

11218
15

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO. FACULTAD E
MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA.

**Respuesta al tratamiento con gammaglobulina intravenosa
(IgGIV) en pacientes con Púrpura Trombocitopénica
Inmunológica.**

TESIS DE ESPECIALIDAD

DRA. ALVA NORA ZARAGOZA VAZQUEZ.

ASESOR: DR. GUILLERMO R. GUTIÉRREZ ESPÍNDOLA.

JEFE DE SERVICIO: DR. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MARZO 2003.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DELEGACIONES A TRUJILLO
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
27 FEB 2003
INVESTIGACIÓN MÉDICA

DR ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
Jefe de la División de Educación Médica e Investigación Médica
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI.

DR LUIS ANTONIO MEILLON GARCIA
Profesor Titular del curso de posgrado de Hematología y Jefe
del servicio de Hematología del Centro Médico nacional SXXI

DR GULLERMO R. GUTIERREZ ESPÍNDOLA
Médico adscrito al servicio de Hematología del centro Médico
Nacional SXXI
Asesor de tesis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por que en todo momento ha demostrado el toque de su mano en mi camino.

A mi padre, Javier Zaragoza por que con infinito amor y paciencia le ha dado guía a mi vida.

A mi madre Alva Vázquez y mi hermana Karlita, por ser apoyo y aliento incondicional en todo momento.

Al Dr Guillermo Gutierrez E. por sus sinceros consejos y apoyo.

A mis amigos Griselda, Alicia, Francisco y Vanesa, por que han dejado en éstos años difíciles un bello sentimiento de sincera amistad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE:

	Página
Antecedentes	2
Planteamiento del problema	7
Hipótesis	8
Objetivos	9
Pacientes, material y métodos	10
Descripción operativa de variables	12
Procedimientos	13
Resultados	15
Tabla 1	18
Tabla 2	19
Tabla 3	20
Tabla 4	21
Tabla 5	22
Figura 1	23
Discusión.	24
Bibliografía	27

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANTECEDENTES:

La púrpura trombocitopénica inmune es un desorden caracterizado por una cuenta baja de plaquetas y sangrado mucocutáneo. Existen diversas causas de púrpura trombocitopénica de origen inmune: por auto anticuerpos primarios: como la púrpura trombocitopénica auto inmune y por auto anticuerpos secundarios: como en lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, inmunodeficiencias (1),(2),(3).

(deficiencia de IgA, inmunodeficiencia común variable), enfermedad mixta del tejido conectivo, desórdenes linfoproliferativos (leucemia linfocítica crónica, leucemia de linfocitos grandes granulares , linfomas, enfermedad de Hodgkin), mielodisplasia, asociado a infección por virus como de la inmunodeficiencia humana, de la hepatitis C, Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus, infecciones bacterianas y micóticas. También puede ser secundaria a terapia con algunos fármacos como la quinidina y heparina (4). Dentro de las causas de trombocitopenia de origen inmune por auto anticuerpos primarios, la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es la causa más común con más de 50% de casos (1)(2)(4) Debido a la frecuencia de esta última entidad, en los siguientes párrafos nos referiremos a la misma.

La incidencia de la PTI en los Estados Unidos de Norteamérica, se estima en 100 casos por millón de personas al año y cerca de la mitad de los casos ocurre en niños (5). En los adultos afecta con más frecuencia a mujeres en edad fértil que a hombres en proporción de 2:1 a 3:1 respectivamente.

Se sabe que la PTI es mediada por auto anticuerpos dirigidos contra las glucoproteínas de la membrana de las plaquetas; esto se ha confirmado con base al desarrollo de trombocitopenia transitoria en receptores sanos posterior a la transfusión pasiva de plasma de pacientes con PTI. Las plaquetas opsonizadas con autoanticuerpos del tipo IgG tienen una depuración aumentada en el sistema reticuloendotelial a través de los receptores Fc (gamma) que son

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

expresados en los macrófagos, predominantemente en el bazo; aunque en el hígado y la médula ósea también se ha descrito dicha depuración. Un incremento compensatorio en la producción de plaquetas ocurre en la mayoría de los pacientes y en otros, la producción de plaquetas puede estar disminuida por inhibición de la megacariopoyesis debido al efecto de los auto anticuerpos. El nivel de trombopoyetina no se encuentra incrementado, reflejando la presencia de una masa normal de megacariocitos (1),(4).

El primer antígeno identificado en la PTI, sobre el cual se fijan los anticuerpos en la membrana plaquetaria es el complejo glucoproteico Ib/IIa que funciona como un receptor del fibrinógeno, pero se han identificado algunos otros como Ib/IX, Ia/IIa, IV y V.

El curso clínico se caracteriza por sangrado a distintos niveles, éstas manifestaciones son proporcionales al nivel de plaquetas circulantes; petequias, gingivorragia, epistaxis y menorragia son las manifestaciones más comunes y menos frecuentemente hematuria, sangrado de tubo digestivo y hemorragia del sistema nervioso central, aunque ésta última manifestación es la causa más frecuente de mortalidad en dichos pacientes (5%) (5). El cuadro clínico varía entre niños y adultos; en los adultos se trata típicamente de una presentación insidiosa con un curso crónico y en los niños el inicio es súbito y con antecedente de infección viral de 2 a 4 semanas previas y se comporta como una enfermedad autolimitada en el 85-90% de los casos, con resolución en un periodo de 4 a 6 semanas (8).

