



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

TESIS:

**REPORTE DE ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES DE 1 AÑO A 17 AÑOS 11 MESES
CON TROMBOCITOPENIA DEL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA” DE ENERO 2009 A DICIEMBRE 2014.**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. DULCE ANDREA MENDEZ RAMIREZ

TUTORA:

DRA. ROSA MARTHA ESPINOSA ELIZONDO
HEMATOLOGA PEDIATRA DEL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE
MEXICO “DR. EDUARDO LICEAGA” O.D.

MEXICO. D.F., NOVIEMBRE DEL 2015



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.

DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMÍNGUEZ

JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO"DR. EDUARDO
LICEAGA"O.D.

DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMÍNGUEZ

TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO"DR. EDUARDO
LICEAGA" O.D.

DRA. ROSA MARTHA ESPINOSA ELIZONDO

TUTOR DE TESIS, HEMATOLOGA PEDIATRA DEL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA" O.D.

DRA. MARIA TERESA CHAVARRIA JIMENEZ

JEFE DE ENSEÑANAZA DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR.
EDUARDO LICEAGA" O.D.

ÍNDICE

Índice.....	1
Agradecimientos.....	3
Resumen.....	4
Marco teórico.....	6
Introducción.....	6
Historia.....	6
Epidemiología.....	8
Fisiopatología.....	9
Cuadro clínico.....	11
Clasificación diagnóstica.....	13
Diagnóstico.....	13
Tratamiento.....	15
Criterios de respuesta al tratamiento.....	19
Planteamiento del problema.....	21
Justificación.....	21
Hipótesis.....	21
Objetivos.....	22

Metodología.....	22
Resultados.....	23
Discusión.....	24
Bibliografía.....	25

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por permitirme vivir hasta este momento, por haberme guiado y acompañado durante todo este camino, por ser mi fortaleza y haberme dado todo lo maravilloso que tengo en mi vida.

A **mis Padres** por su apoyo incondicional, por la oportunidad de hacer algo en la vida, por su amor, amistad, por todas las enseñanzas y valores que me han dado; por enseñarme a decir siempre "si puedo", por que ustedes son mi ejemplo a seguir, y sin ustedes no sería la persona que soy.

A **mis Hermanos** por ser un impulso para seguir adelante, por sus mentes brillantes, por dejarme ver la vida de otra manera, por llenar mi vida de alegría y amor cuando más lo necesite, y a **Wish** por su compañía y llenar mi vida de alegría.

A **mis Amigos y Hermanos de residencia** que estuvieron conmigo, juntos lloramos, reímos, nos enojamos, por tenerme paciencia y motivarme a seguir adelante, pero sobre todo por ser una familia para mí.

A **mis maestros** por sus enseñanzas, su tiempo y amistad.

Gracias a la **Dra. Rosa Martha Espinosa Elizondo** por haberme brindado la oportunidad de desarrollar este trabajo, por su apoyo, por sus enseñanzas.

A todas las personas que por un momento han pasado en mi vida y me han brindado su apoyo y a los niños que me han enseñado mucho.

Y a **mi Esposo**, antes que nada este trabajo también es tuyo, gracias por creer en mí, sin ti no hubiera sido posible esto, eres el autor intelectual de que yo haya logrado esta meta, desde que te conocí hasta este momento eres mi mejor amigo, mi apoyo, gracias por tu paciencia y buscar la manera de que sigamos adelante, por tu amor infinito, por tu tierna compañía e inagotable apoyo.

RESUMEN

La trombocitopenia inmune (TI) es una enfermedad de carácter autoinmune, es definida como un conteo de plaquetas en sangre periférica inferior a $100 \times 10^9/L$ y la ausencia de cualquier causa (4). La patogenia se basa en una destrucción acelerada y en una producción inadecuada de plaquetas mediada por autoanticuerpos (5). La incidencia en niños a nivel nacional es de 4 a 5.3 por 100,000 personas y su prevalencia es la misma entre hombres y mujeres. El principal problema clínico es el riesgo aumentado de hemorragia. La trombocitopenia inmune primaria es la enfermedad hematológica inmune más frecuente en los niños, por lo que es importante su adecuado diagnóstico mediante las características clínicas y de laboratorio para descartar otras enfermedades, para lo que existen múltiples guías de diagnóstico nacionales e internacionales.

Material y métodos: Se trata de un estudio descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo de una población entre 1 año y 17 años con 11 meses con trombocitopenia del servicio de pediatría del hospital General de México de enero del 2009 a diciembre del 2014, en dónde se revisaron los estudios solicitados para su diagnóstico. Resultados: Se encontraron 30 expediente clínicos de pacientes con trombocitopenia, de los cuales 2 fueron secundarias el resto fueron primarias. Se realizaron 30 biometrías hemáticas, 21 aspirados de médula ósea, 8 anticoagulante lúpico, 16 anti CMV, 10 anti SM, 9 anti DNA, 8 antinucleares, 22 anticuerpos antiplaquetas, 5 DHL. Conclusiones: De acuerdo a las guías nacionales e internacionales, en nuestro servicio hace falta cumplir con todos los estudios indispensables para descartar una enfermedad primaria que ocasione trombocitopenia. Por lo que se debe establecer un protocolo propio para el servicio o basarse en una de las guías de consenso para que el diagnóstico sea oportuno y el paciente tenga una mejor evolución.

