



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

**ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EN TROMBOCITOPENIA INMUNE: APEGO A  
CONSENSOS INTERNACIONALES EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX (PERIODO  
2005-2015)**

TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:  
ALFREDO BACA CÓRDOVA

DIRECTOR.  
DR. JOSE OSCAR TERAN BONZALEZ  
JEFE SERVICIO MEDICINA INTERNA HOSPITAL CENTRAL NORTE

ASESORES  
DR. LUIS FERNANDO PEREZ JACOBO.  
JEFE DE LABORATORIO HOSPITAL CENTRAL NORTE  
NADIA DEL CARMEN GONZALEZ FERNANDEZ  
ADSCRITO SERVICIO MEDICINA INTERNA HOSPITAL CENTRAL NORTE

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2017



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 CASTRO D'FRANCHIS  
DIRECTOR DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE

---

DRA. GLORIA LOURDES LLAMOSAS GARCÍA  
JEFA DEL DEPARTAMENTO ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

DR. JOSÉ OSCAR TERÁN GONZÁLEZ  
JEFE DEL SERVICIO MEDICINA INTERNA HOSPITAL CENTRAL NORTE

---

## Tabla de contenido

<b>ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EN TROMBOCITOPENIA INMUNE: APEGO A CONSENSOS INTERNACIONALES EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX (PERIODO 2005-2015).</b> .....	<b>4</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>4</b>
INTRODUCCIÓN .....	4
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>5</b>
Histórico. ....	5
Prevalencia y abordaje en México.....	5
FISIOPATOLOGÍA .....	6
DIAGNÓSTICO.....	7
TRATAMIENTO.....	8
Segunda línea .....	9
Respuesta a tratamiento .....	9
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>10</b>
Descripción y caracterización.....	10
Delimitación y definición.....	10
Pregunta. ....	10
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>HIPOTESIS</b> .....	<b>11</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>11</b>
GENERAL.....	11
ESPECIFICOS .....	12
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>12</b>
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	<b>12</b>
<b>OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.</b> .....	<b>13</b>
<b>UNIVERSO</b> .....	<b>16</b>
<b>MUESTRA</b> .....	<b>16</b>
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN</b> .....	<b>16</b>
<b>DESARROLLO DEL PROYECTO</b> .....	<b>17</b>
<b>IMPLICACIONES ÉTICAS</b> .....	<b>18</b>
Medidas de seguridad para el sujeto de estudio.....	18
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>20</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>21</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>23</b>
<b>RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES</b> .....	<b>23</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>24</b>

# ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EN TROMBOCITOPENIA INMUNE: APEGO A CONSENSOS INTERNACIONALES EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX (PERIODO 2005-2015).

## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune es una enfermedad de etiología autoinmune, mediada por anticuerpos que actúan en contra de las proteínas de superficie plaquetaria y estimulan la activación de linfocitos T interviniendo en la destrucción o bien en la producción plaquetaria; de curso clínico variable que consiste en la destrucción acelerada y/o producción inadecuada de plaquetas, cuyo diagnóstico definitivo es por exclusión.

Esta enfermedad se clasifica según el tiempo de evolución: reciente diagnóstico (< 3 meses), persistente (3-12 meses) o crónica (>12 meses). (11)

El diagnóstico es de exclusión: deben descartarse procesos infecciosos (Hepatitis C, VIH, *H. pylori*, CMV; parvovirus); con trombocitopenia inmune como manifestación secundaria de otros padecimientos reumatológicos y autoinmunes (mediante determinación de anticuerpos anti-fosfolípidos, anti-nucleares y pruebas de funcionamiento tiroidea), así como otros trastornos hematológicos particularmente en pacientes mayores de 60 años y en aquellos con biometría hemática anormal.

El tratamiento está indicado con cifras plaquetarias menores de 30 mil/mm<sup>3</sup> independientemente de la presentación clínica o menores de 50 mil/mm<sup>3</sup> y sangrado activo. El tratamiento de primera línea consiste en esteroides y/o inmunoglobulina IV y anti-D, en caso de recaída se optará por iniciar el tratamiento de segunda línea, ya sea la aplicación de inmunosupresores o bien con resolución quirúrgica con esplenectomía.

El presente estudio evalúa el apego a recomendaciones y consensos internacionales en un hospital de tercer nivel en nuestro país, con resultados medibles como institución respecto a

características, tasa de respuesta y supervivencia libre de recaída, además de porcentaje real con diagnóstico definitivo de trombocitopenia inmune en los pacientes evaluados además de tratar de establecer una diferencia entre pacientes con diagnóstico definitivo de trombocitopenia inmune primaria vs secundaria.

## ANTECEDENTES

### Histórico.

Esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1915 por *Frank*, quién postulaba un factor esplénico como mecanismo de destrucción plaquetaria, sin embargo *Kaznelson* describió un año más tarde, la corrección de la trombocitopenia posterior a la esplenectomía. A inicios de los años cuarenta, se describió cierta anormalidad en la serie megacarioblástica en un paciente con esta enfermedad y en 1950, *Epstein et al* relacionó la trombocitopenia neonatal en hijos de madres portadoras de trombocitopenia inmune mediadas por anticuerpos capaces de atravesar la barrera placentaria. En 1951 el Dr. William Harrington comprobó el mecanismo de inmunidad al infundirse a sí mismo sangre de pacientes con este padecimiento, desarrollando en las siguientes horas un cuadro de trombocitopenia severa, comprobándose la teoría de un mecanismo de destrucción plaquetario circulante en el plasma. (8)

### Prevalencia y abordaje en México.

La incidencia general de la trombocitopenia inmune primaria se calcula entre 1 a 12.5 casos (2.25-2.68) por 100,000 personas, con una relación hombre: mujer de 2.6-3.2, la edad de presentación se encuentra entre los 15-40 años sin embargo no existen estadísticas confiables en nuestro país. (5).

Esta enfermedad tiene una presentación clínica heterogénea ( sangado mucocutáneo fue ña forma de presentación más frecuente vs 73% asintomáticos), como se describe en un análisis retrospectivo de 200 casos con trombocitopenia inmune primaria en un servicio de hematología dentro de un hospital regional de México (9); en el que únicamente se describen las características clínicas y los diferentes tratamientos empleados, sin ahondar en el abordaje diagnóstico o en la presencia de causas secundarias durante el seguimiento.

En 1997 *Alcocer-Varela* demostró la importancia de un adecuado abordaje en pacientes catalogados como TIP en un estudio retrospectivo con 115 pacientes sometidos a esplenectomía

de los cuales el 12% desarrollaron LES posterior al procedimiento como causa de trombocitopenia inmune secundaria.(10).