El diagnóstico de la PTI se realiza por exclusión, debiendo descartarse entidades asociadas a trombocitopenia, las cuales ya se mencionaron previamente. Se cuenta con distintos estudios para realizar el diagnóstico; como la biometría hemática que muestra una cuenta de plaquetas baja, se observa que la cuenta de leucocitos es normal, y puede encontrarse anemia, que es proporcional a la intensidad de los sangrados, las pruebas de coagulación sólo muestran cambios atribuibles a la trombocitopenia, como el tiempo de sangrado prolongado y ausencia de retracción del coágulo; el frotis de sangre periférica muestra plaquetas anormalmente grandes y

en la médula ósea se observan megacariocitos incrementados en tamaño y número con una gran cantidad de plaquetas. De forma no rutinaria se puede realizar detección de anticuerpos antiplaquetas (3).

El tratamiento puede dividirse de urgencia y no de urgencia, de acuerdo a la presentación clínica de los pacientes y como púrpura aguda o crónica (con duración $< o >$ a 6 meses de evolución respectivamente). En el caso de la púrpura aguda y en condiciones graves los tratamientos de urgencia utilizados son la transfusión de plaquetas, esteroides a dosis altas y la gamaglobulina intravenosa (IgGIV). Una cuenta de plaquetas $>20,000$ mm³ no amerita hospitalización si el paciente se encuentra asintomático o sólo con púrpura mínima; los pacientes con cuenta $>50,000$ mm³ no requieren rutinariamente de tratamiento, pero sí ameritan vigilancia de la evolución. Se indica tratamiento en pacientes con cuenta de plaquetas $<20,000$ a $30,000$ aúñ con $<50,000$ que presenten sangrado mucó cutáneo significativo, síntomas neurológicos, sangrado interno que amerite intervención quirúrgica con factores de riesgo para sangrado como hipertensión, úlcera péptica o actividad física intensa (1),(5),(6).

El tratamiento inicial en la mayoría de pacientes es la administración de esteroides, con prednisona oral (a dosis de 1 - 1.5 mgs por kg de peso por día), los rangos de respuesta con prednisona varían entre 50 y 75%, dependiendo de la duración e intensidad del tratamiento. La mayoría de las respuestas ocurren en las primeras 3 semanas, pero no hay un concenso sobre la duración apropiada del tratamiento (1),(3),(6).

Otro tratamiento en casos de novo puede ser la globulina anti-RhD, en pacientes Rh positivos, pero es considerablemente más costoso, un 70% de los pacientes responden con incremento de plaquetas, pero generalmente la repuesta sólo se sostiene por algunas semanas; habitualmente 3. (1),(5).

La mayoría de los pacientes con PTI presentan recaída durante la evolución de la enfermedad: cuando las dosis de esteroide son disminuidas. Otro tratamiento es la esplenectomía que es un

tratamiento apropiado para pacientes que han presentado recaída a otros tratamientos, que han sido refractarios a esteroides y requieren de administración continua de los mismos para mantener cifras seguras de plaquetas (>30,000) e incluso a IgG IV (1).

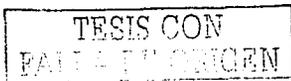
La esplenectomía logra una remisión completa en dos tercios de los pacientes; algunos estudios han sugerido que la respuesta inicial al tratamiento con esteroides predice la buena respuesta a la esplenectomía, pero otros no han encontrado relación con la terapia esteroidea. El mayor efecto de la esplenectomía se logra por: 1) remoción del mayor sitio de destrucción de plaquetas opsonizadas con anticuerpos y 2) remoción del sitio de mayor síntesis de anticuerpos.

Aproximadamente del 30-40% de los pacientes no responden a la esplenectomía o presentan recaída en algún momento posterior a la misma. Los pacientes refractarios a los tratamientos primarios como los esteroides y la esplenectomía son conocidos como portadores de PTI crónica y refractaria. (30-40 %) (5) y constituyen un dilema para elección del tratamiento subsecuente. En éstos pacientes el objetivo no es curar, sino mantener una cuenta segura de plaquetas. No hay un algoritmo único para el tratamiento de éstos pacientes, por lo tanto la terapia debe ser individualizada, haciendo uso de regímenes alternativos (1)(6). Algunos tratamientos recomendados en estos pacientes, pueden ser los inmunosupresores como la ciclofosfamida y la azatioprina, el danazol, los alcaloides de la vinca, la colchicina, la ciclosporina, el interferón, etc.(2), (3).

Desde la década de los 80, y siguiendo la observación de la desaparición de la trombocitopenia en paciente pediátricos con PTI que fueron tratados con IgG IV por agamaglobulinemia, la terapia con IgG IV se ha estandarizado (7).

Los primeros estudios realizados se publicaron hacia 1983, en el tratamiento tanto de niños como de adultos, como opción terapéutica a la esplenectomía con resultados favorables, lo que estimuló estudios a dosis más elevadas, que son actualmente las dosis estándar (7)(9).

La inmunoglobulina es obtenida de donadores sanos voluntarios.



Varios estudios han confirmado la eficacia de la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de PTI tanto en adultos como en niños. Se esta de acuerdo en que la IgG IV debe ser administrada para prevenir sangrados, en situaciones de emergencia y para preparación quirúrgica (9).