SUMMARY.

Immune thrombocytopenia is a character autoimmune disease, it is defined as a platelet count less than $100 \times 10^9/L$ and the absence of any cause (4). The pathogenesis is based on an accelerated destruction and inadequate production of platelets mediated by autoantibodies (5). The impact on children nationwide is 4 to 5.3 per 100,000 and its prevalence is the same for men and women. The main clinical problem is the increased risk of bleeding. Primary immune thrombocytopenia is the most common in children immune hematological disease, so it is important to proper diagnosis by clinical features and laboratory to rule out other diseases, for which there are multiple directories of national and international diagnosis. Material and Methods: This descriptive, cross-sectional, observational and retrospective study of a population of 1 year and 17 years with 11 months service with thrombocytopenia General Hospital pediatrics Mexico January 2009 to December 2014, where the studies required for diagnosis were reviewed. Results: 30 clinical records of patients with thrombocytopenia were found, of which 2 were secondary the rest were primary. 30 blood counts, bone marrow aspirates 21 8 lupus anticoagulant, anti CMV 16 10 anti SM 9 anti DNA, antinuclear 8, 22 antiplatelet antibodies, five DHL were made. Conclusions: According to national and international guidelines, our service is needed to meet all the necessary studies to rule out an underlying disease that causes thrombocytopenia. As it should establish a protocol for the service itself or based on a consensus guidelines for the diagnosis appropriate and the patient has a better outcome.

MARCO TEÓRICO

Introducción

La Trombocitopenia inmune primaria (TIP) es una enfermedad autoinmune adquirida, cuando el conteo plaquetario es menor de $100 \times 10^9/L$. Hoy en día la etiología inmune es conocida y no todos los pacientes sufren de sangrado, por lo que los términos idiopática y púrpura deben evitarse (1). Este trastorno se caracteriza por la producción anormal de autoanticuerpos, habitualmente de la clase IgG y están dirigidos contra determinantes antigénicos sobre las glucoproteínas plaquetarias, particularmente GpIIb/IIIa (2), las plaquetas opsonizadas con anticuerpos IgG sufren una depuración acelerada por receptores Fc gamma que son expresados por macrófagos, predominantemente bazo e hígado.(3)

Historia

La historia de la TIP constituye una verdadera odisea científica y tecnológica. En los escritos hipocráticos hay descripción del signo púrpura, palabra del latín *purpur*, a su vez, del griego *porphyra*, que significa el preciado tinte púrpura secretado por el caracol púrpura. Pero fue en 1735 cuando el médico, poeta, compositor y lingüista alemán Paul Gottlieb Werlhof separó la púrpura como enfermedad específica, con el nombre *morbus maculosus hemorrhagicus*. En 1808, Robert Willan, médico inglés dedicado a la Dermatología incluyó en una clasificación de púrpura el término púrpura hemorrágica. En 1883, el médico alemán E. Krauss encontró que pacientes con esta púrpura tenían disminuidas las plaquetas cuando el paciente tenía hemorragias y que las plaquetas volvían a lo normal cuando se volvía asintomático. El médico francés George Hayem, en 1890, demostró en el laboratorio, mediante conteo, la disminución de las plaquetas, con lo que la enfermedad empezó a llamarse púrpura trombocitopénica y se

catalogó como idiopática. En 1951, luego de un atrevido experimento en modelos humanos, incluido él mismo, WJ Harrington, médico norteamericano, sentó las bases para entender esta enfermedad como producida por autoanticuerpos antiplaquetarios, es decir, le agregó el adjetivo inmune. El experimento consistió en la aplicación en nueve voluntarios y en el investigador plasma de pacientes con la enfermedad, con lo cual se disminuyó transitoriamente el recuento plaquetario en ocho de los diez sujetos de investigación; uno de ellos desarrolló púrpura. En 1965, NR Shulman demostró que el factor inmune antiplaquetario se asociaba con la fracción 7S de IgG. En 1975, R Dixon y colaboradores avanzaron hasta la medición de la IgG antiplaquetaria, con lo cual se configuró el adjetivo autoinmune.

Un hito trascendental ocurrió en Praga, en 1916, cuando un estudiante de Medicina (Paul Kaznelson) convenció a su profesor (Herman Schloffer) de hacer esplenectomía a una paciente con TIP crónica. La hipótesis del estudiante era que en el bazo se removían las plaquetas. El resultado fue que el recuento plaquetario pasó de $0,2 \times 10^9/L$ a $500 \times 10^9/L$, con desaparición de las lesiones purpúricas. Desde entonces, la esplenectomía es el tratamiento de elección de los adultos con TIP que no responden a otros tratamientos (6).

En 1951, empezó la era de los corticosteroides en el tratamiento de pacientes con TIP, pero los resultados erráticos y las indeseables reacciones secundarias cuestionaron su uso. Un hito importante en este campo fue la experiencia del suizo Joerg Sartorius, que demostró, en un estudio multicéntrico en niños con TIP aguda, que el tratamiento con esteroides por 21 días, comparado con placebo, no era mejor a los 40 días, pero sí producía muchas molestias secundarias. Este estudio se hizo en 1972, pero solo se publicó en 1984 (6).