Durante el 2014 se realizó en nuestro país un estudio publicado por Mellion *et al* en nombre de la agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. en el que se encuestó a 21 hematólogos a nivel nacional y reportó que el 67% de los médicos se apegaron a las guías clínicas internacionales para tomar decisiones terapéuticas. Según este estudio, el 43% de los médicos considera trombocitopenia una cifra plaquetaria menor de 100 mil/mcl, 53% no considera una cifra en específico y tan solo el 5% la considera siendo <50 mil/mcl. (3)

### FISIOPATOLOGÍA

En pacientes con TIP se debe a una pérdida de tolerancia inmunológica de los linfocitos T ( activación de cd4 y cd8) a una proteína de superficie plaquetaria ( GP IIb/IIIa), activando un receptor específico para este antígeno en los macrófagos, los cuales a su vez los presentará al complejo mayor de histocompatibilidad. (11)

Mediante técnicas de inmunoprecipitación, técnica de captura de antígeno, inmuno blot o más recientemente MAIPA (Ensayo Inmunológico Para Determinación de Antígeno Especifico de Plaquetas, por sus siglas en inglés) se han determinado diversos antígenos contra proteínas de superficie plaquetaria como son las siguientes: *GP IIb-IIa*, *GPIb-IX*, *GPIa-IIa* y *GPIV*. Dichos antígenos son los determinantes para la producción de anticuerpos antiplaquetarios, ya sea mediante la presentación de la cadena ligera o pesada de dicha inmunoglobulina, los cuales varían según la producción de diversas clonas de células B. (8)

Finalmente la destrucción plaquetaria está determinada por la formación de un auto antígeno contra las proteínas de superficie plaquetaria desde que ésta entra contacto a la circulación esplénica , a la médula ósea o cualquier otro tejido linfático ( en menor medidas ganglios linfáticos). Posteriormente se desarrollan anticuerpos de memoria ( IgG) y células T citotóxicas las cuales se unen a otras plaquetas, causando su destrucción ya sea por fagocitosis o lisis celular inducida por el complemento en los órganos linfáticos resultando en células inmaduras y posteriormente muerte celular.

## DIAGNÓSTICO

El definitivo es por exclusión y se establece clásicamente con un conteo de plaquetas menores a 100 mil/mm<sup>3</sup> con o sin hemorragia. Previo a establecer el diagnóstico de la trombocitopenia inmune primaria se deben descartar cualquier otra enfermedad asociada a esta entidad, por lo cual es necesario realizar un adecuado interrogatorio y exploración física, en busca de datos clínicos sugestivos (esplenomegalia, síntomas B, hepatomegalia, linfadenopatía) que pudieran orientarnos a cualquier otra patología (LES, VIH, Enfermedad linfoproliferativa, Etc.). (1,2,4,5)

Los consenso internacional en tratamiento de trombocitopenia inmune primaria, la sociedad Americana de Hematología y las Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la sociedad española de Hematología han dividido estudios de abordaje diagnóstico en las tres categorías siguientes: indispensables (BH, vhc, vhb, vih,) potencialmente útiles [anticuerpos plaquetarios específicos (glicoproteínas), anticuerpos anti nucleares, anticuerpos antitiroideos, anticuerpos antifosfolipidos, pcr parvocirus y CMV] y de utilidad poco probada (complemento, tiempo de sangrado , tiempo de supervivencia plaquetaria, reticulocitos plaquetarios y TPO). (1,2,4). Lo anterior cobra importancia ya que los pacientes que son portadores de VIH o virus de hepatitis C ( VHC) se presentan con un cuadro clínico indistinguible a PTI e incluso se puede presentar años previos a cualquier otra sintomatología. (1-4)

En cuanto a los anticuerpos antiplaquetarios se cuenta con mayor frecuencia con la determinación de Gp IIb- IIIa. Sin embargo la utilidad de dicha determinación de proteínas se ha visto limitada ya que han presentado una sensibilidad que varía desde el 40% - 78 % y una especificidad tan alta como el 98% (1). Lo anterior podría explicarse debido a la diversa producción de antígenos presentes por cada clona de células B involucrada y también por la constante destrucción celular por medio de los macrófagos y con la presentación constante de nuevos antígenos. (8)

La determinación para infección por H. Pylori se recomienda según la prevalencia de cada región, en el Caso de nuestro país *Meillon et. Al en la Gaceta Médica de México* consideran que dicha prevalencia es del 66%, por lo cual recomiendan se debe realizar la prueba de ureasa como parte del escrutinio inicial.(3)

En caso de no confirmarse se debe realizar la determinación del resto de las pruebas de escrutinio (anticuerpos anti-fosfolípidos, anticuerpos anti-nucleares, pruebas de funcionamiento tiroideo, pcr para cmv o parvovirus). Los cuales se encuentran elevados en el 40% y 4-14% de los casos



respectivamente, sin embargo cobran importancia ya que el tratamiento específico de estas enfermedades ( LES, SAF, hipo o hipertiroidismo) cambia el curso clínico y pronóstico de esta enfermedad. (1-3)

Se ha considerado también determinar la cuantificación de inmunoglobulinas en paciente cuyo frotis se observe plaquetas grandes a fin de descartar inmunodeficiencia o en específico deficiencia de IgA según la *Sociedad Española de Hematología*. (4)

En pacientes mayores de 60 años que presenten alteraciones en más de una línea celular en el frotis de sangre periférica se debe realizar un aspirado de médula ósea con el fin de descartar cualquier otro proceso hematológico que pudieran estar involucrado en la presentación clínica del paciente. (1,2,4,5)

## TRATAMIENTO.

Los criterios establecidos según las guías clínicas internacionales es en pacientes que presenten plaquetas menores de 20-30 mil o bien en casos con plaquetas de 50 mil pero con datos de sangrado activo. (1-3,9)

El tratamiento de primera línea según las guías clínicas internacionales sugiere iniciar tratamiento con plaquetas menor es de 30 mil o con evidencia de sangrado activo y el tratamiento de primera línea es recomendado con esteroides ( prednisona) a dosis de 1 mg/kg por 21 días, presentando menor riesgo de recurrencia a los tres meses de seguimiento. (1,2)

Primera línea.

Los esteroides conforman la primer línea de tratamiento, siendo la Prednisona el fármaco utilizado con mayor frecuencia, la dosis recomendada por el *consenso internacional en investigación y manejo de la trombocitopenia inmune primaria* es de 0.5-2 mg/kg/ día hasta presentar una respuesta con plaquetas mayores de 30-50 mil y posteriormente iniciar dosis reducción. (1)

De acuerdo a la dosis previamente mencionada se espera una respuesta inicial en el 90% de los pacientes tratados, sin embargo solamente mantiene respuesta sostenida y libre de enfermedad en el 13-15% de los casos. (1)

En el caso de la dexametazona se ha observado respuesta sostenida por 2-5 años en el 50-80% de los pacientes tratados con 4 pulsos de Dexametazona ( 40/mg/kg/4 días) pero por un corto

periodo de tiempo de 8 meses. <sup>i</sup>y en caso de urgencia utilizaron transfusión de concentrados plaquetarios con dexametasona por 4 días, seguido de metilprednisolona 30 mg/kg/día. (1-3)

En un estudio publicado por Wei et al. Se demostró que el uso de la dexametasona ( 1-2 ciclos de 40 mg por 4 días) presentó una respuesta a tratamiento más rápida en comparación con la prednisona ( 1 mg/kg/día por 4 semanas) así como menores efectos adversos asociados (  $p < 0.44$  ), sin embargo al evaluar la respuesta sostenida en los pacientes no se observó diferencia significativa en la aplicación de cualquiera de estos medicamentos. ( 40% vs 41%) (  $p = 0.884$ ); por lo tanto la dexametazona es más efectiva en presentar una respuesta completa más rápida así como para contrarrestar el sangrado en pacientes que así lo presenten. (7)