El mecanismo de acción postulado se debe a la saturación de los receptores Fc de los macrófagos o tal vez por la neutralización de los autoanticuerpos antiplaquetas o anticuerpos anti-idiotipo presentes en la IgGIV. La dosis inicial es de 2g/kg administrado por 2 días, con una repuesta típica con elevación a los pocos días de la infusión, que vuelve a los niveles de inicio en algunas semanas. Estudios han utilizando dosis de 400 mg/kg/día por 5 días con respuesta de aproximadamente el 80% de los pacientes, pero la remisión sostenida es infrecuente y el costo de la inmunoglobulina es considerable. Los principales efectos observados son fiebre, cefalea, nausea y vómito lo cual ocurre en el 16 al 34% de los pacientes, otro efecto menos frecuente es la falla renal la cual puede ser debida a la sucrosa de la solución hipertónica utilizada en la preparación de la IgG IV y hemólisis causada por alo anticuerpos, alergias (1),(7),(8). Este fármaco ha sido recientemente introducido en el cuadro básico del IMSS, motivo también por el cual se desea conocer el resultado de su empleo en nuestra población.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuál es la respuesta de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica sometidos a tratamiento con IgG IV en el Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional SXXI?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPÓTESIS:

Se espera una respuesta del 70% con la administración de gammaglobulina IV en los pacientes con diagnóstico de Púrpura trombocitopénica inmunológica.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

OBJETIVOS:

Conocer la respuesta al tratamiento con IgG IV en pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Nacional Siglo XXI.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS.

Se trata de un estudio, prospectivo, observacional.

El universo de trabajo está compuesto por pacientes adultos de ambos sexos, con diagnóstico confirmado de púrpura trombocitopénica inmunológica, realizado en el Servicio de Hematología en el Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional SXXI, que fueron tratados con gammaglobulina IV por estar cursando con sangrados mucocutáneos secundarios a trombocitopenia de causa inmunológica. Dichos pacientes fueron hospitalizados durante el tratamiento con IgGIV, la cual se administró en infusión continua. Todos los pacientes recibieron de forma concomitante a la IgGIV, esteroides y en algunos casos además apoyo transfusional con aféresis de plaquetas. En otros pacientes la IgG se aplicó como preparación para ser sometidos a esplenectomía o bien, la IgGIV se aplicó también en más de una ocasión por las condiciones clínicas de cada paciente. Los pacientes después del tratamiento fueron seguidos durante 6 meses para observar su evolución. Se obtuvieron los datos clínicos y de laboratorio del expediente clínico, en un periodo comprendido desde junio del 2001 hasta diciembre del 2002.

VARIABLE INDEPENDIENTE: la gammaglobulina IV, edad, sexo, tiempo de la evolución de la PTI, la respuesta previa a esteroides, antecedente de esplenectomía o no, PTI aguda o crónica.

VARIABLE DEPENDIENTE: tipo de respuesta y duración de la respuesta.

SELECCIÓN DE MUESTRA: Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de PTI que recibieron la gammaglobulina IV en el periodo mencionado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

A) LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN SON:

- 1) pacientes adultos con diagnóstico de PTI aguda o crónica, de novo o en recaída, de cualquier sexo, incluyendo pacientes con embarazo, que
- 2) hallan recibido IgGIV, ya sea por
- 3) presencia de sangrado debido a trombocitopenia, trombocitopenia grave ó como
- 4) preparación para esplenectomía.

B) CRITERIO DE NO Inclusión: lo constituyó la hipersensibilidad conocida a la gammaglobulina.

C) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: defunción post-quirúrgica por causas ajenas a la PTI y a la administración de IgG.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES:

DEPENDIENTES:

*Tipo de respuesta: Completa, si posterior a la administración de IgGIV se alcanzaban plaquetas $>$ ó igual a 150,000/mm³. Parcial: con plaquetas: $>$ ó igual a 50,000; pero $<$ a 150,000. No respuesta: con plaquetas $<$ 50,000/mm³.

*Duración de la respuesta: usualmente variable en cada paciente.

INDEPENDIENTES:

*Inmunoglobulina: se administró gammaglobulina de la misma casa comercial a todos los pacientes, a distintas dosis, las cuales se describen por paciente (1),(9).

*Edad: pacientes adultos de ambos sexos.

*Tiempo de evolución de la PTI: el resultado a la administración de IgGIV es independiente del tiempo de evolución de la enfermedad: púrpura aguda, crónica, refractaria o en recaída. (1)

*Esplenectomía: la presencia de bazo accesorio es una de las causas por las que la administración de IgGIV (para preparación de la cirugía) no produce buena respuesta, pero la ausencia de bazo primario no afecta la buena respuesta a la gammaglobulina.

*La respuesta a la IgGIV puede predecir la respuesta adecuada en pacientes con esplenectomía futura.(11).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PROCEDIMIENTOS:

Se obtuvieron los datos de una cohorte de pacientes atendidos en Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI, iniciándose el estudio desde junio del 2001 hasta diciembre del 2002 en todos aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se informó a todos los pacientes sobre la indicación del tratamiento recibido y los posibles efectos colaterales.

La gammaglobulina utilizada es la que se tiene disponible dentro del cuadro básico del IMSS. Las dosis distintas se describen por cada paciente. La respuesta se evaluó a los 7 días posterior a la administración y mensualmente durante 6 meses por medio de biometría hemática.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONSIDERACIONES ETICAS.

