



MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE**

***TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.
EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
CMN "20 DE NOVIEMBRE"***

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
DRA. VERÓNICA HERNÁNDEZ ARREGUÍN**

**TUTORA DE TESIS
DRA. LUZ VICTORIA FLORES VILLEGAS**

MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE 2013



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. MIGUEL A. PEZZOTTI Y RENTARÍA
COORDINADOR SERVICIO
PEDIATRIA
CMN 20 DE NOVIEMBRE. ISSSTE

DRA. MIRNA SUAREZ CARDENAS
COORDINADORA DE ENSEÑANZA
SERVICIO DE PEDIATRÍA
CMN 20 DE NOVIEMBRE. ISSSTE

DR. DE DIEGO FLORES CHAPA JOSE ENRIQUE
JEFE DE SERVICIO
HEMATOLOGIA PEDIATRICA
CMN 20 DE NOVIEMBRE. ISSSTE

DRA. LUZ VICTORIA FLORES VILLEGAS
MEDICO ADSCRITO
HEMATOLOGIA PEDIATRICA
CMN 20 DE NOVIEMBRE. ISSSTE
TUTORA DE TESIS

INDICE

INTRODUCCION.....1

MARCO TEORICO.....2

OBJETIVOS.....10

MATERIAL Y METODOS.....11

RESULTADOS.....15

DISCUSION.....23

BIBLIOGRAFIA.....25

INTRODUCCION

La Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP) es una enfermedad hemorrágica de presentación cada vez más frecuente en la infancia, se informa una incidencia de 4 a 8 casos por 100 000 niños en el 2010 mientras que en 1998 se reportó una incidencia de 2 a 4 casos por 100 000 niños. Se puede manifestar con sangrados a todos los niveles.

Se divide en 2 grandes grupos: TIP aguda y crónica. No existe predominio en cuanto al género y la edad más frecuente de presentación es en los primeros 7 años de vida.¹

En nuestro centro se reciben aproximadamente 20 casos nuevos de pacientes con TIP al año. Por lo que es importante conocer las características clínicas y la respuesta al tratamiento empleado tanto en los pacientes con TIP aguda, persistente o crónica, lo que nos permitirá establecer una guía diagnóstica y terapéutica teniendo una visión más amplia de la epidemiología de la enfermedad, los factores de riesgo asociados a la cronicidad y la respuesta a los tratamientos, disminuyendo así la morbimortalidad.

Este trabajo se realizó para conocer la respuesta a los diferentes tratamientos farmacológicos empleados para el manejo de la TIP aguda y crónica en pacientes del Servicio de Hematología Pediátrica del CMN "20 de Noviembre"

Se detallan, también, las características demográficas de cada uno de los pacientes.

MARCO TEORICO

GENERALIDADES

Desde la primera descripción en 1735 por Werlhof de una enfermedad hemorrágica como “morbus maculosus hemorrhagicus”⁽¹⁾, el diagnóstico y tratamiento de la TIP ha estado en constante debate. Se consideraba una enfermedad hemorrágica que ocurría tanto en niños como en adultos y de la que se desconocía la etiopatogenia.

La primera esplenectomía con éxito se llevó a cabo en Praga en 1916, casi 200 años más tarde de su primera descripción, tal y como fue referida por Kaselson⁽¹⁾, actitud terapéutica actualmente vigente.

A partir de 1950, la teoría del mecanismo inmunopatogénico de la TIP fue cada vez más convincente y así Harrington en 1951 después de auto administrarse plasma de una paciente con TIP, desarrolló la enfermedad de forma transitoria.

En 1980 se comprueba que la administración de inmunoglobulinas intravenosas (Ig IV) aumentaba los recuentos plaquetarios tanto en las formas agudas como en las crónicas de la TIP⁽³⁾. Posteriormente se comenzaron a detectar auto anticuerpos antiplaquetarios específicos que corroboraron este mecanismo como el desencadenante de la enfermedad^(3,4).

Tradicionalmente la TIP se clasifica en cuanto a su forma de presentación en aguda y crónica, ambas formas, como hemos visto, se consideran secundarias a un fenómeno inmunológico⁽¹⁾.

De todos los niños con TIP, aproximadamente el 85% presentan la forma aguda.