En la década del ochenta, el tratamiento de los pacientes con TIP se convirtió en el modelo inmunobiológico por excelencia, con la aplicación de globulina gamma IV. Como tantas veces

en Medicina, la aplicación de este producto no iba dirigida a corregir la trombocitopenia, sino la hipogammaglobulinemia que desarrolló un niño de doce años con TIP crónica grave tratado por largo tiempo con vincristina y esteroides. En esta experiencia, en Berna (Suiza), se logró un dramático e inesperado aumento del recuento plaquetario en las primeras veinticuatro horas: Paul Imbach y colaboradores empezaron en 1981 la era de los inmunomoduladores (6).

Epidemiología

Se estima que la incidencia en la población adulta es la misma para uno y otro sexo de 1.6 a 3.9 casos por cada 100,000 personas por año (7) y en jóvenes se identifica mayor prevalencia en el sexo femenino (8). En niños se reporta una incidencia de 2 a 8 casos por cada 100,000 niños al año (9). En niños nivel nacional, se informa una incidencia de 4 a 5.3 por 100,000 personas. Estas cifras pueden ser mayores, sin embargo, no existen estudios epidemiológicos que estimen la incidencia real de la enfermedad, incluso en muchos casos de TIP aguda en niños no reciben atención médica especializada por lo que no se documentan estos casos. En niños la prevalencia es la misma entre hombres y mujeres. En los niños la enfermedad puede afectar a cualquier edad, siendo el pico de prevalencia a los 3 y 5 años de edad (3).

La trombocitopenia primaria inmune, como ya se comentó, es la enfermedad hematológica inmune más frecuente en los niños. En la infancia aproximadamente dos tercios se recuperan espontáneamente en los primeros 6 meses y la posibilidad de remisión es alta de hasta el 90% entre los 3 y 12 meses, e incluso puede ser más tardía. La media de edad de presentación es 5,7 años, en un rango que va entre 1 y 10 años en un 70% de los casos, y sin diferencia de sexo (10).

Fisiopatología

La fisiopatología de la TIP cada vez se entiende mejor (12). La vida media de las plaquetas se reduce como consecuencia de los autoanticuerpos mediado por macrófagos tisulares (8).

El elemento central es la pérdida de autotolerancia que lleva a la producción de autoanticuerpos dirigidos a los antígenos plaquetarios. En 1951 Harrington y colaboradores, evidenciaron la presencia de un "factor antiplaquetario" en el plasma de los sujetos con TIP. Posteriormente este factor antiplaquetario fue confirmado como una inmunoglobulina. Estos anticuerpos son principalmente tipo IgG específicos contra las glicoproteínas IIb/IIIa y Ib/Ix (11). Las plaquetas cubiertas con autoanticuerpos IgG aceleran su clearance a través de receptores Fcγ expresados en los macrófagos del bazo e hígado, principalmente. Un aumento compensatorio en la producción de plaquetas ocurre en la mayoría de los pacientes. En otros, su producción es detenida ya sea por destrucción intramedular de megacariocitos o por inhibición de la megacariopoyesis. El nivel de trombopoyetina no está aumentado (14). Por desgracia, una detección precisa de autoanticuerpos de plaquetas es difícil y no es viable como rutina en la mayoría de las clínicas de laboratorio. Su positividad es de menos del 80%, sin embargo, un resultado negativo de autoanticuerpos de plaquetas no excluye la enfermedad. Por tal razón la prueba no se utiliza como rutina.

El estímulo, probablemente una infección viral o una toxina, lleva a la producción de complejos inmunes/anticuerpos que atacan a las plaquetas. Las plaquetas cubiertas de anticuerpos se unen a la célula presentadora de antígeno a través de receptores de baja afinidad, son internalizadas y degradadas. La célula presentadora de antígeno activada, expresa nuevos péptidos en la superficie celular y con ayuda coestimuladora facilita la proliferación de antígenos plaquetarios específicos (CD4 positivos, clones de células T). Estos clones de

células T dirigen la producción de anticuerpos por clones de células B antígeno-plaquetario específicas. Como parte del proceso de destrucción de plaquetas en la TIP, son expuestos epítopes crípticos de los antígenos plaquetarios, llevando a la producción de clones secundarios de células T, con la estimulación de nuevos clones de células B y la ampliación de la respuesta inmunológica (figura 1) (12).

Además de la estimulación antigénica, los linfocitos T cooperadores producen una variedad de citoquinas que modulan la respuesta inmune. Se han descrito 2 principales perfiles de citoquinas de linfocitos T cooperadores: Th1 y Th2. Las células Th1 producen IL2, IF γ , factor estimulante de colonias de granulocíticos y macrófagos(GM-CSF) y TNF α , y están involucrados en la respuesta inmune mediada por células, reacciones de hipersensibilidad retardada y la producción de anticuerpos IgG que fijan complemento. Las células Th2 producen IL4, IL5, IL10, IL13 y están involucradas en las respuestas inmunes supresoras y las reacciones anafilácticas. Se ha descrito que en el TIP existe un aumento de la actividad Th1 y disminución de la actividad Th2 (12).