Se informó a todos los pacientes sobre el tratamiento a recibir, así como de los probables efectos adversos. El fármaco administrado no es experimental, ya que ha sido evaluado y aprobado previamente por la FDA de los EUA. No se violó ningún código de ética en la realización de éste estudio.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

HUMANOS: los investigadores, el servicio de enfermería para la administración de la gammaglobulina y el personal de laboratorio para la toma de muestras.

MATERIALES: gammaglobulina, estudios básicos de laboratorio, disponibilidad del expediente clínico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS:

Se incluyeron 42 pacientes, 37 mujeres y 5 hombres. Con una media de edad de 38.6 años (rango 18-69 años).

La media del tiempo de evolución con la enfermedad fue de 57 meses (rango:1-540 meses). 35 de los pacientes no tenían esplenectomía; 7 pacientes tenían esplenectomía previa. 3 pacientes cursaban con embarazo; 2 en el 3er trimestre y 1 en el 1er trimestre. (Tabla 1).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron púrpura húmeda (57%) , dentro de ésta la más frecuente fue la gingivorragia (32%) y la epistaxis (28%), le siguió en frecuencia la púrpura seca (29%). Ocho pacientes se encontraban asintomáticos aunque con plaquetas disminuidas de forma importante; de las 3 pacientes embarazadas, 1 presentaba síndrome de HELLP, otra cursó con desprendimiento prematuro de placenta (ambas en el tercer trimestre) y una más con síndrome purpúrico muy importante, muy grave y refractaria a esteroides durante el primer trimestre (Tabla 2).

Todos los pacientes recibieron tratamiento con IgG no modificada vía IV de la marca Octagam en frasco ampula de 100 mls con 5 grs . La dosis fué de 400 mgs/kg/día/5 días (35 pacientes), 300 mgs /kg/día /5 días (1 paciente), 15 a 36 grs/día/4-5 días (12 pacientes), 1 gr/kg/día/5 días (1 paciente), 24 grs/día por 1 día (1 paciente) y 600 mgs/kg/día por 5 días (1 paciente). La dosis fué administrada en infusión continua durante 6 horas. La IgG IV fue administrada junto con esteroides a dosis equivalente a prednisona (1-2 mg/kg/día). En algunos pacientes fue necesario incluso el apoyo transfusional con aféresis de plaquetas.

Se consideró remisión completa (RC) la cuenta de plaquetas por arriba de 150,000 mm³, respuesta parcial (RP) > ó igual a 50,000 y menor a 150,000 por mm³ y como no respuesta (NR) <50,000 plaquetas por mm³. Respuesta favorable se consideró a los pacientes que lograron RC ó RP.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los pacientes fueron seguidos durante 6 meses.

Los pacientes fueron divididos en 3 grupos: en el grupo 1 (35 pacientes recibieron la IgG IV como primer ciclo (Tabla 3). En el grupo 2 (13 pacientes) recibieron la IgGIV como parte de su preparación para esplenectomía (tabla 4) y el grupo 3 (2 pacientes) a quienes se aplicó IgG IV como 2do y 3er ciclo.

De los 35 pacientes del grupo 1, la media en la cuenta de plaquetas al inicio fue de 10,500/mm³ (rango 1-53,000). En el grupo 2 la media en la cuenta de plaquetas al inicio fue de 32,000/mm³ (rango 3-98,000). En el grupo 3 la media fue de 5,000/mm³ (rango 2-7,000).

En el grupo 1 se observó que la cuenta media de plaquetas a los 7 días de haber terminado el tratamiento fué de 139,000/mm³ (rango 2-434,000); posteriormente se observó un aumento progresivo en las siguientes semanas . 8 pacientes fueron refractarios y su cuenta de plaquetas fué menor a 50,000/ mm³ por lo que fué necesario agregar otros tratamientos . 1 paciente logró RC con recaída subsecuente y otro paciente logró RP con recaída subsecuente . A las 24 semanas de seguimiento, 25 pacientes del grupo 1 se encontraron con respuesta favorable (RC=18 pac: 51% y RP:=7 pac: 20%). 10 pacientes se consideraron como no respuesta; una paciente refractaria falleció por hemorragia cerebral a los 7 días de internamiento.

De los pacientes del grupo 2 (13 pacientes) que recibieron la IgGIV como preparación para esplenectomía, 7 recibieron la IgG por primera vez y 6 ya habían recibido IgG cuando menos en 1 ocasión, una paciente cursaba con embarazo y recibió IgG como 3er ciclo. La cuenta media de plaquetas previa al tratamiento fue de 32,000/mm³ (rango 3-98,000). La cuenta de plaquetas previa a la esplenectomía fué de 142,000/mm³ (rango 8-444,000). Posteriormente se observó un aumento progresivo en la cuenta de plaquetas. El intervalo de días transcurridos entre el inicio de la aplicación de la IgGIV y la esplenectomía fue de 7.5 días (rango 2-17 días).

Dos pacientes del grupo 2 tuvieron RC transitoria y recaída subsecuente, en una de las cuales se documentó la presencia de bazo accesorio. La paciente que cursaba con embarazo y fue sometida al 3er ciclo de IgG y esplenectomía tuvo un curso refractario con $<$ de 50,000 plaquetas. A las 24 semanas, 10 pacientes del grupo 2 se encontraban con respuesta favorable: 9 con RC y 1 con RP, 3 pacientes (ya mencionados) se consideraron como no respondedores (Tabla 4).