### Segunda línea

En cuanto a la esplenectomía es el tratamiento de elección en los esquemas de segunda línea ya que ha demostrado presentar respuesta sostenida por un mayor tiempo ( método de tratamiento de elección según el 67% de los encuestados por Meillon et.al) , sin embargo no se recomienda realizarla en los primeros 6 meses de tratamiento por el riesgo de cura espontánea. En cuanto a paciente que no aceptan esta alternativa se recomienda continuar con inmunosupresores y como última posibilidad TPO. (1-3)

Posterior a la esplenectomía se ha obtenido respuesta sostenida en el 60-70% de los casos y solamente 15% de recaídas posterior al tratamiento, con una tasa de complicaciones poco frecuentes en caso de que se tomen las precauciones pertinentes ( ej. Vacunación anti neumococo, haemophylus influenzae tipo b 2 semanas previas al tratamiento quirúrgico). ( 6)

Para casos persistentes se ha preferido en hospitales mexicanos el tratamiento con danazol 400-600 mg / día 47% de los encuestados vs rituximab o trombopoyetina. (9). Sin embargo en un estudio realizado por Zaja et al. se analizó la respuesta a largo plazo en 57 pacientes tratados con Rituximab con un seguimiento por 82 meses, en el cual observaron una tasa de respuesta completa en el 40% de la población así como supervivencia libre de recaída de 54 meses con dosis estándar de  $375 \text{mg}/\text{m}^2$ /semana por 4 semanas. (12)

### Respuesta a tratamiento

Al finalizar el tratamiento los pacientes serán clasificados como se comenta a continuación: respuesta completa ( > 100 mil plaquetas en dos mediciones distintas por más de 7 días sin datos de sangrado) respuesta incompleta ( > 30 mil plaquetas en dos ocasiones por 7 días sin datos de

sangrado), sin respuesta ( < 30 mil plaquetas e dos determinaciones o con datos de sangrado activo), pérdida de respuesta completa ( < 100 mil plaquetas con datos de sangrado), pérdida de respuesta incompleta ( < 30 mil plaquetas en dos determinaciones y con datos de sangrado). (1-5)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **Descripción y caracterización.**

- Conocer el apego a consensos internacionales en relación a abordaje diagnóstico y tratamiento en pacientes con diagnóstico de trombocitopenias inmunes en nuestro hospital, así como la tasa de respuesta y clasificación final en trombocitopenia inmune primaria y secundaria.

### **Delimitación y definición.**

- Se analizarán los casos de trombocitopenia de la población mayor de 18 años atendidos en el hospital central norte de PEMEX en el periodo comprendido de enero 2005 a diciembre 2015.

### **Pregunta.**

- ¿Cuál es el apego a consensos internacionales en cuanto al diagnóstico y tratamiento de pacientes con diagnóstico de trombocitopenias inmunes en el Hospital Central Norte de PEMEX?

## **JUSTIFICACIÓN**

La trombocitopenia es una causa importante de consulta como de hospitalización en nuestra institución; de un diagnóstico certero deriva un adecuado tratamiento, para así

poder prevenir las complicaciones que de esta se derivan per se o bien de la causa de la misma, las cuales, disminuyen no solo la esperanza de vida del paciente, sino también su calidad de vida, y representan un gasto importante en el sistema de salud.

Para lo anterior, es necesario llevar un adecuado abordaje de la misma, con la finalidad de determinar su causa, para lo cual son de gran utilidad las guías internacionales y nacionales acerca del diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune o de las secundarias, para no solo otorgar un diagnóstico acertado sino también el tratamiento adecuado.

Nuestro estudio cobra relevancia al evaluar el apego a recomendaciones internacionales en un hospital de tercer nivel en nuestro país, con resultados medibles como institución respecto a características, tasa de respuesta y supervivencia libre de recaída, además de porcentaje real con diagnóstico definitivo en los pacientes evaluados al final del seguimiento de trombocitopenias primarias y secundarias, siguiendo el proceso recomendado por la literatura internacional.

Esto con la finalidad de establecer un precedente en nuestra institución así como en nuestro país, al reflejar una estadística real de nuestra población y por ende ofrecer a nuestros pacientes el tratamiento indicado y con ello disminuir el riesgo de complicaciones y costos a nuestro Hospital.

## **HIPOTESIS**

El porcentaje de apego a consensos y la tasa de respuesta a tratamiento escalonado en base a las mismas utilizado en el hospital central norte, es menor a la literatura disponible publicada en nuestro país.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Evaluar el apego a las guías clínicas internacionales para el abordaje diagnóstico y el tratamiento de primera y segunda línea empleados en pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria.

## ESPECIFICOS

Determinar la tasa de respuesta completa e incompleta; tasa de recaída; falla al tratamiento de primera línea.

Determinar la supervivencia global y supervivencia libre de recaída en pacientes diagnosticados con Trombocitopenias Inmunes del Hospital Central Norte PEMEX. período comprendido de 2005 al 2015.

Determinar los fármacos utilizados como tratamiento de primera o segunda línea en los casos diagnosticados como trombocitopenia inmune.

Comparar la prevalencia de pacientes diagnosticados con trombocitopenia inmune determinada inicialmente con la encontrada al término del estudio en base a las guías internacionales.

Comparar el tratamiento utilizado en el hospital central norte PEMEX. Con el referido en la literatura internacional.

Analizar los diagnósticos finales por situación sociodemográfica ( genero, grupos de edad, comorbilidades, mortalidad).

Conocer el tiempo de tratamiento y tiempo libre de recaída.

## METODOLOGÍA.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

- Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal.

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Apego	Cualitativo nominal .	Adecuado: 3 de 4 estudios indispensables y potencialmente útiles Inadecuado: menos 3 de 4 estudios indispensables o potencialmente útiles	Indispensables: H. Pylori, VHB, VHC, VIH. Potencial-mente útiles: ANA, Ac. Acl, anticoagulante lúpico, PFT, pcr CMV)	adecuado: 1 inadecuado: 0
Edad	Cuantitativo discreto	Tiempo transcurrido desde el nacimiento a la muerte	Clasificación de acuerdo a los años de vida	Número de años
Género	Cualitativa nominal	Grupo al que pertenece un hombre o una mujer	sexo biológico del paciente	H: 1 M: 0
Plaquetas	Cuantitativo continuo	Fragmentos celulares derivados del megacariocito	Número de plaquetas por microlitro	mcl= microlitros.
Hemoglobina	Cuantitativo continuo	Proteína portadora de oxígeno en el eritrocito	Hb: concentración de oxígeno/eritrocito.	Gr/dl
Leucocitos	Cuantitativo continuo	Número de células blancas por unidad de volumen en una muestra de sangre venosa	Leucocitos / mcl	Leu/mcl