La estimulación de linfocitos T cooperadores por los antígenos plaquetarios, puede resultar ya sea en una producción de anticuerpos antiplaquetarios o en la generación de linfocitos T citotóxicos, manifestándose como destrucción plaquetaria o inhibición de su producción. Si bien el aumento de la destrucción plaquetaria juega un rol principal en la patogénesis del TIP, actualmente se reconoce que la disminución de la producción plaquetaria es también importante en muchos casos. Existe evidencia que los autoanticuerpos plaquetarios inhiben la producción de plaquetas. Además, los niveles de trombopoyetina circulantes están normales o levemente aumentados (12).

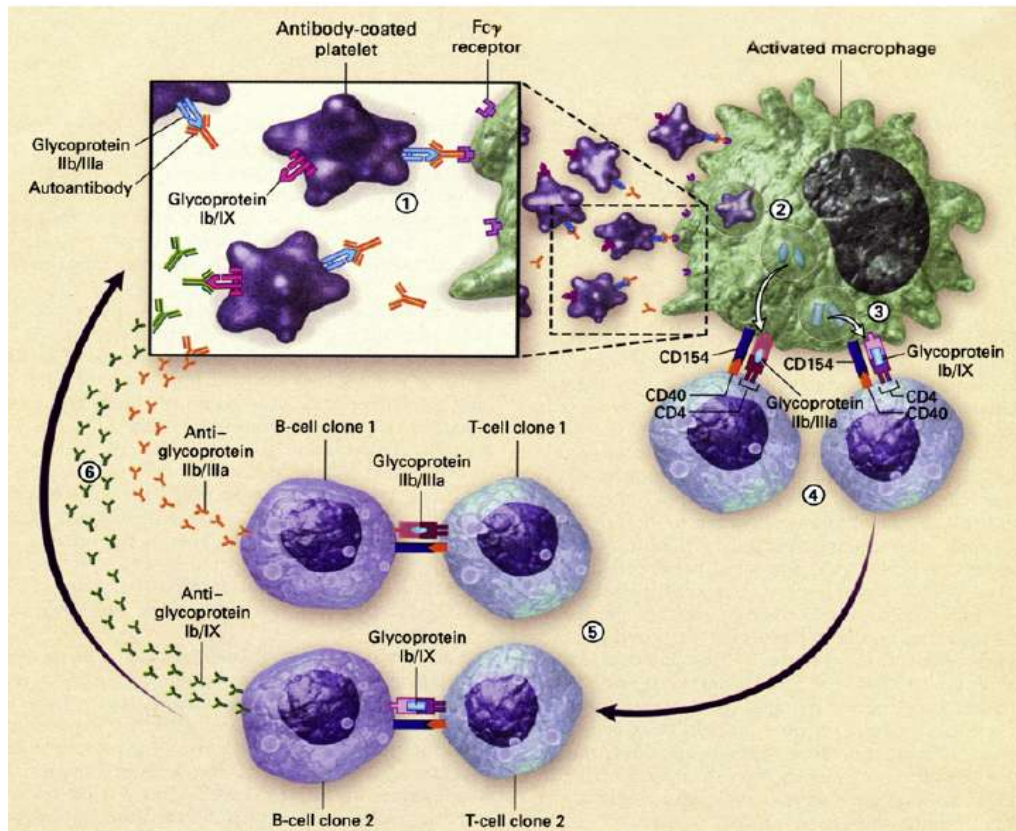


Figura 1. Victor Blanchette, Paula Bolton-Maggs, Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management. *Pediatr Clin N Am* 55 (2008) 393–420.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas del paciente con TIP no tienen correlación con el recuento de plaquetas (3, 4, 8,13). La TIP en su forma aguda suele ser enfermedad de corta duración, auto limitada y de buen pronóstico. Ocurre por igual en hombres y mujeres, más frecuentemente de 2 a 10 años de edad, pero especialmente de dos a cuatro años. A menudo, la enfermedad ocurre después de una infección viral o menos frecuentemente bacteriana, una a seis semanas antes del diagnóstico.

En los niños con TIP aguda el comienzo de la enfermedad es súbito, a veces con petequias y equimosis en piel y hemorragia por mucosas tales como la nasal, la oral, la conjuntival, la

gastrointestinal, la vesical y la vaginal. La rectorragia masiva casi siempre se debe a la simultaneidad de un pólipo rectal.(4)

El sitio de hemorragia que reviste mayor gravedad, por fortuna muy raro, es el sistema nervioso central. Cuando sucede esta catástrofe, es posible observar hemorragias en fondo de ojo, inclusive desde antes de aparecer la sintomatología neurológica.

A pesar de que la mayor destrucción plaquetaria se da en el bazo, la esplenomegalia ocurre con la misma frecuencia que en la población general (5-10%).

Los niños y adolescentes con TIP crónica tienen un curso insidioso, con períodos de evolución aun de años, pero las manifestaciones clínicas son similares a los de la forma aguda. Cerca de la mitad de los pacientes consiguen remisión en los primeros cinco años, independientemente del tratamiento usado, pues los tratamientos no alteran el curso natural de la enfermedad, aunque pueden producir respuesta transitoria en algunos casos.