En los pacientes del grupo 3 (2 pacientes), hubo necesidad de aplicar por su evolución clínica manifestada por sangrado mucocutáneo un 2do y 3er ciclo de IgGIV. 1 recibió la IgG como segundo ciclo y se encontraba con embarazo en el primer trimestre y la otra paciente se aplicó la IgG como 2do y 3er ciclo; ambas pacientes no respondieron a la IgG manteniéndose refractarias por lo que fueron sometidas a otros tratamientos (Tabla 5).

Del total de pacientes se observó que aquellos que fueron sometidos al tratamiento con IgG+ESPL tuvieron una cuenta de plaquetas superior que aquellos que solamente recibieron la IgG sin ser sometidos a esplenectomía (Fig. 1); sin embargo en ambos grupos se observó respuesta sostenida durante el seguimiento de éste estudio.

El tratamiento en general fue bien tolerado y sólo en 1 paciente se presentó hipertensión arterial.

TABLA 1. CARACTERISTICAS DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES CON PTI TRATADOS CON

IgGIV

No caso	Paciente	Edad (años)	Sexo	T.ovo(meses)	ESPLprevia	Embar.(trimes)
1	L.O	35	F	1	No	3er
2	N.C	18	F	72	No	1er
3	Z.P	30	F	1	No	
4	R.R	25	F	25	Si	
5	V.C	35	M	13	No	
6	H.R	48	F	29	No	
7	C.L.Gpe.	63	F	1	No	
8	N.D	69	F	1	No	
9	C.G	44	F	26	No	
10	M.C	50	F	540	Si	
11	F.L	45	M	1	No	
12	C.H	29	F	30	Si	
13	J.C	29	F	1	No	
14	C.R	21	F	65	No	
15	L.M	22	F	1	No	
16	G.N	58	F	1	No	
17	G.D	65	F	84	No	
18	I.M	27	F	120	Si	
19	S.V	22	F	1	No	
20	M.M	46	M	36	No	
21	E.L	68	F	120	No	
22	C Vda	46	F	1	No	
23	Z.R	45	F	1	No	
24	O.V	46	F	1	No	
25	H.A	24	F	3	No	
26	R.N	30	F	6	No	3er
27	M.N	30	M	1	No	
28	C.L.G.	30	M	31	No	
29	F.M	32	F	1	No	
30	T.V	61	F	384	Si	
31	A.C	36	F	5	No	
32	T.G	43	F	34	Si	
33	S.H	34	F	96	Si	
34	P.R	37	F	240	No	
35	A.G	31	F	48	No	
36	P.P	58	F	28	No	
37	N.M	30	F	6	No	
38	J.D	41	F	36	No	
39	E.S	22	F	204	No	
40	V.R	43	F	96	No	
41	C.L	45	F	12	No	
42	B.M	23	F	1	No	
Media		38		57		

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 2. CARACTERISTICAS CLINICAS DE 42 PACIENTES CON PTI TRATADOS CON IgGIV

CARACTERISTICAS CLINICAS	Frec/ (%)
I.- Púrpura seca	29(29%)
II.- Púrpura húmeda	56 (57%)
-Gingivorragia	18 (32%)
-Epistaxis	16 (28%)
-Bulas en mucosa oral	9 (16%)
-Sangrado transvaginal	9 (16%)
-Sangrado tubo digestivo	2 (3.5%)
-Hematuria	1 (1.7%)
-Otorragia	1 (1.7%)
III.-Embarazo	3 (3%)
-HELLP	1 (33.3%)
IV.-Sangrado SNC	2 (2%)
V.-Asintomáticos	8 (8%)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REGISTRO TESIS CON FALLA
EN LA REVISIÓN

TABLA 3. PACIENTES CON PTI TRATADOS CON IgGIV (PRIMER CICLO).