Coombs directo	Cualitativo nominal	Prueba de detección de anticuerpos contra los eritrocitos	Positivo/ negativo	Positivo=1 Negativo=0
Grupo RH	Cualitativo nominal	Isoantígeno eritrocitario para definir grupo sanguíneo	Positivo o negativo	Positivo=1 Negativo=0
Aspirado de médula ósea	Cualitativo nominal	Muestra de médula ósea.	Positivo/ negativo	Si=1 No=0
Pruebas de funcionamiento tiroideo	Cualitativo	Prueba sanguínea para evaluar la función tiroidea	Positivo/ negativo	Si=1 No=0
Anticuerpos antinucleares	Cuantitativo continuo	Anticuerpos dirigidos contra elementos nucleares ( DNA, RNA, HISTONA)	Positivo/ negativo	Si=1 No=0
Anticuerpos anticardiolipina	Cuantitativo continuo	Anticuerpos antifosfolípido asociado a LES determinado por inmuno ensayo	positivo/ negativo	Si=1 No=0
Anticoagulante lúpico	Cuantitativo continuo	Anticuerpos antifosfolípido asociado a LES determinado por inmuno ensayo	positivo/negativo	Si=1 No=0
Diagnóstico final	Cualitativo nominal	Paciente con trombocitopenia inmune primaria o secundaria	Primaria o secundaria	Primaria: 1 Secundara: 0
Comorbilidades	Cualitativo nominal	Presencia de una o más trastornos asociadas a la patología de base	Diabetes Mellitus Hipertensión arterial sistémica Insuficiencia renal crónica Obesidad	DM: 1 HAS: 2 IRC: 3 Obesidad: 4 Ninguna: 0
Hepatitis b	Cualitativo nominal	Inflamación hepática secundaria a virus de Hepatitis B	Reactivo para hepatitis B	Si: 1 No: 0

Hepatitis C	Cualitativo nominal	Inflamación hepática secundaria a virus de Hepatitis C.	Reactivo para hepatitis C	Si: 1 No: 0
Virus de inmunodeficiencia humana.	Cualitativo nominal	Virus de transcriptasa reversa	Reactivo para VIH	Si: 1 No: 0
Muerte	Cualitativo	Cese irreversible de los signos vitales manifestado por ausencia de respiración espontánea y pérdida total de funciones cardiovasculares y neurológicas	Ausencia de signos vitales	Si: 1 No: 0
Tratamiento primera línea	Cualitativo nominal	Tratamiento inicial en casos con reciente diagnóstico	Esteroides, Anti-D, inmunoglobulina	Esteroides: 1 Inmunoglobulina: 2 Anti- D: 3 Fármacos de segunda línea: 4
Tratamiento de segunda línea	Cualitativo nominal	Tratamiento utilizado en pacientes con falla a tratamiento de primera línea.	Esplenec-tomía, inmunosupresores ( rituximab, azatioprin), Danazol	Esplenec-tomía: 1 Inmunosupresores: 2
Fecha de diagnóstico	Cualitativo nominal	Fecha con determinación de plaquetas < 100 mil	Diagnóstico	Día/mes/año
Fecha de respuesta a tratamiento	Cualitativo nominal	Fecha con determinación (> 30 mil plaquetas en dos ocasiones distintas por más de 7 días de tratamiento sin datos de sangrado)	Respuesta a tratamiento	Día/mes/año



Fecha de recaída	Cualitativo nominal	Fecha con determinación de plaquetas < 100 mil en 2 ocasiones distintas con o sin sangrado posterior al tratamiento.	Recaída a tratamiento.	Día/mes/año
------------------	---------------------	--	------------------------	-------------

## UNIVERSO

- Población mayor de 18 años derechohabiente del Hospital Central Norte.

## MUESTRA

- Diseño: el estudio se llevará a cabo en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.
- Muestreo: Se incluirán a todos los pacientes con diagnóstico de purpura trombocitopenia inmune idiopática atendidos en el servicio de hospitalización, urgencias o consulta externa en el período que comprende del 01-01-2005 al 30-09-2015.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes derechohabientes de PEMEX con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria en el periodo del 01 de enero de 2005 al 30 de diciembre de 2015

Pacientes mayores de 18 años

Pacientes con trombocitopenia < 100 mil/ mm<sup>3</sup> durante el periodo comprendido de enero del 2005- diciembre del 2015.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con Trombocitopenias secundarias a una causa evidente (fármacos, sepsis, procesos hipo proliferativos como mielo supresión secundaria a quimioterapia o radioterapia).

Pacientes con diagnóstico previo de neoplasias hematológicas y síndrome mielodisplásico.

Pacientes no derechohabientes a PEMEX.

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con seguimiento menor a doce meses.

- INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN
  - Expediente electrónico del sistema de salud de Petróleos Mexicanos

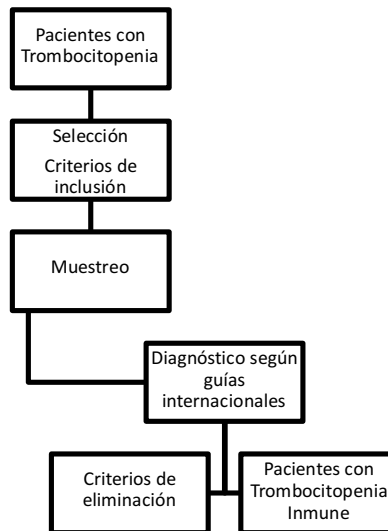
### DESARROLLO DEL PROYECTO.

Se tomó como muestra a los pacientes con de Purpura trombocitopenica idiopática del expediente electrónico de PÉMEX y atendidos en el Hospital Central Norte en el servicio de consulta externa de Urgencias, Medicina Interna, Hematología así como Hospitalización en el periodo comprendido de Enero del 2005 hasta Diciembre del 2015. Se obtuvo un total de 207 pacientes de los cuales se excluyeron 119, con una muestra final de 88 pacientes.

Para evaluar el abordaje diagnóstico se categorizó los estudios como indispensables, potencialmente útiles y de utilidad poco probada, como lo especifican las guías clínicas internacionales y nacionales.

Se consideró la fecha de diagnóstico, fecha de inicio y término de tratamiento de primera y segunda línea, fecha de recaída, último seguimiento y/o muerte para evaluar la supervivencia global y tiempo libre de recaída. Se utilizaron medidas de tendencia central ( Mediana) para establecer la distribución de la población dentro de las mismas. Mediante curvas de Kaplan-Meier se graficaron la tasa de supervivencia de acuerdo a la edad, género, tratamiento de primera y segunda línea, así como tratamiento de primera línea modificado, se estableció el valor de “*p*” para valorar la significancia estadística de las mismas.

Los datos fueron analizados en el software estadístico R, IBM SPSS STATISTICS



- PRESENTACION DE RESULTADOS
  - Los resultados se presentarán mediante tablas y gráficas realizadas en el programa SPSS

### IMPLICACIONES ÉTICAS

Riesgo de la investigación .

- Sin riesgo (xx. Riesgo mínimo ( ), riesgo mayor al mínimo ( )

Cobertura de aspectos éticos.

- Sin conflicto de interés.
- Estudio de no intervención

El estudio se maneja con estricto apego a las especificaciones de confidencialidad y anonimato de los sujetos participantes de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, descritas en el título sexto de ejecución de la investigación en las instituciones de salud, así como manejo del expediente clínico según la Norma Oficial Mexicana (NOM-004-SSA3-2012)

- De acuerdo a la declaración de Helsinki.

**Medidas de seguridad para el sujeto de estudio.**

Ninguna

## 1. ORGANIZACIÓN

- LIMITE DE TIEMPO Y ESPACIO.
  - Se realizará en el Hospital Central Norte mediante búsqueda en el Sistema Integral de Administración Hospitalaria del diagnóstico “Trombocitopenia” de 01 de enero de 2005 al 30 de Enero de 2015.
  