Las adolescentes pueden tener problemas menstruales, consistentes en metrorragias.

En niños mayores, adolescentes y adultos, la TIP puede ser el comienzo de una enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico (3-16%), anemia hemolítica autoinmune, artritis reumatoidea, nefritis o hipertiroidismo, en cuyo caso ya no se puede clasificar como TIP, sino como la manifestación hemorrágica inicial de la enfermedad correspondiente.

Por lo anterior, es necesario hacer anualmente pruebas de detección temprana: anticardiolipinas, anticuerpos antinucleares y TSH. Otros exámenes dirigidos al diagnóstico de alguna de las enfermedades que pueden empezar con trombocitopenia y manifestaciones clínicas como de TIP se harán según los protocolos propios de esas enfermedades. La mortalidad en pacientes con TIP es baja (0,1%), debida siempre a hemorragia de SNC.

Clasificación diagnóstica

El término de TIP aguda fue cambiado por PTI de reciente diagnóstico y es definido cuando la cuenta plaquetaria es menor de 100×10^9 por lo menos por 3 meses, y frecuentemente presentan petequias y equimosis, el sangrado es usualmente más intenso durante este periodo. (1)

Es considerada TIP persistente cuando la remisión no se ha alcanzado o no se obtiene respuesta al tratamiento en 3 a 12 meses. (1, 13)

Cuando la trombocitopenia persiste por más de 12 meses es considerada TIP crónica. (1)

Diagnóstico

Los paciente con TIP habitualmente es precedida por infecciones virales o bacterianas, el inicio es súbito a los pocos días (<6 semanas) de una enfermedad infecciosa, en más del 70% de los niños la enfermedad se resuelve dentro de los primeros 6 meses. Algunos pacientes cuentan con el antecedente de inmunización reciente (3). Se recomienda que ante la sospecha de TIP se efectúe una historia clínica rigurosa con semiología completa de las manifestaciones hemorrágicas con tiempo de evolución, antecedentes de hemorragias (3).

En el examen físico se puede encontrar esplenomegalia leve en niños, pero esplenomegalia moderada a severa se debe pensar en otra causa. Fiebre, pérdida de peso, hepatomegalia, linfadenopatías pueden indicar Virus de Inmundeficiencia Humana (VIH), Lupus Eritematoso Sistémico (LES) o enfermedad linfoproliferativa (13).

La biometría hemática completa es indispensable, hay trombocitopenia aislada (conteo de plaquetas menor a $100 \times 10^9/l$, puede encontrarse anemia por un sangrado significativo, por otro

lado la cuenta diferencial es normal, en caso contrario desde este punto empezaremos a sospechar de causas secundarias (13, 8, 3).

Frotis en sangre periférica, esta es fundamental para el diagnóstico de TIP. Nos puede demostrar anormalidades que no son consistentes con TIP, como esquistocitos en pacientes con purpura trombocitopénica trombótica o síndrome urémico hemolítico. El excesivo número de plaquetas grandes o pequeñas puede indicar una herencia de trombocitopenia (13).

Aspirado de médula ósea. Indicado en todos los niños con clínica que no sea típica, anomalías en el hemograma y en aquellos en los que la morfología en sangre periférica no haya podido ser revisada por una persona experta, especialmente si se inicia tratamiento con corticoides.

Helicobacter pylori. La detección de esta infección realizada con la prueba aliento de urea o examen de antígeno en heces se debe considerar en adultos con típica TIP pero con repercusión clínica.

VIH Y HCV. La trombocitopenia es asociada con VIH y virus de hepatitis C, puede ser indistinguible de la TIP primaria y pueden ocurrir varios años antes de que los pacientes desarrollen otros síntomas.

Niveles cuantitativos de inmunoglobulinas. Niveles bajos nos revelan una inmunodeficiencia o deficiencia selectiva de IgA. Por tanto, el tratamiento con inmunosupresores está relativamente contraindicado en inmunodeficiencia.

Prueba directa de antiglobulina. Es apropiada cuando se presenta anemia asociada con conteo alto de reticulocitos y si el tratamiento es considerado con inmunoglobulina anti-D.

Grupo sanguíneo. Es importante si está siendo considerada la inmunoglobulina anti-D.

Análisis de anticuerpos antiplaquetarios. Prueba de anticuerpos específicos de la glicoproteína. No están indicadas habitualmente en plaquetas asociadas a IgG por que se encuentra elevado en procesos inmunes y no inmunes de trombocitopenia.

Anticuerpos antifosfolípidos. Incluyen anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico, puede ser encontrado el 40% en adultos con TIP típica.

Anticuerpos antinucleares. Una prueba positiva para ANA, puede ser predictor de cronicidad de TIP en la infancia.

Anticuerpos antitiroideos y pruebas de función tiroidea. Del 8-14 % de los pacientes con TIP presentan hipertiroidismo.

Pruebas para otras infecciones. Enfermedades virales y algunas vacunas están asociadas con trombocitopenia. Algunas enfermedades crónicas también como citomegalovirus, parvovirus B19, virus de Epstein Barr, herpes simple y herpes 6.