No caso	Paciente	Dosis	No ciclo	Pla.q. al inicio	7 dias	4 sem	8 sem	12 sem	16 sem	20 sem	24 sem	Respuesta
1	L.O.	400 mgs/kg/dia /5 dias	1	10,000	16,000	77,000	117,000	208,000		272,000	405,000	RC
2	H.C.	400mgs/kg/dia/5dias	1	1,000	5,000	*						NR
3	Z.P.	400 mg/kg/dia/5 dias	1	15,000	184,000	141,000			141,000		160,000	RC
4	R.R.	400 mgs/kg/dia /5 dias	1	11,000	59,000	21,000					80,000	RP
5	V.C.	30 grs/dia/5 dias	1	1,000	20,000	*						NR
6	H.R.	400 mgs/kg/dia /5 dias	1	3,000		72,000	44,000	122,000			174,000	RC
7	C.L.	400 mgs/kg/dia /5 dias	1	2,000	127,000	77,000	52,000	181,000	155,000		159,000	RC
8	H.D.	20 grs/dia/5 dias	1	2,000	133,000	232,000					70,000	RP
9	C.G.	400 mgs/kg/dia /4 dias	1	31,000	314,000			244,000		259,000	263,000	RC
10	M.C.	400 mgs/kg/dia /5 dias	1	18,000	24,000	28,000				14,000	8,000	NR
11	F.L.	400 mgs/kg/dia /5 dias	1	1,000	311,000			188,000			221,000	RC
12	C.H.	300 mgs/kg/dia/5 dias	1	23,000		56,000	35,000	34,000		42,000	36,000	NR
13	J.C.	400 mgs/kg/dia /5 dias	1	4,000	25,000	182,000	168,000	150,000		137,000	140,000	RP
14	C.R.	36 grs/dia/4 dias	1	4,000	323,000	267,000	338,000		216,000	210,000	181,000	RC
15	L.M.	400 mgs/kg/dia /4 dias	1	1,000	212,000	280,000	314,000	276,000	252,000	129,000	193,000	RC
16	G.H.	400 mgs/kg/dia /5 dias	1	5,000	69,000	175,000	285,000	250,000		285,000	259,000	RC
17	G.D.	400 mgs/kg/dia /5 dias	1	6,000	31,000	*						NR
18	I.M.	400 mgs/kg/dia /5 dias	1	21,000	39,000	22,000		10,000	18,000		13,000	NR
19	S.V.	400 mgs/kg/dia /5 dias	1	3,000	224,000		239,000	249,000				RC
20	M.M.	30 grs/dia /4 dias	1	1,000	2,000	88,000		96,000	82,000	85,000	94,000	RP
21	E.L.	400 mgs/kg/dia /5 dias	1	6,000	32,000	67,000		194,000	152,000	50,000	116,000	RP
22	C.Vda	400 mgs/kg/dia /5 dias	1	3,000	178,000	267,000	232,000	97,000	29,000	207,000	290,000	RC
23	Z.R.	400 mgs/kg/dia /4 dias	1	8,000	314,000	127,000			134,000	168,000	184,000	RC
24	O.V.	400 mgs/kg/dia /4 dias	1	53,000	349,000	282,000						NR
25	H.A.	400 mgs/kg/dia/5 dias	1	9,000	298,000		182,000	159,000	164,000		172,000	RC
26	R.N.	400 mgs/kg/dia /5 dias	1	35,000	34,000	227,000	**					RC
27	M.N.	400 mgs/kg/dia /4 dias	1	1,000	137,000		294,000	254,000		225,000	198,000	RC
28	C.L.G	35 grs/dia/4 dias	1	2,000		328,000		284,000	263,000		231,000	RC
29	F.M.	30 grs/dia/4 dias	1	7,000	156,000		102,000	174,000	112,000	162,000	123,000	RP
30	T.V.	25 grs/dia/4 dias	1	21,000	98,000	258,000	360,000	458,000		368,000	301,000	RC
32	T.G.	400 mgs/kg/dia /5 dias	1	6,000	7,000	98,000	288,000	298,000		139,000	194,000	RC
33	S.H.	400 mgs/kg/dia /5 dias	1	13,000	33,000	15,000		43,000	42,000		26,000	NR
34	P.R.	400 mg/kg/dia/5 dias	1	3,000	243,000	235,000	126,000			299,000	83,000	RP
41	C.L.	400 mg/kg/dia/5 dias	1	10,000	200,000	98,000	53,000	58,000	*			NR
42	B.M.	30 grs/dia /4 dias	1	4,000	6,000		12,000	*				NR
Media				10 500	139,000	150,000	188,000	183,000	137,000	178,000	162,000	

* Se inició otro tratamiento. - Plaquetas por mm³ RC: Remisión completa RP: Remisión parcial NR: No respuesta

• • • Plasmaterésis, Ciclofosfamida, Vincristina.

TESIS DE GRADO
 TALLA
 1980

20

TABLA 4. PACIENTES CON PTI TRATADOS CON IgGIV Y SOMETIDOS A ESPLENECTOMIA

N Caso	Paciente	Dosis	N Ciclos	Plaq Iniciales	Intervalo	Plaq pre ESPL	EVOLUCION DE PLAQUETAS POR mm ³								
							7 dias	4 sem	8 sem	12 sem	16 sem	20 sem	24 sem		
2	HC	1 gr/kg/dia/5 dias	3	3,000	7 dias	8,000	17,000	*							
5	VC	400 mg/kg/dia/5 dias	2	20,000	2 dias	141,000	296,000	286,000		251,000		275,000	301,000	RC	
8	HD	15 gr/dia/5 dias	2	98,000	4 dias		428,000	395,000					214,000	185,000	RC
21	EL	400 mg/kg/dia/5 dias	2	6,000	17 dias	32,000	32,000	67,000	126,000	194,000	152,000	50,000	116,000	RP	
31	AC	25 gr/dia/5 dias	1	30,000	9 dias	444,000	246,000	172,000	219,000					NR	
35	AG	24 gr/dia/1 dia	1	34,000	2 dias	34,000	105,000	256,000	209,000	246,000	265,000		215,000	RC	
36	PP	25 gr/dia/4 dias	1	47,000	6 dias	54,000	204,000	166,000	176,000				184,000	RC	
37	HM	400 mg/kg/dia/5 dias	1	55,000	8 dias	113,000	109,000	343,000	128,000	310,000		221,000	50,000	NR	
38	JD	400 mg/kg/dia/5 dias	1	24,000	8 dias		434,000	199,000		260,000		261,000	213,000	RC	
39	ES	400 mg/kg/dia/5 dias	1	11,000	10 dias	295,000	295,000			143,000	333,000			RC	
40	VR	25 gr/dia/5 dias	1	33,000	11 dias	180,000	107,000	182,000	333,000			66,000		RP	
41	CL	400 mg/kg/dia/5 dias	2	57,000	12 dias	191,000	170,000	222,000	260,000		223,000		254,000	RC	
42	BM	400 mg/kg/dia/4 dias	2	3,000	2 dias	30,000	202,000	150,000			59,000		218,000	RC	
		Media		32,000	7.5	142,000	203,000	221,000	207,000	234,000	207,000	181,000	191,000		

* Inicío otro tratamiento.