- CRONOGRAMA

MES	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mzo	Abr	May	Jun	Jul
<b>Ejecución</b>	X	X	X	X	X	X	X	X			
<b>Análisis</b>								X	X	X	
<b>Preparación Publicación</b>										X	X

## 2. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO.

Se necesitaran hojas blancas, plumas, una computadora portátil (personal), 3 investigadores, impresiones para hojas de captura, por lo que el costo aproximado será de \$500.00, y será financiado por los mismo investigadores.

## RESULTADOS.

Las características generales de población se muestran en la tabla 1. De 88 pacientes 64 fueron mujeres (72.7%), 24 hombres (27.3%), en la edad se estableció como punto de corte a aquellos mayores de 50 años ( 63.6%) y menores de 50 años (36.4%), de los cuales la mediana fue de 57 años (19-95). En cuanto a las comorbilidades 22 ( 25%) pacientes contaban con antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2(dm2), Hipertensión Arterial sistémica (HAS) 15 (17%), Enfermedad Renal Crónica (ERC) 1 (1.1%), Obesidad 1 (1%), sin antecedentes de importancia 29 (33%) y otros 20 (22.7%).

El conteo de plaquetas fue de 29,772/mcl ( mínimo 1000- máximo 95000), leucocitos 7100 /mcl (minimo 2700- máximo 17700), linfocitos 2386 /mcl (mínimo 320- máximo 6700), neutrófilos 4150 /mcl ( mínimo 400- máximo 14500), Hemoglobina 14 g/dl (mínimo 4- máximo 18), volumen globular medio 90 fl (mínimo 73- máximo 109).

En cuanto al abordaje diagnóstico se realizaron 19 aspirados de médula ósea, de los cuales 7 ( 6.8%) fueron compatibles con trombocitopenia inmune primaria (TIP), 3 (3.4%) con muestra incompatible y 9 (10.2%) otros, 69 pacientes no se realizó aspirado de médula ósea. Se realizaron estudios indispensables [VIH 16 ( 0% positivos), Hepatitis B 34 (0% positivo), Hepatitis C 6 (13% positivo), H. Pylori 6 (2% positivos)], potencialmente útiles [ANA 22 (22% positivos), anticuerpos antiplaquetarios 7 (28% positivos), pruebas de funcionamiento tiroideo 31 (9.6% positivos)], utilidad poco probada [coombs 3 ( 0% negativos), IgM parvovirus 1 (0% positivos) y citomegalovirus 7 (40% positivos)].

### Total de abordaje realizado como indispensable, potencialmente útiles y poco probado

Para el tratamiento de primera línea 65 (73%) pacientes lo requirieron y no requirieron 23( 26.13%). De los que recibieron tratamiento de primera línea, 30 (34.1%) recibieron esteroides, 20 (22.7%) combinación de esteroide con danazol, 9 (10.2%) Danazol, 6 (6.8%) recibieron tratamiento de segunda línea en base a lo indicado en las guías clínicas internacionales, análogos de trombopoyetina 2( 3.07%). Al finalizar el tratamiento se catalogaron a los pacientes según su respuesta a tratamiento, de los cuales 42 (64.61%) presentaron respuesta completa, 19(29.23%) respuesta incompleta, y no respuesta (7.69%).

Se obtuvieron 35 recaídas ( 39.8%) de las cuales se evaluaron a 11 pacientes (31%), 1 fue positivo para hepatitis C 1 (13%), 1 positivo para H. Pylori (50%), 2 para ANA ( 40%%), 6 casos para VIH y hepatitis B, 3 pruebas de funcionamiento tiroideo y 2 para citomegalovirus resultaron negativos. Al diagnóstico final se concluyó de los 88 (100%) pacientes, 69 (78.4%) fueron primarios y 19 (21.59%) secundarios.

Del total de la población se concluyó que 69 (78.4%) resultó con trombocitopenia inmune primaria y 19 (21.59%) secundaria. Se obtuvo un total de 14 (15.9%) muertes durante el seguimiento, de los cuales 2 ( 14.2%) se asociaron sangrado secundario a la enfermedad.

Mediante curvas de Kaplan- Meier se evaluó la supervivencia en los siguientes rubros: supervivencia con tratamiento de primera línea modificado (  $p= 0.023$ , ver gráfica 2), supervivencia en tratamiento con esplenectomía como segunda línea de tratamiento (  $p=0.864$ , ver gráfica 1), supervivencia trombocitopenia inmune primaria vx. Secundaria (  $p=0.399$ ) gráfica 5, supervivencia por género ( $p=0.850$ ), y supervivencia a tratamiento entre fármacos de primera y segunda línea de 109 mese +/- 91.571-126.429 (  $p=0.484$ ). (Ver Apéndice gráfica 1-5)

## DISCUSIÓN

La trombocitopenia inmune primaria es una enfermedad auto inmune que consiste en la producción de anticuerpos plaquetarios contra un antígeno de superficie plaquetaria, que tiene como fin la destrucción de las mismas en el Bazo. (8, 12)

En la población del Hospital Central Norte de PEMEX se encontró Prevalencia de trombocitopenia inmune primaria fué mayor en el género femenino (72.7%) con una media de edad de presentación a los 57 años, concentración media plaquetaria de 29,772/mcl al momento del diagnóstico; características generales que coinciden con lo reportado en la literatura nacional e internacional. No se observó significancia estadística en cuanto a la supervivencia en el género femenino vs. Masculino ( $p=0.850$ )

De los 88 casos estudiados en nuestro estudio, encontramos como diagnóstico final que 18 (20.5%) pacientes presentaron trombocitopenia inmune secundaria por otras causas, siendo la más frecuente Lupus Eritematosos sistémico de los cuales 7 casos con sospecha de LES ( 10.7%), Virus por hepatitis C 6 (9.2%), Hipotiroidismo 2 (3.07%), Hipertiroidismo 1 (1.5%), H. Pylori 2(3.07%), los cuales cobran importancia ya que el tratamiento dirigido a la enfermedad en específico modifica el curso y tratamiento de la misma, por lo cual se comparó la supervivencia en pacientes portadores de trombocitopenia inmune primaria vs secundaria, sin embargo no se encontró significancia estadística ( $p=0.399$ ).

Evaluamos el tratamiento de los pacientes que así lo requirieron conforme a lo mencionado en la literatura nacional e internacional (1,2,5). Se evaluó la supervivencia de pacientes que recibieron esteroides como primera línea de tratamiento como lo recomienda el consenso internacional vs la combinación esteroide + Danazol, en el cual encontramos mayor supervivencia en el tratamiento con Esteroide + Danazol ( $p=0.023$ , apéndice 1 gráfica 2).

En cuanto al tratamiento de segunda línea, 16 ( 45.71%) casos fueron sometidos a Esplenectomía, posterior a la misma se obtiene una repuesta sostenida en el 66% de los casos según las guías clínicas internacionales. Para evaluar la importancia de la misma en nuestra población se comparó la supervivencia en pacientes sometidos a Esplenectomía vs. Aquellos que no la recibieron (72 pacientes). No se encontró significancia estadística ( $p=0.864$ ).

De los 88 (100%) casos registrados, 14 (15.9%) murieron, de los cuales 2 (14.2%) casos fueron por complicaciones asociadas a la enfermedad, 1 (7.1%) sin presentar respuesta a tratamiento de primera línea desde su diagnóstico en el servicio e hospitalización.