El diagnóstico de TIP en niños es por exclusión. Niños con recién diagnóstico de TIP o con características anormales deben ser referidos con un hematólogo experimentado para la evaluación y tratamiento (4, 8, 13)

Tratamiento

La hospitalización en niños debe ser reservada en los que presentan sangrado significativo. Los padres deben ser aconsejados para observar signos de sangrado y tener un contacto médico para ser localizado a tiempo. Los niños no deben participar en actividades que tengan alto riesgo de trauma craneal. Cuando persiste la trombocitopenia severa deben ser limitadas las actividades o tal vez deba iniciarse el tratamiento (Tabla 1).

Tabla 1. Grado de severidad y manejo de los pacientes con TIP

Bleeding/quality of life	Management approach
Grade 1. Minor bleeding, few petechiae (≤ 100 total) and/or ≤ 5 small bruises (≤ 3 -cm diameter); no mucosal bleeding	Consent for observation
Grade 2. Mild bleeding, many petechiae (> 100 total) and/or > 5 large bruises (> 3 -cm diameter); no mucosal bleeding	Consent for observation or for treatment in selected children
Grade 3. Moderate bleeding, overt mucosal bleeding, troublesome lifestyle	Intervention to reach grade 1/2 in selected children
Grade 4. Mucosal bleeding or suspected internal hemorrhage	Intervention

Drew Provan, Roberto Stasi, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. BLOOD, 14 JANUARY 2010 VOLUME 115, NUMBER 2

TIP de reciente Diagnóstico: *Pacientes con sangrado activo y recuento inferior a 30.000 plaquetas/ml.*

Se propone administrar 1 dosis de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV, 0.4g/kg durante 2-5 día, reemplazado por una dosis de 0.8-1g/kg) y nueva valoración a las 24 h:

Si persiste el sangrado activo se añaden corticoides (prednisona 1-2mg/kg/día) y/o una segunda dosis de IgIV.

Si desaparece la clínica, se vuelve a valorar a las 72 h cifras, si están normales pasa a observación; pero si persiste por debajo de 20.000/ml o aparece de nuevo sangrado activo, se inicia tratamiento con corticoides.

Si se muestra también refractario, se ensaya tratamiento con inmunoglobulina anti D (Ig-anti-D) en caso que sea Rh+ o bolos de corticoides. Los pacientes que se muestren refractarios al tratamiento anterior y persistan con clínica hemorrágica importante deben ser remitidos a un centro hospitalario especializado para revisión y valoración de tratamientos de tercera línea.

Pacientes con sangrado cutáneo-mucoso o recuento de plaquetas inferior a 10.000 plaquetas/ml, o factores de riesgo

Se propone administrar corticoides. A las 72 h de iniciados, si no hay mejoría clínica o biológica, se administra una dosis de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) y se sigue con los corticoides. Si se muestra también refractario se ensaya tratamiento con Ig-anti-D (en caso que sea Rh+) o bolos de corticoides.

Pacientes con sangrado cutáneo exclusivo y recuento mayor de 10.000 plaquetas/ml sin factores de riesgo

Se propone una actitud expectante y controles periódicos con actuación posterior en función de la evolución (tabla 2).(13,4)

Tabla 2. Tratamiento inicial de primera línea en pacientes con TIP

Recommended management strategy	Approximate response rate	Approximate time to platelet recovery	Toxicities	Sustained response
IV anti-D 50-75 µg/kg	50%-77% achieve a platelet response depending on dose	≥ 50% respond within 24 h	Headache, fever, chills (less common than with IVIg) Hemolysis, renal failure (very rare in absence of comorbidity)	Similar to IVIg although longer responses have been described with repeated dosing
IVIg single dose of 0.8-1 g/kg on d 1	Effective in more than 80% of patients	1-2 d	Side effects include headache (which can be severe), fever	Similar to corticosteroids. One-third of patients fall below acceptable platelet counts after 2-6 wk No curative benefit known
Prednisone conventional dose 1-2 mg/kg/d for a maximum of 14 d; 4 mg/kg/d for 3-4 d	Up to three-fourths (≤ 75%) of patients will respond, depending on dose	2-7 d	Transient mood changes, gastritis, and weight gain. Caution in presence of active infection (especially varicella) or GI bleeding	No curative benefit known
Watch and wait	Approximately two-thirds of children will improve spontaneously within 6 mo	Days to ~ 6 mo	Preventable hemorrhage occurs, activity restriction, anxiety	Spontaneous remissions are generally durable

TPO-receptor agonists: studies in children are ongoing. At this time, evidence to support use of these agents in children is not available, but encouraging results have been reported in adults (see "Management of adult ITP").

More complete details regarding the studies found in the literature search (2001-2008) are available in supplemental Document 7.

Drew Provan, Roberto Stasi, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. BLOOD, 14 JANUARY 2010 VOLUME 115, NUMBER 2

TIP crónica persistente

Pacientes con más de 30.000 plaquetas/ml, mantenidas de forma estable

Se recomienda mantenerlos en observación, con los controles necesarios a juicio del clínico (4).