RC: Remisión completa

RP: Remisión parcial

NR: No respuesta

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
 TESTEADO

TESIS CON
 FOLIO Y NÚMERO

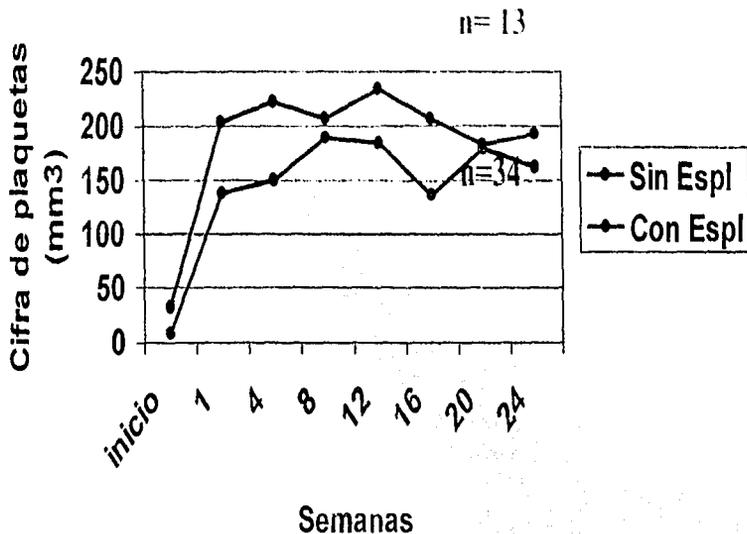
TABLA 5. PACIENTES CON PTI TRATADOS CON IgGIV (MÁS DE UN CICLO).

Num caso	Paciente	Doais	No ciclo	Pla ^q Iniciales	Pla ^q 7 dias	4 sem	8 sem	12 sem	16 sem	20 sem	24 sem
2	N C	600 mgs/kg/dia/5 dias	2	6,000	4,000	*					
4	R R	400 mgs/kg/dia/5 dias	2	7,000	59,000	21,000*	48,000	22,000	3,000		
4	R R	400 mgs/kg/dia/5 dias	3	2,000	62,000	21,000*	31,000				
		Media		5,000							

* Se inició otro tratamiento.

Número de plaquetas por mm³

Fig 1. Curso clínico del número de plaquetas en pacientes con PTI tratados con IgIV con y sin esplenectomía.



FAHLE
THERSON
1987

DISCUSION:

La púrpura trombocitopénica inmunológica es una patología que muestra una morbimortalidad elevada si no se trata y que limita la actividad de los pacientes. Se han demostrado distintos esquemas terapéuticos y uno de ellos, efectivo, seguro y específico por su mecanismo de acción es la gammaglobulina IV. Esta ha demostrado efectividad en el tratamiento de la PTI hasta en un 80% de los casos, con elevación en la cuenta de plaquetas. Así se han visto remisiones completas de un 70% y remisiones parciales de un 10% con el uso de éste tratamiento (1). En nuestra población la respuesta observada fue favorable con un 70% de respuesta incluyéndose pacientes con PTI de novo, PTI refractaria, como preparación para esplenectomía, en pacientes ya esplenectomizados y en embarazadas, (en las cuales el uso de IgGIV se ha considerado como tratamiento de primera línea).

En nuestra población, casi el 90% son del sexo femenino, y se observó que el curso refractario al tratamiento se dio con mayor frecuencia también en el sexo femenino. Además los pacientes fueron menores de 40 años en el 90% de la población estudiada. Así las características de nuestra población son similares a la estadística internacional ya que afecta a mujeres jóvenes en edad reproductiva (6).

Las manifestaciones clínicas fueron graves, con una frecuencia elevada de púrpura húmeda referida como todo sangrado que no sea cutáneo y de SNC. Ya se ha observado que la manifestación de púrpura húmeda en cavidad oral se ha relacionado con sangrados en órganos vitales como SNC, por lo que se debe instituir un tratamiento rápido para evitar ésta complicación. Una paciente murió a los pocos días del tratamiento por hemorragia cerebral a pesar de haber recibido IgGIV, esteroides y apoyo transfusional. En otros pacientes asintomáticos, la trombocitopenia severa fue un hallazgo de laboratorio o se sospechó por manifestaciones muy incipientes de sangrado.

TESIS CON
BARRA DE OXIGEN

24

En nuestros pacientes, que recibieron IgGIV por primera ocasión, y que no estaban esplenectomizados, la cuenta de plaquetas se incrementó a cifras seguras durante los 6 meses de seguimiento en la mayoría de los pacientes, en éstos las manifestaciones de sangrado disminuyeron al elevarse la cuenta de las plaquetas

En los pacientes que recibieron IgGIV y se esplenectomizaron se observó que la respuesta fue favorable, con elevación en la cuenta de plaquetas, similar a estudios previos, donde la respuesta adecuada a IgGIV predice la buena respuesta a la esplenectomía, (11).

Al compararse los grupos de pacientes esplenectomizados y los no intervenidos observamos que la cuenta de plaquetas se encuentra por arriba de 150,000 en ambos grupos de forma sostenida a un seguimiento de 24 semanas, sin embargo en el grupo de la esplenectomía las cuenta de plaquetas son aún mayores, observando que la mayoría de éstos pacientes alcanzan una remisión completa.