## CONCLUSIONES.

La trombocitopenia inmune primaria es una enfermedad de descarte, por lo cual es necesario determinar todas las causas secundarias de la enfermedad, para esto se requiere el abordaje diagnóstico en base a las recomendaciones de las guías clínicas internacionales. Aunque en nuestro estudio no encontramos significancia estadística en cuanto a la supervivencia se refiere, si se observó un cambio de respuesta y pronóstico una vez que estas causas son establecidas.

## RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES.

Se recomienda que en todos los pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune se realicen los exámenes catálogos como indispensables y potencialmente útiles al momento de iniciar el tratamiento.

En cuanto al tratamiento no hay evidencia en la literatura internacional en cuanto al utilizar Danazol + esteroides, sin embargo es recomendable su uso ya que se demostró mejoría en la supervivencia de estos pacientes como tratamiento de primera línea.



## Bibliografía

1. Provan D, Stasi R, Newland A, Blanchette V, Bolton-Maggs P, Bussel J et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2009;115(2):168-186.
2. Neunert C, Lim W, Crowther M, Solberg L, Crowther . The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117 (16); 4190-4207.
3. Meillón L, García J, Gómez D, Gutiérrez G, Martínez C,. Trombocitopena inmune primaria (TIP) del adulto en México: características nacionales y su relación con la literatura internacional. *Gac. Méd. Méx*. 2014; 150:279-288.
4. Sanz M, Vicente V, Fernández A, López M, Grande C, Jarque I et al. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: Sociedad Española de Hematología.
5. Guía de Práctica clínica Diagnóstico y Tratamiento de Púrpura Trombocitopénica Inmunológica, México; Secretaría de Salud, 2009.
6. Arnold D, Kelton J. Current Options for the Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Seminars in Hematology*. 2007;44:S12-S23.
7. Wei Y, Ji X, Wang Y, Wang J, Yang E, Wang Z et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2015;127(3):296-302.
8. Mc Milla R. The Pathogenesis of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Seminars in Hematology*. 2007;44:S3-S11.
9. Cines D, Liebman H, Stasi R; Pathobiology of Secondary Immune Thrombocytopenia; *seminhematol*.2008; 46(1): S2-S14.
10. García LA, Muñoz A, Montiel A, Barragán R, Bejarano R, et al. Clinical analysis of 200 cases of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014 May-Jun; 52(3):322-5.
11. Mestanza M, Ariza R, Cardiel M, Alcocer J. tThrombocytopenic purpura as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*.1997 May; 24 (5);867-70.
12. Stasi. Pathophysiology and therapeutic options in primary immunw thombocytopenia. *Blood transfus* 2011;9: 262-73
13. Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, Puglisi S, Isola M, et al. Long-term follow-up after rituximan salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2012; 87: 886-889.

14. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fai O, Terriou L, Villard J, Cheze S, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients; *blood* 2014; 124 ( 22): 3228- 3236.
  15. Rostami N, Keshtkar-Jahromi M, Rahnavardi M, Keshtkar-Jahromi M, FatemeH E. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A controlled trial; *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 376- 381.
-

## Apéndice 1.

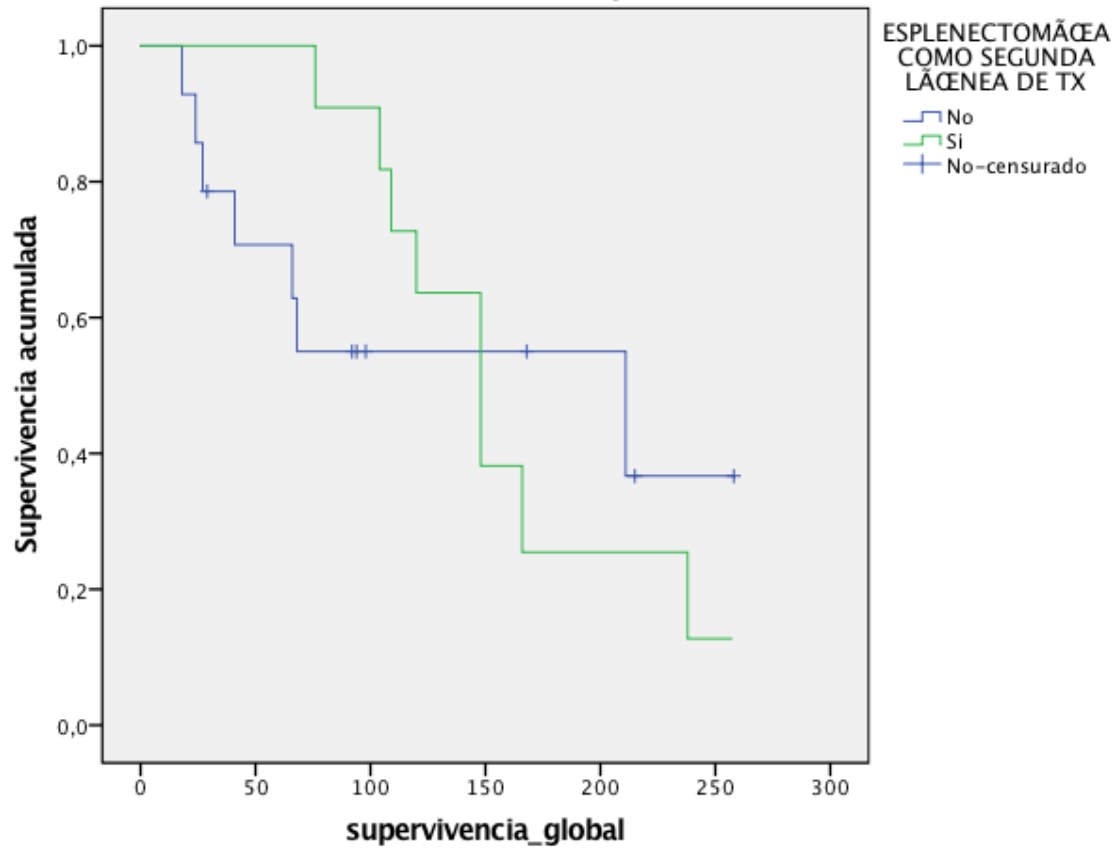
Tabla 1.

Género . Total (%)	
Femenino	64 ( 72.7%)
Masculino	24 ( 27.3%)
Edad. Total (%)	
<50 años	32 (36.4%)
>50 años	56 (63.6%)
Comorbilidades. Total (%)	
DM2	22 ( 25%)
HAS	15 (17%)
ERC	1 (1.1%)
Obesidad	1 (1.1%)
Otros	20 (22.7%)
NINGUNA	29 (33%)
Aspirado de médula ósea. Total (%)	
TIP	7 (6.8%)
Muestra insuficiente	3 (3.4%)
Otro	9 (10.2%)
No se realizó	69 (78.4%)
Abordaje realizado (% positivos)	
VIH	16 (0%)
Hepatitis B	34 (0%)
Hepatitis C.	39 ( 12%)
H. Pylori	6 (2%)
Coombs	3(0%)
ANA	22 (22%)
AC. Antiplaquetarios	7 (28%)
PFT	31(9.6%)
IGM CMV	7 (40%)
IGM PARVOVIRUS	1 (0%)
Tratamiento. Total (%)	
Requirió tratamiento	65 (73%)
No requirió tratamiento	23(26.13%)
Tratamiento primera línea total(%)	
Esteroides	30( 34.1%)
Esteroides + Danazol	20 ( 22.7%)
Danazol	9 (10.2%)
Fármacos de 2º línea	6 (6.8%)
Respuesta a tratamiento total (%)	
completa	39 (44.3%)
incompleta	20 (22.7%)