Pacientes con menos de 30.000 plaquetas/ml

Aquellos que no presenten episodios de hemorragia activa o factores de riesgo hemorrágico se aconseja mantenerlos en observación. En caso contrario se recomienda la administración de IgIV periódicas con una frecuencia variable personalizada según las manifestaciones clínicas y/o los factores de riesgo. Si el paciente no responde se aconseja pasar a tratamientos de segunda línea: Ig-anti-D, bolos de corticoides (metilprednisolona vía oral 30mg/kg/día por 3 días, seguidos de 20mg/kg/día por 4 días) o ciclos de dexametasona oral (28-40mg/m²SC/día). Si a pesar de ello permanece refractario, se aconseja remitir a un centro especializado para revisión y valorar la administración de tratamientos de tercera línea (Tabla 3) (4).

Tabla 3. Opciones de tratamiento en niños con TIP crónica persistente

Table 10. Treatment options in children with persistent or chronic ITP

Recommended treatment strategy	Approximate response rate	Approximate time to response	Toxicities	Sustained response
Dexamethasone 28 mg/m ² /d	Up to 80% achieve a platelet response (study in adults and children)	3 d	Sleeplessness, behavioral changes, hypertension, anxiety, gastric distress, cataract, bronchial pneumonia, fatigue, pain	Responses are of short duration unless cycles are repeated
HDMP 30 mg/kg/d for 3 d followed by 20 mg/kg/d for 4 d	At least as effective as IVIg; 60%-100% of patients achieve platelet response	2-7 d	Worse side-effect profile compared with prednisone	
Rituximab 100 mg or 375 mg/m ² /wk for 4 wk	31%-79% response rates reported (CR/PR/MR)	Within a few weeks	Generally well tolerated. Side effects mild and easily resolved: serum sickness, maculopapular rash, arthralgia, low-grade fever, malaise, pruritus, urticaria, and throat tightness	63% achieved a CR lasting 4 to 30 mo; however, this is variable in literature
Single or combination regimens: cyclosporin A, azathioprine, prednisone, IVIg, anti-D, vinca alkaloids, and danazol	Approximately 70% of patients achieve platelet response	Days to months	Cytotoxic agents: usual side effects of monotherapies apply, consideration of carcinogenesis required	Individual responses vary
Splenectomy	60%-70% long-term response	24 h	Postsplenectomy complications include sepsis	80% of responders maintain platelet response over 4 y

See supplemental Document 7 for relevant studies. More complete details regarding the studies found in the literature search (2001-2008) are available in the appendices.

HDMP indicates high-dose methylprednisolone; CR, complete response; PR, partial response; and MR, minor response.

Drew Provan, Roberto Stasi, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *BLOOD*, 14 JANUARY 2010 VOLUME 115, NUMBER 2

Crterios de respuesta al tratamiento

Remisión completa (RC). Recuento igual o superior a 100.000/ μ l mantenido más de seis semanas tras la supresión del tratamiento. Remisión parcial (RP). Elevación sobre la cifra inicial con recuento entre 30.000 y 100.000/ μ l mantenido más de seis semanas tras la supresión del tratamiento. Ausencia de respuesta (AR). No se modifica clínica ni biológicamente. Respuesta transitoria (RT). Mejoría inicial (clínica o biológica) con nueva clínica o recuento inferior a

30.000/ μ l antes de seis semanas de haber finalizado el tratamiento. Recaída (REC). Recuento inferior a 30.000/ μ l después de seis semanas de haber finalizado el tratamiento, habiéndose obtenido previamente una remisión completa (RC) o parcial (RP) (4).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuáles son los estudios solicitados para el diagnóstico de exclusión en los pacientes de 1 año a 17 años 11 meses de edad con trombocitopenia en el servicio de Pediatría del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" de enero 2009 a diciembre 2014.

JUSTIFICACIÓN

La trombocitopenia inmune primaria es la enfermedad hematológica inmune más frecuente en la edad pediátrica, por lo que es importante su adecuado diagnóstico mediante las características clínicas y de laboratorio, siendo trascendental conocer los estudios solicitados en el servicio de pediatría, encaminado al diagnóstico oportuno, considerando otras causas posibles de trombocitopenia en la población infantil del Hospital General de México.

HIPÓTESIS

La trombocitopenia inmune primaria es la enfermedad hematológica inmune más frecuente en la edad pediátrica, por lo que es importante su adecuado diagnóstico mediante las características clínicas y de laboratorio, debiendo no olvidar otras causas de trombocitopenia, siendo necesario el uso de un panel de laboratorio específico como protocolo del estudio del niño con trombocitopenia.

OBJETIVOS

Identificar la ruta diagnóstica de la trombocitopenia inmune primaria, de 1 año a 17 años 11 meses de edad, en el servicio de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, para conocer los estudios más frecuentemente utilizados y proponer una guía de diagnóstico propia.

METODOLOGÍA

Tipo de diseño del estudio. Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, realizado en el archivo de la Unidad de Pediatría 505, del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Población y tamaño de la muestra. Los pacientes estudiados fueron seleccionados del servicio de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con el diagnóstico de trombocitopenia en el periodo de enero del 2009 a diciembre del 2014 con edades de entre 1 año a 17 años 11 meses de edad.

Criterios de inclusión. Pacientes con diagnóstico de trombocitopenia entre el periodo de enero del 2009 a diciembre del 2014 del servicio de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, con las edades de entre 1 año a 17 años 11 meses de edad.

Exclusión y eliminación. No se tomó en cuenta a los pacientes que no se encontró su expediente clínico o que presentaron defunción.

RESULTADOS

Se realiza un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, obteniéndose 30 expedientes del archivo de la unidad de pediatría con diagnóstico de trombocitopenia en el periodo de enero del 2009 a diciembre del 2014 con las edades de entre 1 año a 17 años 11 meses de edad, para reportar los estudios realizados al ingreso de los pacientes, el 40% fueron femeninos y 60% masculinos. Al 100% de los pacientes se les solicitó biometría hemática completa, 80% aspirado de médula ósea, 70% química sanguínea, 26.66% anticoagulante lúpico, 53.33% anti CMV, 33.33% anti sm, 30% anti DNA, 26.6% anticuerpos antinucleares, 40% anticuerpos antiplaquetas y 16.6% DHL. Cuadro 1

Cuadro 1. Estudios solicitados al diagnóstico

Variables	n (%)
ESTUDIOS	
Biometría hemática	30 (100)
AMO	21 (70)
A. lúpico	8 (26.66)
Anti CMV	16 (53.33)
Anti SM	10 (33.33)
Anti ADN	9 (30)
A. antinucleares	8 (26.66)
A. antiplaquetas	22 (73.33)
DHL	5 (16.66)

DISCUSIÓN

En las guías nacionales e internacionales se sugieren como estudios indispensables para el diagnóstico de TIP: biometría hemática completa, niveles de inmunoglobulinas, aspirado de medula ósea, grupo y Rh, Helicobacter pylori, HVI, VHB, pruebas de función tiroidea (PFT). En el Hospital General de México de acuerdo a los resultados a ninguno se les solicita PFT, HIV, VHB, Helicobacter pylori, además hace falta que a los pacientes se les realice las pruebas completas que se están realizando en el hospital, ya que existe un porcentaje alto de solo "4.3%" a quienes se les realizó el protocolo completo, para que de esa manera se pueda excluir cualquier enfermedad que de forma secundaria ocasione trombocitopenia y poder dar el diagnóstico certero de trombocitopenia inmune primaria.

La guías de diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria, en general, sugieren que a todo paciente se le realice las pruebas totales de exclusión de acuerdo al algoritmo, idealmente previos al inicio de tratamiento a excepción de los paciente que tengan hemorragia activa que pongan en riesgo la función y la vida del paciente o el riesgo de una hemorragia grave.

CONCLUSIONES

1. Se sugiere dar seguimiento a las guías nacionales o internacionales de diagnóstico y tratamiento de trombocitopenia inmune primaria en niños.
2. Contar en el Hospital General de México con lo estudios mínimos indispensables para excluir enfermedad primaria que ocasione trombocitopenia en niños en caso de no contar con ellos la facilidad de subrogarlos a otro hospital.
3. Que al ingreso de los pacientes con trombocitopenia se tomen los estudios estandarizados antes de iniciar tratamiento.

4. Se necesita una guía de diagnóstico y tratamiento propio, en donde se incluyan los estudios disponibles en el Hospital General de México, para lograr un abordaje adecuado para los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines on the diagnosis of primary immune thrombocytopenia in children and adolescents: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project: Associação Médica Brasileira – 2012
2. Immune thrombocytopenic purpura, Cines DB, Blanchette VS. *Engl J Med.* 2002;346(13):995
3. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Púrpura Trombocitopénica Inmunológica, México; Secretaría de Salud, 2009
4. Protocolo de estudio y tratamiento de Trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010) 8. E. Monteagudoa, R. Fernández Delgadob, et al *An Pediatr (Barc).* 2011;74(6):414.e1—414.e8
5. Diagnostico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria M.A´. Sanz et al /*Med Clin (Barc).* 2012;138(6):261.e1–261.e17
6. Álvaro Posada Díaz. Púrpura trombocitopénica autoinmune en niños y adolescentes. *Precop SCP Ascofame. CCAP Año 3 Módulo 2.*
7. Rodeghiero F, et al. Standardization of terminology, definition and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386-2393.
8. Cuker A, et al. Immune thrombocytopenia. *American Society of Hematology* 2010;377-384.
9. Indiana Hemophilia and thrombocytopenic purpura; a new look and new disorder. *Blood Type* 2010:1-6
10. Verdugo P, Kabalan PB. Guías clínicas para el manejo del paciente pediátrico con trombocitopenia inmune primaria (PTI). *Rev Chil Pediatr* 2011; 82 (4): 351-357.
11. Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management *Hematol Oncol Clin N Am Blanchette V, Bolton-Maggs P: Childhood Immune* 2010; 24: 249-73.
12. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management. Victor Blanchette, Paula Bolton-Maggs. *Pediatr Clin N Am* 55 (2008) 393–420.
13. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Drew Provan, Roberto Stasi, et al. *Blood*, 14 January 2010 volume 115, number 2.
14. Cindy Neunert, Wendy Lim, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*, 21 April 2011 volume 117, number 16.