En los pacientes en quienes se aplicó el tratamiento como un segundo y tercer ciclo de IgGIV se observó un respuesta transitoria y no satisfactoria, se debe tomar en cuenta, que ambas pacientes también fueron refractarias a otros tratamientos, que una de ellas tenía esplenectomía previa y la otra cursaba con embarazo. Esta última fue sometida a esplenectomía encontrándose en el último trimestre del embarazo y persistió con evolución refractaria.

El tratamiento fué en general muy bien tolerado, se observó hipertensión arterial en una sola paciente.

De acuerdo a la experiencia y resultados a nivel internacional el tratamiento es muy útil, tal vez podemos considerar el mayor impedimento para su utilización, su alto costo.

Se infiere que la IgGIV utilizada en combinación con esteroides mostró un efecto sinérgico, ya que el mecanismo de acción de los esteroides estabilizando la pared vascular y disminuyendo el secuestro por el sistema reticuloendotelial y por otra parte el de IgG bloqueando los receptores

Fc de macrófagos y disminuyendo la opsonización de plaquetas, lo anterior dá como resultado el aumento en la cuenta de plaquetas por disminución de fagocitosis en sistema reticuloendotelial y así la menor tendencia hemorrágica.(3).

Encontramos que el efecto de la IgGIV sobre los pacientes que se esplenectomizaron es la potenciación en el resultado, con elevación progresiva en la cuenta de plaquetas como se observa de forma clara en la figura 1.

Por los beneficios claros de la IgG en nuestra población y en estudios de otras poblaciones, éste tratamiento idealmente se deberá encontrar incluido dentro de los esquemas de elección para los pacientes con PTI., ya sea de novo, como preparación para esplenectomía, ó tratamiento de urgencia por sangrado activo. También se deberá definir si éste tratamiento debe ser administrado a pacientes refractarios que ya han recibido IgG de forma previa sin resultado satisfactorio. Difícilmente se encontrará un fármaco con una acción tan específica, rápida y segura como lo es la IgGIV. .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Cines Douglas, Blanchette Victor. Medical Progress: Immune Thrombocytopenic Purpura. The New England Journal of Medicine, volumen 346(3), marzo 28, 2002, páginas: 995-1008.
- 2.- James N. George, Kiarash Kojouri, Jedídhah J. Perdue, Sara Vesely. Magnament of the patients with Chronic, refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Seminars in Hematology Vol 37, N.3 (Julio), 2000, páginas: 290-298.
- 3.-Richard Lee, John Foerster, John Lukens, Wintrobe's Clinical Hematology Décima edición. 1999, páginas: 1583-1612.
- 4.- John G Kelton, Autoimmune Thrombocytopenia, International Study of Hematology-European Hematology Asociation, Educational Book 1998, páginas 1-6.
- 5.-Ernest Beutler, Marshall Lichtman, Barry Collier, Thomas Kipps. Williams Hematology, Sexta edición, Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, páginas: 1513-1521.
- 6.- James N George, Steven H Woolf, Gary E. Raskob. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Pactice Guide line Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology, Blood volume 88, N 1, (Julio 1), 1996, páginas: 3-40.
- 7.- James B Bussel, Robert P. Kymberly, Robert D Inman. Itravenous Gammaglobulin Treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, Blood, Marzo 22 1983, páginas 480-486.
- 8.- Tamary H, Kaplinsky C, Levy I, Chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: long term follow-up. Acta paediatrica , 1994: 931-934.
- 9.- P. Pacetti, D Garau, C. Caramatti. Assesment of the efficacy of a last-generation polyvalent immunoglobulin in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. Current Medical Reserch Opinion, 1997, 13, N.9 páginas: 517-527.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10.- Judith C. Andersen, Response of resistant Idiopathic Thrombocytopenic Purpura to pulsed high-dose Dexametasona Therapy. The New England Journal of Medicine, junio 2 1994. páginas: 1560-1564.

11.- Clvin Law, Michael Marcaccio, Peter Tam. High-Dose Intravenous Immune Globulin and the response to splenectomy in patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. The New England Journal of Medicine, volumen 336, número 21, 1997. páginas 1494-1498.

12.- Bertrand Godeau, Syklivie Chevret, Bruno Varet. Intravenous immunoglobulin or high dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomized multicentre trial. The Lancet volumen 359, enero 5 2002. páginas: 23-29.

13.-Raul Ambríz Fernández, Gabriel Chávez Sánchez, Javier Pizzuto Chavez, Danazol en púrpura trombocitopénica autoinmunitaria (PTA) refractaria, nueva secuencia terapéutica . Archivos de investigación Médica 1985, 16.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCION REGIONAL SIGLO XXI
DELEGACION 3 SUROESTE DEL D.F.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G." C.M.N. S. XXI
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA

21 DE FEBRERO, 2003

REF. 37.BS.09.2153/ 03

ACTA DEL COMITE LOCAL DE INVESTIGACION

Despues de revisar y discentir el documento enviado por los autores, el protocolo:

245 02 " RESPUESTA AL TRAFAMIENTO CON GAMMAGLOBULINA INTRAVENOSA (IgGIV) EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPENICA INMUNOLOGICA "

Comentarios de los vocales:

Dicamen: APROBADO

ATENTAMENTE
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DOCTOR
HECTOR AGUIRRE GAS
DIRECTOR

NHVR'

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN