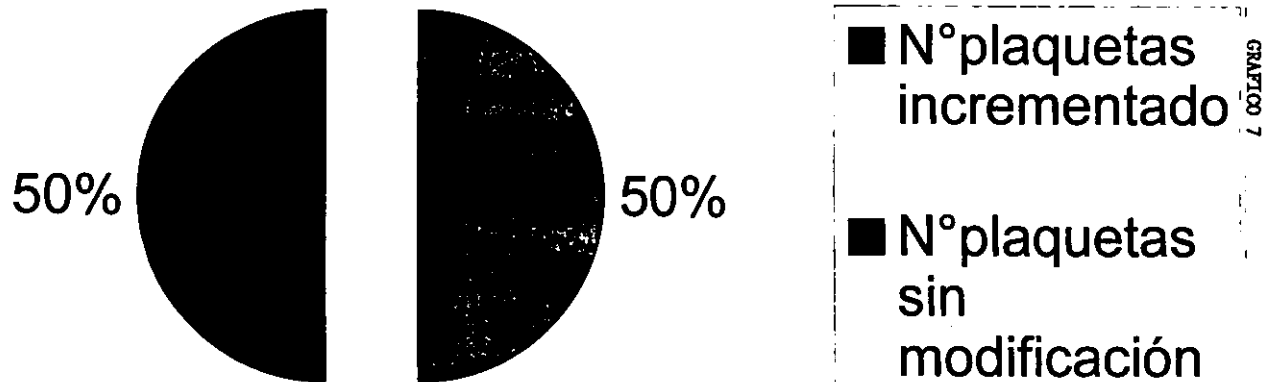


GRAFICO 7

RESPUESTA EN EVENTOS HEMORRAGICOS CON DANAZOL



100%

■ Menor
hemorragia

GRÁFICO 8

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

PACIENTES CON PTC EN TRATAMIENTO CON DANAZOL

NOMBRE:

FOLIO

EDAD:

SEXO:

REGISTRO:

TIEMPO DE EVOLUCION CON LA ENFERMEDAD: (FECHA DEL DX):

NUMERO DE BROTES:

PESO Y TALLA PREVIO Y ACTUAL:

TRATAMIENTOS RECIBIDOS:

EFFECTOS SECUNDARIOS ANTES DEL TX CON DANAZOL:

EFFECTOS SECUNDARIOS CON DANAZOL:

Virilizantes	Colestasis	Trombocitopenia	Otros
--------------	------------	-----------------	-------

FECHA DE INICIO CON DANAZOL:

DOSIS INICIAL Y SUBSECUENTES CON DANAZOL:

REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES:

FECHA	CONCENTRADOS PLAQUETARIOS	PAQUETE GLOBULAR
-------	---------------------------	------------------

CUENTA PLAQUETARIA ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON DANAZOL

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
 INSTITUTO DE INVESTIGACIONES Y ENSEÑANZA EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y NEOPLASIAS

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Madanes A., Farber M. Danazol. *Annals of Internal Medicine*. 1982. 96: 625 – 630.
- 2.- Schreiber A., Chien P. Y cols. Effect of Danazol in immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1987. Feb.26:503 –508.
- 3.- Mc Verry BA, Auger M. Thrombocytopenia after treatment with Danazol. *Br. J. Haematology*. 1985. 61: 145 – 148.
- 4.- Yeon S., William J. y cols. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl J Med* 1983. June. 9: 1396 –1399.
- 5.- Nathan D., Oski F. *Hematology of infancy and childhood*. 1998. 5th edition. Ed Saunders.
- 6.- Harrington WJ. Danazol therapy of autoimmune thrombocytopenias. *Blood*. 1982. 6^o: suppl. 1:186^a
- 7.- Wintrobe M., Lee R., Foerster J, cols. *Clinical Hematology*. 1998. 10th edition. EdLippincott W & W.
- 8.- Wentz AC. Adverse effects of Danazol. *Ann Intern. Med*. 1982; 96: 672 – 673.
- 9.- Barbieri RL, Ryan KJ. Danazol: endocrine ,pharmacology and therapeutic applications. *Am. J. Obstetric ginecol* 1998; 141: 453 – 463.
- 10.- Gadek JE, Fulmer,Gelfand. Danazol – inducedaugmentation of serum alfa-1 antitrypsin levels in individuals with marked deficiency of this antiproteasa. *J clin Invest*. 1997; 66: 82 - 87