No respuesta	6 (6.8%)
Recaídas	
Si	35 (53.84%)
No	53 ( 81.53%)
>1 recaída	15 (23.07%)
Esplenectomía. total recaídos (%)	
Si	16 ( 45%)
Reevaluación TOTAL (% POSITIVOS)	
Total	11(31%)
VIH	4 (0%)
HEPATITIS B	6 (0%)
HEPATITIS C	6(13%)
H.PYLORI	2(50%)
COOMBS	2 ( 100%)
ANA	5 ( 40%)
AC. ANTIPLAQUETARIOS	0 (0%)
PFT	3(0%)
PCR CMV	2 (0%)
IGM PARVOVIRUS	0
Diagnostico final	
TIP	69 ( 78.4%)
Secundaria	19 (21.59%)
Muerte	14(15.9%)

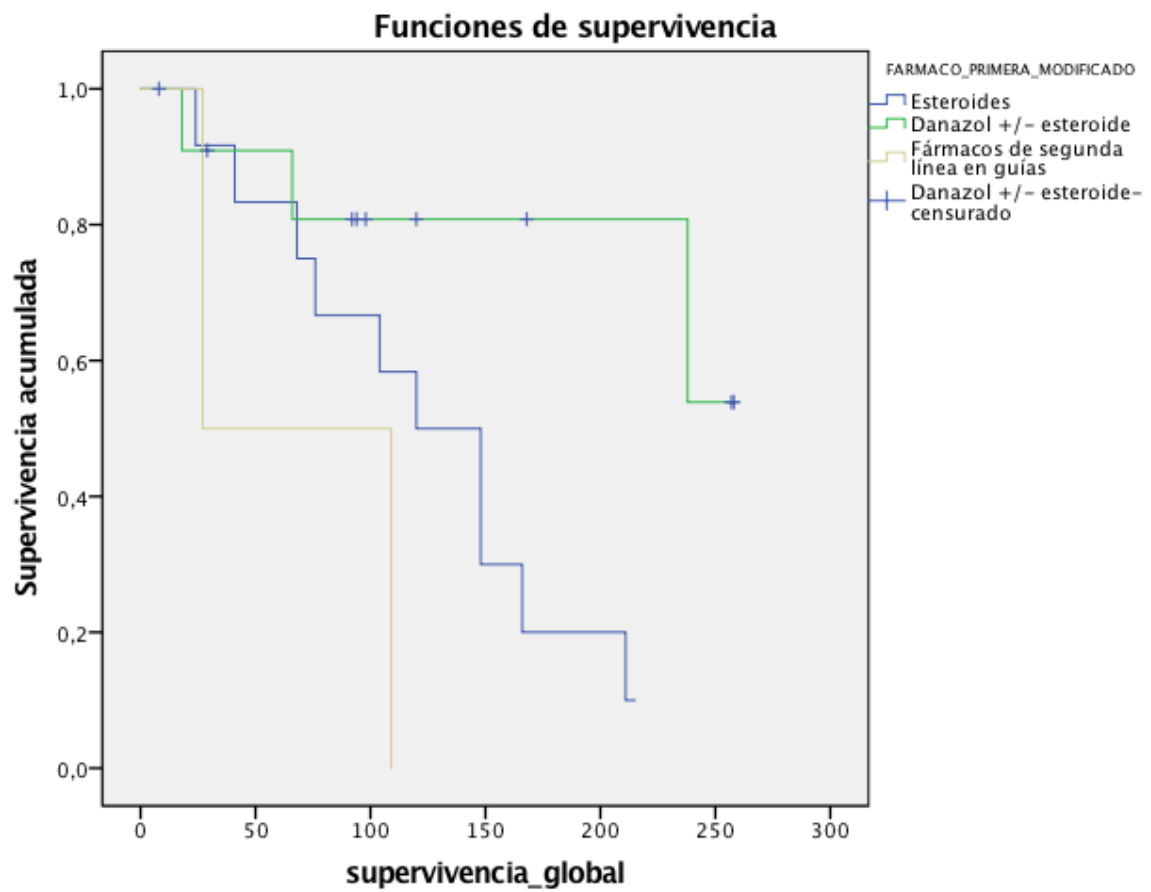
## SUPERVIVENCIA ESPLENECTOMÍA

### Funciones de supervivencia

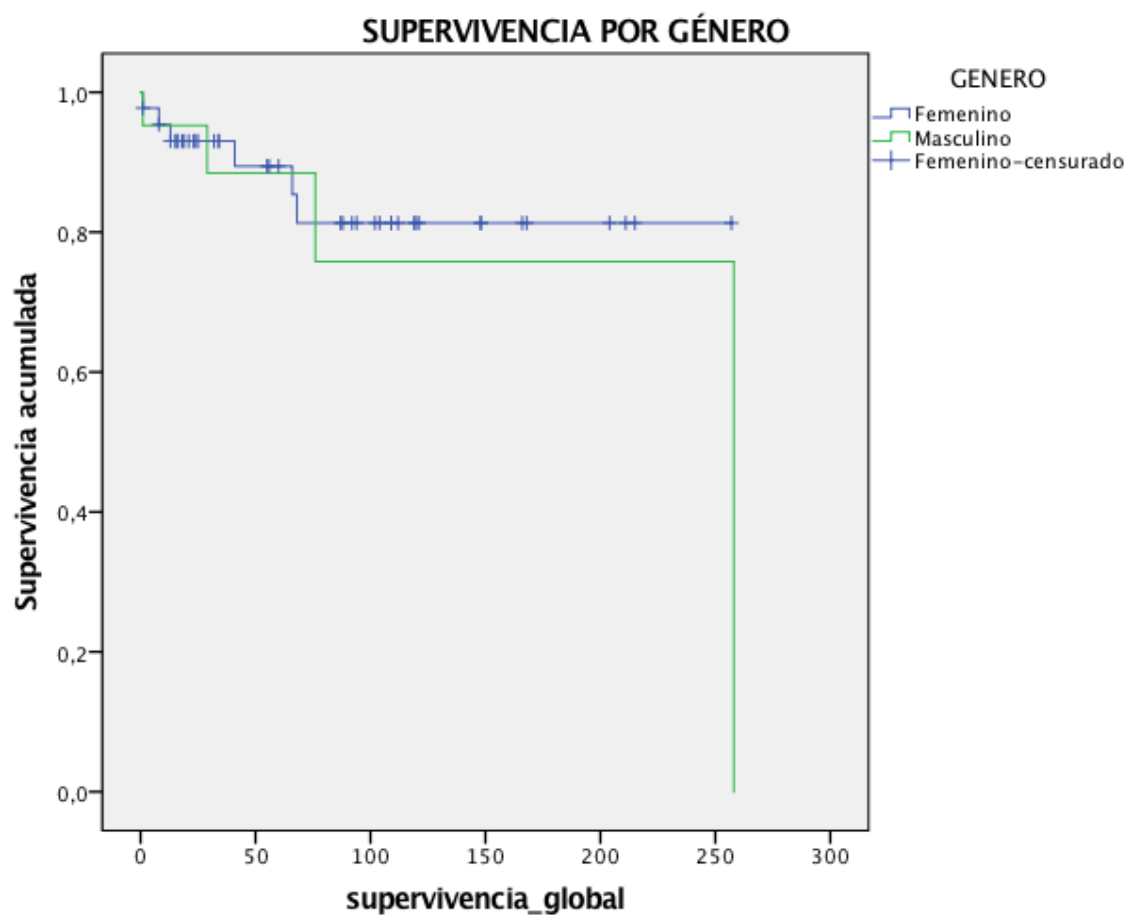


GRÁFICA 1:

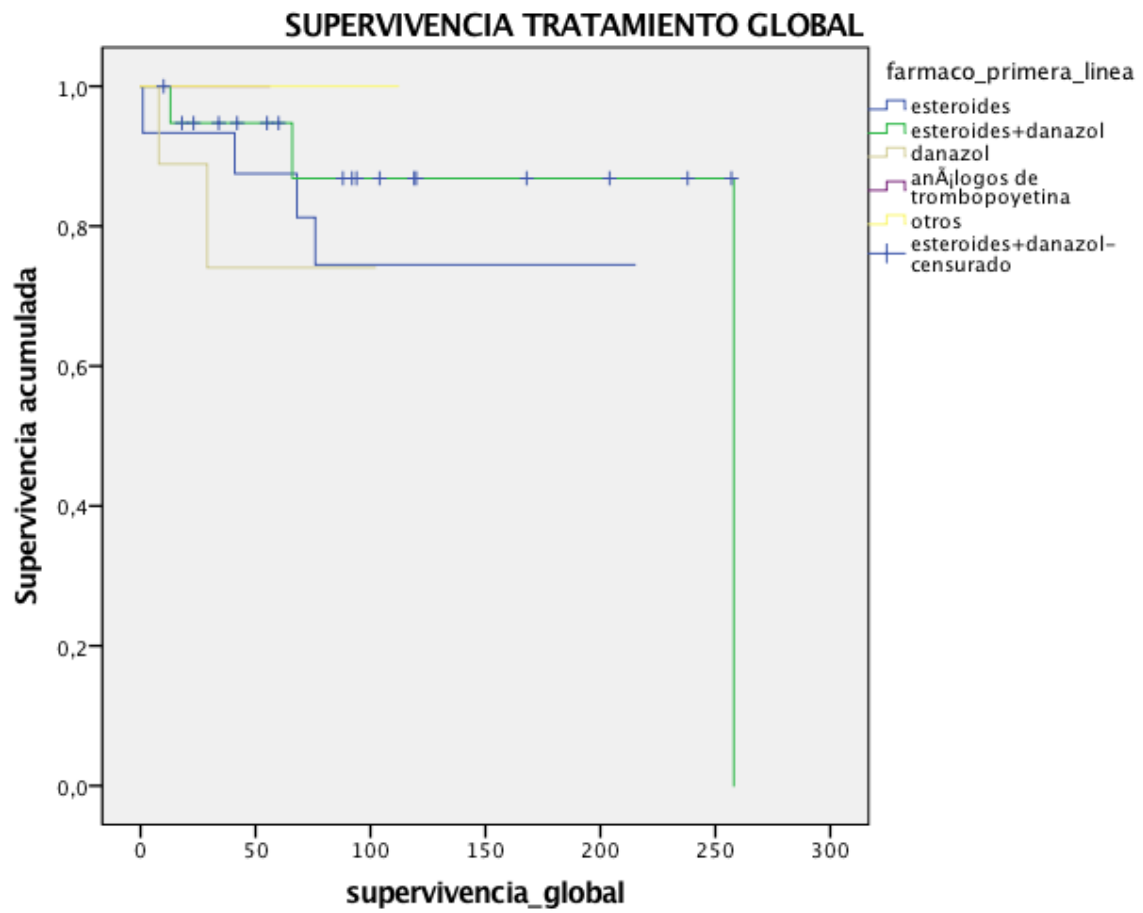
## SUPERVIVENCIA TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA



GRAFICA 2:

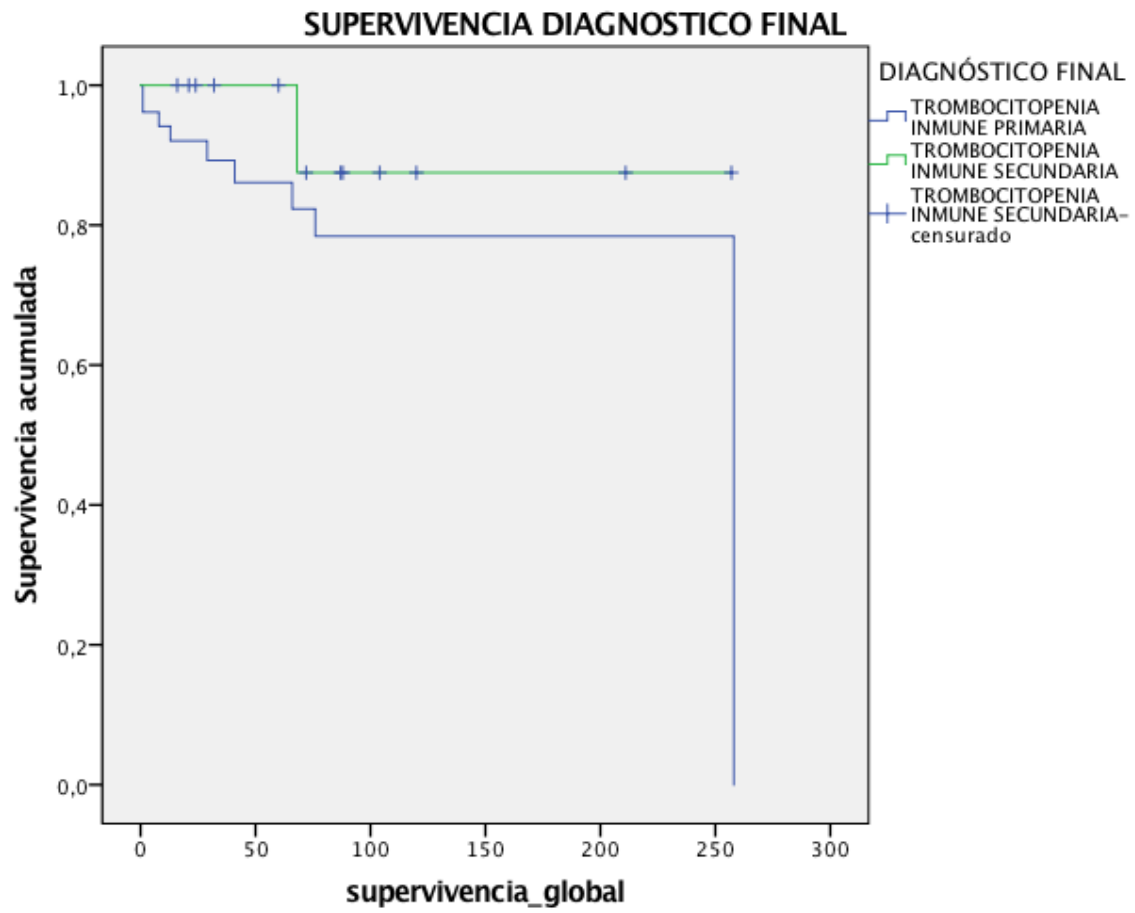


GRÁFICA 3:



GRÁFICA 4





GRÁFICA 5