Es una enfermedad propia de los preescolares y escolares; no tiene preferencia por sexo y ocurre una a seis semanas después de una enfermedad viral respiratoria o intestinal, el 60% de los pacientes tienen remisión en los primeros 6 meses después de su aparición. En la actualidad se considera a la TIP crónica aquella con una duración mayor de doce meses, a diferencia de lo establecido en las guías de 1996 donde se consideraba a la TIP crónica a partir de los 6 meses de duración. Suele ocurrir en niños de más de diez años, con predominio del sexo femenino; la sufren aproximadamente 15% de los pacientes con esta enfermedad. La forma más rara es la recurrente (menos de 5%). La recurrencia consiste en que los pacientes presentan intervalos libres de la enfermedad, de duración promedio de tres meses, tanto en los síntomas como en las alteraciones de las pruebas de laboratorio. La TIP persistente es aquella que dura entre 6 y 12 meses; incluye pacientes que no alcanzaron la remisión espontánea o no mantuvieron una respuesta completa al tratamiento. ^(3, 4)

FISIOPATOLOGIA

Las manifestaciones de la enfermedad son consecuencia de la destrucción precoz de las plaquetas al estar unidas a anticuerpos específicos del propio paciente, de forma que estos inmunocomplejos van a ser captados por la fracción Fc de los macrófagos del sistema fagocítico mononuclear, principalmente del bazo, lo que producirá su destrucción precoz ⁽²⁾. La severidad de la trombocitopenia es reflejo del balance entre la producción por los megacariocitos y su acelerada desnutrición, demostrada mediante técnicas radioactivas con Cr 51 o Indio 111 sobre las propias plaquetas ⁽⁴⁾.

En la TIP aguda los anticuerpos se producen como respuesta normal a la infección desencadenante. Estos anticuerpos, posiblemente tiene una reacción cruzada con la plaquetas o con los propios megacariocitos, acelerando su lisis.

En la forma crónica los anticuerpos se dirigen contra las glicoproteínas de la membrana plaquetaria y son en estas formas donde se detectan con mayor frecuencia titulaciones altas y las recurrencias son más elevadas ⁽⁵⁾.

DIAGNOSTICO

La TIP es la causa de trombocitopenia más frecuente en la edad infantil. En el 80-90% de los niños se presenta como un episodio agudo hemorrágico que por lo general se soluciona en unos pocos días o semanas y por definición dentro de los primeros seis meses de evolución. El recuento de plaquetas suele estar por debajo de 30.000 mm³. No se aprecia variación en cuanto al sexo. Existe un pico de incidencia entre los 2 y 5 años. Habitualmente se recogen en la historia clínica antecedentes de infección vírica, bacteriana o inmunizaciones previas en las últimas 2-6 semanas antes del diagnóstico ⁽⁶⁾.

La forma crónica, más insidiosa en su debut tal y como ocurre en los adultos, suele presentarse en niños mayores de 7 años con una sintomatología clínica y analítica más leve. Su frecuencia se estima en un 1-4 % de la TIP y las recurrencias son muy poco frecuentes ⁽⁶⁾.

Las manifestaciones hemorrágicas por lo general dependen de la intensidad de la trombocitopenia. La hemorragia cerebral (HC), que es la complicación más grave de la TIP es poco frecuente y se dan cifras por todos conocidas de 0.5 a 1%, sobre todo en relación con la persistencia de la trombocitopenia severa en los primeros días de la enfermedad y también en las formas crónicas ⁽⁷⁾.

1. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA

Tanto la ASH (The American Society of Hematology) como Corrigan, y Imbach y Khüne ⁽¹¹⁾, proponen el no hacer el aspirado a toda presunta TIP siempre y cuando las características clínicas, la seguridad del estudio de sangre periférica y la respuesta al tratamiento lo aconsejen ⁽¹¹⁾.

En ocasiones se propone que este estudio se realice antes de instaurar un tratamiento con corticoesteroides ⁽¹¹⁾, por el contrario determinados autores proponen hacerlo cuando no hay respuesta al tratamiento instaurado o si han transcurrido 3-6 meses de evolución ⁽¹⁰⁾

Evidentemente ante la mínima duda la realización del aspirado está obligada o, si una esplenomegalia y/o una neutropenia son concomitantes en el momento del debut ⁽¹⁰⁾.

El diagnóstico se hace sobre la exclusión de otras enfermedades no confirmadas por los exámenes complementarios y/o por la ausencia de datos en la exploración, tales como trombocitopenia congénita, fallo medular, aplasia medular adquirida o la propia leucemia, además de las conectivopatías o enfermedades autoinmunes que pueden plantearse en el diagnóstico diferencial. En general un cuadro clínico en un niño con buen estado general, petequias y/o hematomas de aparición brusca asociado a trombocitopenia pueden ser datos más que suficientes para la confirmación ⁽⁸⁾

Sin embargo, dado el conocimiento cada vez mayor, entre los padres y familiares, de las diferentes enfermedades, y con el fin de asegurar el excluir determinadas entidades con pronóstico peor, son muchos los grupos que sistemáticamente llevan a cabo el aspirado medular al diagnóstico ⁽⁸⁾.

- OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Dentro de los exámenes complementarios que debemos realizar al ingreso, todos aceptamos y estamos obligados a hacer un estudio de la sangre periférica, la cifra baja de plaquetas con ausencia de otras alteraciones en el resto de las series nos puede confirmar la sospecha clínica.

Sería adecuado por el contrario realizar nuevos exámenes complementarios dependiendo de la evolución, así Imbach propone nuevos estudios en niños donde la TIP persiste a los 3-6 meses de evolución y añade las pruebas que cree entonces necesarias llevar a cabo. De cualquier forma las diferentes guías prácticas referidas en la literatura ⁽⁹⁾ pueden servirnos de ayuda a la hora de tomar la actitud correcta sobre los exámenes a realizar en cada momento de la evolución de la TIP.

Pruebas complementarias recomendadas para el diagnóstico	
Estudios sistemáticos básicos	Hemograma con reticulocitos Extensión de sangre periférica Estudio de coagulación Bioquímica básica de sangre y orina Dosificación de inmunoglobulinas
Estudios de autoinmunidad	Test de Coombs directo Anticuerpos antinucleares
Estudios microbiológicos	VIIH VHC VHB
Estudio de médula ósea	Pacientes >60 años Refractarios a tratamiento de primera línea Rasgos atípicos en sangre periférica Previo a indicación de esplenectomía
Otros estudios a considerar según la evolución clínica	Anticuerpos antifosfolípido Anticuerpos antitiroideos y pruebas de función tiroidea <i>H. pylori</i> : prueba del aliento o antígeno en heces Otras serologías

(1)

TRATAMIENTO

En México, según las guías de la Secretaria de Salud del 2008 las medidas conservadoras de tratamiento van encaminadas a prohibir medicamentos que disminuyan la función plaquetaria o aumenten la trombocitopenia, además de la disminución de la actividad física ⁽⁵⁾.

Deben recibir tratamiento farmacológico aquellos pacientes con plaquetas menores de 20 000/ μ L: prednisona oral a 4 mg/kg/día por 4 días consecutivos, la respuesta se observa entre el 3er y el 5to día aproximadamente, el 80% de los pacientes con respuesta adecuada; prednisona oral a 1-2 mg/kg/día, por 2-3 semanas, la respuesta se observa entre el 5to y el 7mo días con una tasa de respuesta aproximada del 50-60%;

en los no respondedores, se administra metilprednisolona intravenosa a 30 mg/kg/día, por 2-3 días consecutivos, el patrón de respuesta es similar al del esquema con prednisona a 4 mg/kg/día; si no hubiere respuesta se continua con inmunoglobulina (IgG) IV a 1 g/kg/día por 2 días consecutivos, la respuesta es rápida generalmente entre 24 y 48 horas luego de la dosis inicial, el grado de respuestas favorables está en el orden de 90-95%; IgG-IV a 0.8 g/kg, dosis única, la respuesta es algo más tardía que con el esquema anterior, pero el porcentaje de respuestas favorables es similar ⁽⁶⁾.

La TIP crónica es por definición cuando persisten plaquetas menores a 100 000 μ /L luego de 12 meses de evolución. Se observa en aproximadamente el 20% de los casos. Un porcentaje importante de estos pacientes (20-50% en distintas series) alcanza remisión completa espontanea luego de años de evolución ⁽⁹⁾.

La Secretaria de Salud indica para los casos de TIP crónica: inmunoglobulina anti-D intravenosa a 50-75 μ g/kg dosis única (solo en pacientes Rh-positivos), la respuesta se observa entre el 4to y el 5to días, el porcentaje de respuesta es del 80%; y la esplenectomía es el tratamiento de elección en TIP crónicas o recidivantes. Produce normalización del recuento plaquetario en 70-90% de los pacientes. ^(6.7)

Los agonistas del receptor de trombopoyetina constituyen un conjunto de moléculas de reciente aparición en la clínica para el manejo de TIP crónica: romiplostin, se administra por vía subcutánea a dosis de 1 μ g/kg una vez por semana con incrementos de 1 μ g/kg hasta lograr cuenta plaquetaria arriba de 50 000 μ /L; y el eltrombopag, se administra por vía oral a dosis inicial de 50mg/kg/día hasta alcanzar cifra plaquetaria arriba de 50 000 μ /L, al lograr esta cifra disminuir la dosis a 20mg diarios hasta suspensión. ⁽⁸⁾

El protocolo de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica a dividido los pacientes con TIP crónica en 4 grupos aunque con valores de clasificación diferentes:

- En el grupo I, formado por niños con recuento inferior a 20 000 μ /L se propone de entrada un programa de seis meses de tratamiento con IgG IV, una dosis cada 2-4 semanas, para mantener niveles mínimos de 20 000 μ /L. Si a pesar de ello el paciente tiene clínica de sangrado se administra bolo de corticoides. Ante la ausencia de respuesta a las opciones anteriores se propone la administración de Ig anti D a los pacientes Rh (+), y al Rh (-), uno de los siguientes fármacos: azatioprina, danazol o interferón. Si hubo respuesta a las opciones iniciales se evalúa la situación; si se obtienen recuentos superiores a 20 000 μ /L fuera de tratamiento pasa a la pauta del grupo correspondiente (II, III o IV); si persiste por debajo de 20 000 μ /L se indica esplenectomía en niños mayores de cinco años, en menores de tal edad se mantendrán con el tratamiento demostrado efectivo hasta cumplir los cinco años.
- En el grupo II, formado por niños con recuento entre 20 000 μ /L y 50 000 μ /L se propone lo siguiente; los pacientes que no hayan recibido ningún tratamiento previo intentar un ensayo con corticoides, si hay respuesta pasa al grupo correspondiente, si no la hay se hace ensayo con una dosis de IgG IV, si la respuesta a ésta última es transitoria, se administran ciclos periódicos para mantener recuento por encima de 50 000 μ /L hasta los 18 meses de evolución de la trombocitopenia. Si tampoco hay respuesta a las IgG IV se indica ensayo con Ig anti D, azatioprina, danazol o interferón, evaluando de nuevo el paciente a los 18 meses de evolución de la TIP. En los pacientes que hayan recibido previamente algún tratamiento se indica el no administrado (corticoides o IgG IV); si responde pasa al grupo correspondiente, pero si esta respuesta es transitoria se indican IgG IV periódicas para mantener un recuento por encima de 50 000 μ /L. En el caso de que no haya respuesta se indica ensayo con Ig anti D, azatioprina, danazol o interferón. Los pacientes que no respondan a la Ig anti D, azatioprina, danazol o interferón se mantienen en observación hasta los 18 meses de evolución.

Alcanzados los 18 meses de evolución, de una forma u otra, aquellos pacientes con recuento superior a 50 000 μ /L pasan a pauta del grupo correspondiente, en los que tienen menos de 50 000 μ /L se indica esplenectomía si la edad es superior a cinco años.

- En el grupo III, formado por pacientes con recuento entre 50 000 y 100 000 μ /L se propone lo siguiente; en niños que no han llevado tratamiento previo iniciar ensayo con corticoides, si fracasa, intentar con una dosis de IgG IV y si persiste también tras ella pasa a observación exclusivamente u opcionalmente se puede administrar Ig anti D, azatioprina, danazol o interferón, en los pacientes que ya han recibido tratamiento se propone ensayar el no administrado (corticoides o IgG IV), si persiste en este grupo pasa a observación u opcionalmente Ig anti D, azatioprina, danazol o interferón.
- En el grupo IV, constituido por niños con recuento superior a 100 000 μ /L, se propone observación y controles trimestrales exclusivamente. ^(10,11)

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia de los diferentes tratamientos empleados (prednisona, metilprednisolona, antiandrogenos, rituximab, inmunoglobulina y Ig anti D) en pacientes pediátricos diagnosticados con TIP tanto aguda como crónica, definida por el incremento en la cuenta plaquetaria, así como los efectos adversos asociados.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer las características demográficas y clínicas de los pacientes pediátricos con TIP en el CMN “20 DE NOVIEMBRE”
- Conocer la prevalencia de TIP en la población del Servicio de Hematología Pediátrica del CMN
- Conocer la respuesta a terapias de 1ª línea en TIP aguda
- Conocer la respuesta a terapias de 2ª línea en TIP crónica
- Conocer cuál es la conducta terapéutica en aquellos pacientes pediátricos con TIP persistente.
- Determinar si han existido complicaciones en aquellos pacientes pediátricos esplenectomizados antes de los 5 años de edad.

MATERIAL Y METODOS

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO: Retrospectivo, observacional, descriptivo.

POBLACION: Pacientes de 0 A 15 años diagnosticados con Trombocitopenia Inmune Primaria en el periodo de Marzo del 2008 a Febrero del 2013.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con diagnóstico de TIP de 0 a 15 años de edad

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- Pacientes en los cuales el expediente clínico no cuente con los datos necesarios para la investigación

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	UNIDAD DE MEDIDA	TIPO DE VARIABLE
EDAD	Número de años del paciente, contados a partir de la fecha nacimiento	Años	Continua
SEXO	Género Biológico	Masculino/ Femenino	Continua
NUMERO DE PLAQUETAS AL DIAGNOSTICO	Cuenta plaquetaria por BH por coulter al momento del ingreso a nuestra unidad	Células por microlitro	Continua
NUMERO DE TRATAMIENTOS RECIBIDOS	Cantidad de medicamentos administrados al paciente durante el manejo en nuestro servicio	Cuantitativa Continua	Continua

PETEQUIAS	Lesiones pequeñas de color rojo, formadas por extravasación de un número pequeño de eritrocitos cuando se daña un capilar. Su tamaño oscila entre 1-2 mm.	Presente/Ausente	Dicotómica
EQUIMOSIS	Lesión subcutánea caracterizada por depósitos de sangre (sangre extravasada) debajo de la piel intacta, oscila entre 1 y 2 centímetros de largo.	Presente/Ausente	Dicotómica
GINGIVORRAGIA	H espontánea que se produce en las encías	Presente/Ausente	Dicotómica
EPISTAXIS	Hemorragia con origen en las fosas nasales	Presente/Ausente	Dicotómica
HEMATURIA	Presencia de sangre en la orina	Presente/Ausente	Dicotómica
HEMATEMESIS	Expulsión de vomito con sangre procedente del tubo digestivo alto	Presente/Ausente	Dicotómica
RECTORRAGIA	Hemorragia que consiste en la pérdida de sangre roja o fresca a través del ano procedente del tubo digestivo bajo	Presente/Ausente	Dicotómica
ESTEROIDE	Sustancia que se caracteriza por tener una forma policíclica. de ella derivan una serie de compuestos de gran importancia como son las hormonas o los ácidos biliares, entre otros	Presente/Ausente	Dicotómica
			12

INMUNOGLOBULINA	Es un tipo de anticuerpo, los anticuerpos (acs) son moléculas de naturaleza proteica, cuya función es identificar a las sustancias extrañas y microorganismos que invaden nuestro cuerpo.	Presente/ Ausente	Dicotómica
DANAZOL	Andrógeno sintético que actúa suprimiendo la salida de gonadotrofinas desde la hipófisis	Presente/ Ausente	Dicotómica
RITUXIMAB	Anticuerpo monoclonal obtenido por ingeniería genética, usado como inmunosupresor.	Presente/ Ausente	Dicotómica
ESPLENECTOMIA	Resección quirúrgica del bazo	Presente/ Ausente	Dicotómica

TAMAÑO DE LA MUESTRA: Para determinar el tamaño de muestra se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \left(\frac{z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p_1 - p_2} \right)^2$$

donde: n es el número de sujetos necesarios en cada una de las muestras;

z_{α} es el valor z correspondiente al riesgo α ;

z_{β} es el valor z correspondiente al riesgo β ;

p_1 es el valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual;

p_2 es el valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica;

p es la media de las dos proporciones p_1 y p_2 :

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

Donde:

Za = 0.05

Zb = 0.8

P1= 50%

P2= 80%

P= 30%

Realizando el cálculo se obtiene un tamaño de muestra de:

N = 41 pacientes.

RECURSOS:

Recurso Humano:

- Responsable: DRA. LUZ VICTORIA FLORES VILLEGAS
- INVESTIGADOR ASOCIADO 1: DRA VERONICA HERNANDEZ ARREGUIN

Recursos materiales:

- Papelerías
- Equipo de cómputo
- Expediente clínico único

COSTOS:

- Ninguno.

RESULTADOS

En el periodo comprendido de Marzo del 2008 a Febrero del 2013 se registraron un total de 357 ingresos en el Servicio de Hematología Pediátrica, de los cuales 41 pacientes fueron diagnosticados con TIP incluyéndose el 100% de estos últimos en el estudio.

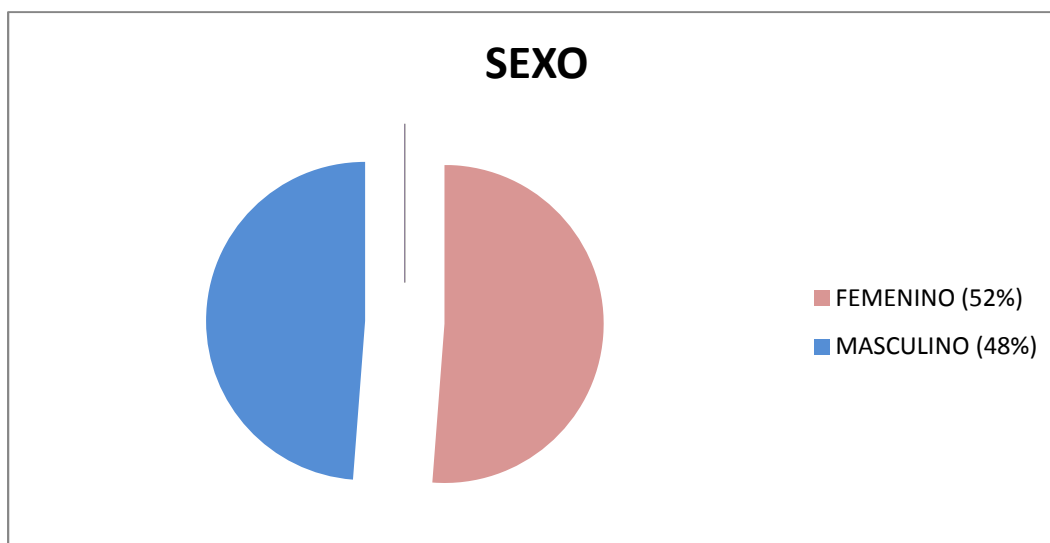
Tabla No 1

Tabla de sexo en pacientes con TIP EN CMN 20 de noviembre en el periodo de Marzo del 2008 a Febrero del 2013

SEXO	FRECUENCIA	%
Femenino	21	52
Masculino	20	48

GRAFICA No 1

Grafica sexo en pacientes con TIP EN CMN 20 de noviembre en el periodo de Marzo del 2008 a Febrero del 2013

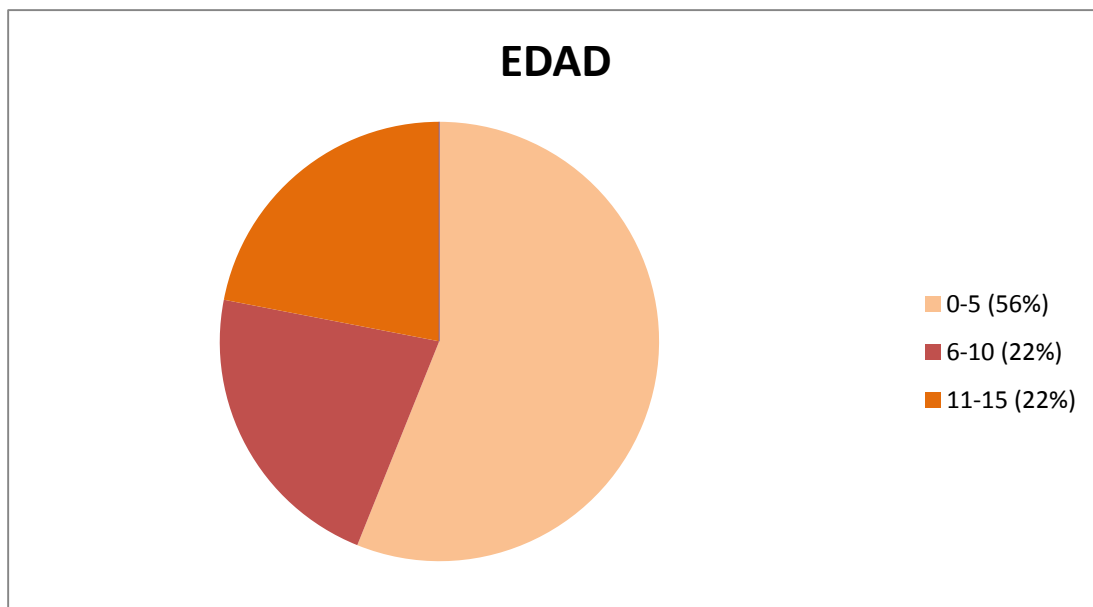


En el cuadro No. 1 se evidencia que en nuestra muestra de estudio no existe una clara diferencia en cuanto al sexo femenino y masculino, con un 52 y 48% respectivamente.

Tabla No 2
Tabla de edad en pacientes con TIP EN CMN 20 de noviembre en el periodo de Marzo del 2008 a Febrero del 2013

EDAD (años)	FRECUENCIA	%
0-5	23	56
6-10	9	22
11-15	9	22

Grafica No 2
Grafica de edad en pacientes con TIP EN CMN 20 de noviembre en el periodo de Marzo del 2008 a Febrero del 2013

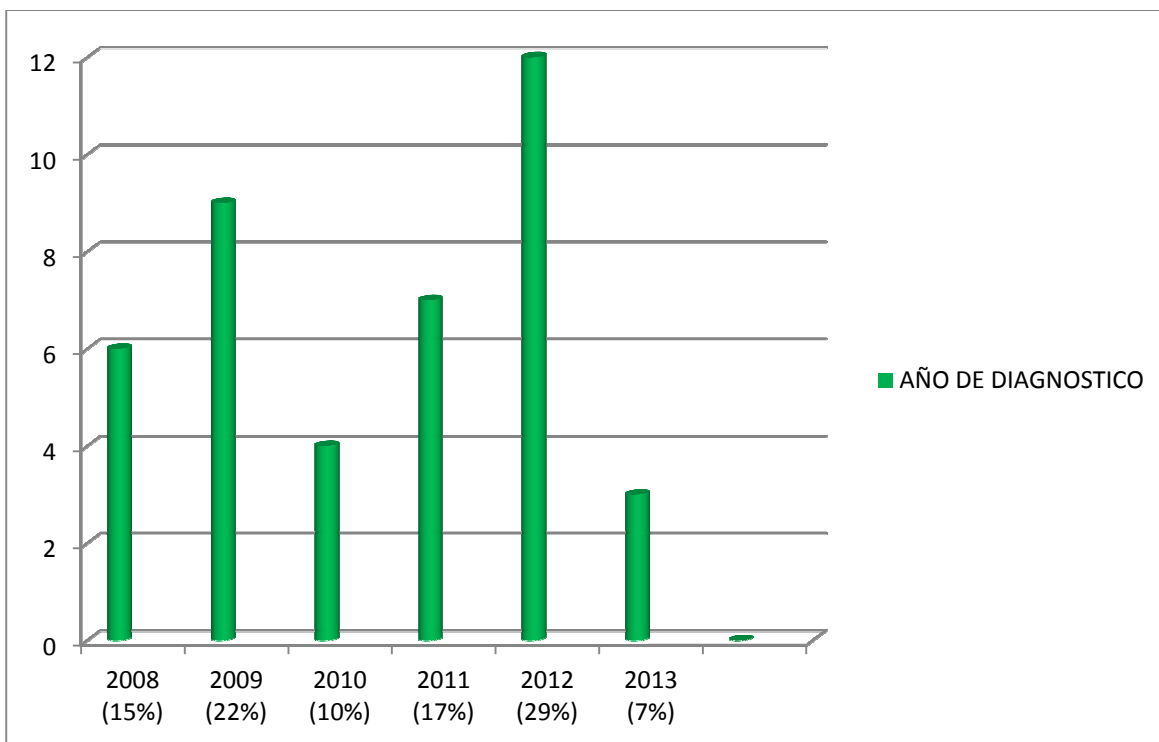


Como se observa en el segundo cuadro la edad con mayor incidencia fue en los pacientes menores de 5 años de edad con un 56%, los pacientes entre 6 a 15 años de edad ocupan un total de 44%.

Tabla No 3
Tabla del año de diagnostico en pacientes con TIP EN CMN 20 de noviembre en el periodo de Marzo del 2008 a Febrero del 2013

AÑO DE DIAGNOSTICO	FRECUENCIA	%
2008	6	15
2009	9	22
2010	4	10
2011	7	17
2012	12	29
2013 (1 MES)	3	7

Grafica No 3
Grafica del año de diagnostico en pacientes con TIP EN CMN 20 de noviembre en el periodo de Marzo del 2008 a Febrero del 2013

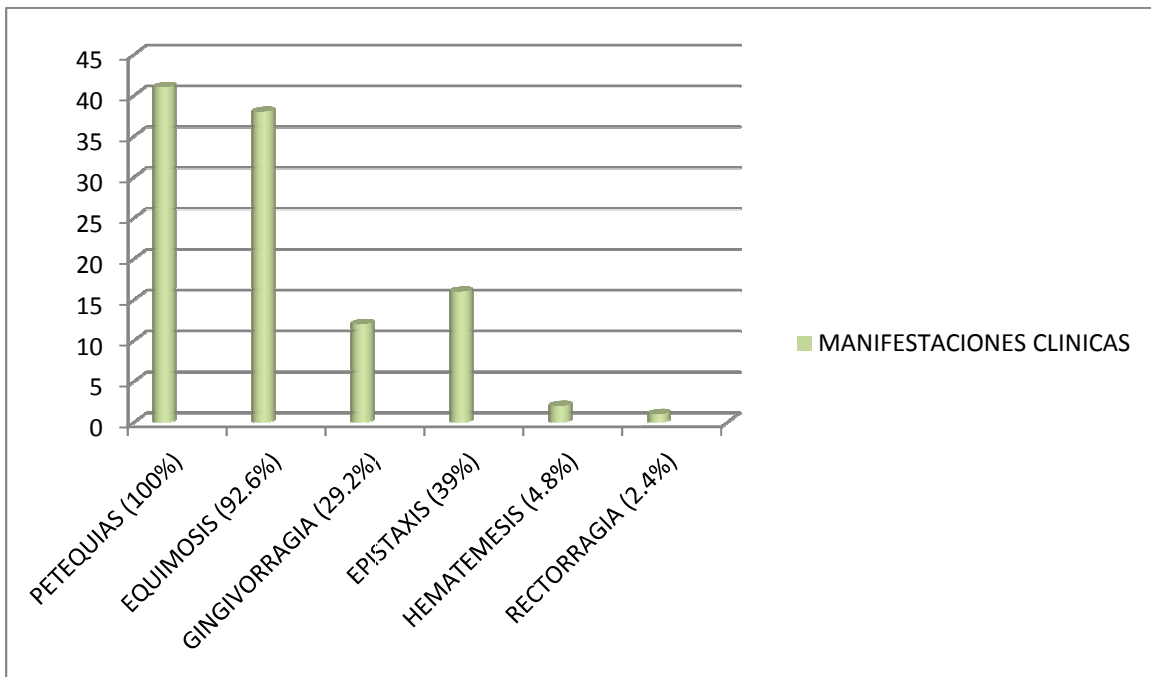


En la tabla numero 3 se observa el porcentaje de pacientes diagnosticados con TIP en nuestra institución, observándose un mayor porcentaje de casos nuevos (29%) en el 2012. Cabe mencionar que en el año 2013 solo se tomaron en cuenta los primeros 2 meses del año para lograr la conclusión de dicho trabajo en el tiempo estipulado.

Tabla No 4
Tabla de Manifestaciones Clínicas en pacientes con TIP EN CMN 20 de noviembre en el periodo de Marzo del 2008 a Febrero del 2013

DATO CLINICO	FRECUENCIA	%
PETEQUIAS	41	100
EQUIMOSIS	38	92.6
GINGIVORRAGIA	12	29.2
EPISTAXIS	16	39
HEMATEMESIS	2	4.8
RECTORRAGIA	1	2.4

Grafica No 4
Grafica de Manifestaciones Clínicas en pacientes con TIP EN CMN 20 de noviembre en el periodo de Marzo del 2008 a Febrero del 2013



Como se muestra en la tabla 4, clínicamente el 100% de nuestros pacientes debutan con petequias y el 92% con equimosis (purpura seca). Sin embargo también es frecuente la presencia de epistaxis en un 39%. Es mucho menos frecuente el debut con sangrado de tubo digestivo bajo con un 2% del total de nuestra población.

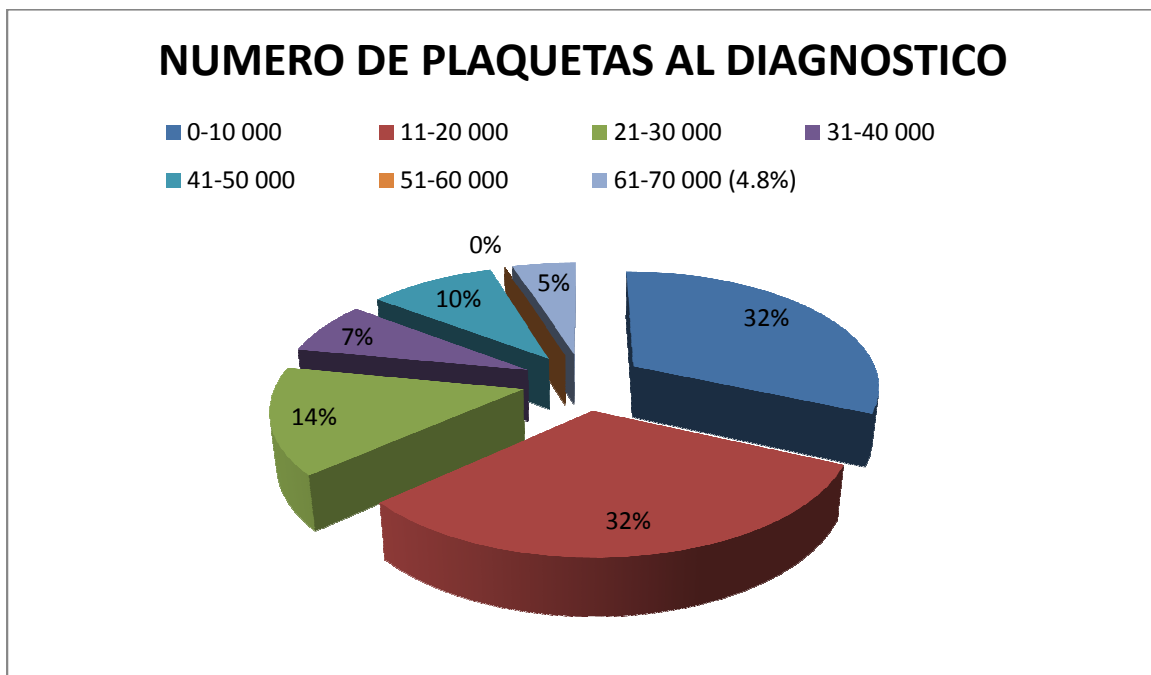
Tabla No 5

Tabla de numero de plaquetas al diagnostico en pacientes con TIP EN CMN 20 de noviembre en el periodo de Marzo del 2008 a Febrero del 2013

NUMERO DE PLAQUETAS	FRECUENCIA	%
0-10 000	13	32
11-20 000	13	32
21-30 000	6	14
31-40 000	3	7
41-50 000	4	10
51-60 000	0	0
61-70 000	2	5

Grafica No 5

Grafica de numero de plaquetas al diagnostico en pacientes con TIP EN CMN 20 de noviembre en el periodo de Marzo del 2008 a Febrero del 2013



En el cuadro No. 5 se muestra la cifra de plaquetas al momento de diagnóstico en la unidad de origen del paciente siendo el número total reportadas por coulter más frecuente el diagnóstico con menos de 20 000 plaquetas 64% del total. Es menos frecuente el diagnóstico de TIP con un recuento de más de 50 000 plaquetas. Esto se explica ya que para que se presenten de manera más evidente los síntomas clínicos la cifra debe de encontrarse por debajo de 20 000 plaquetas ya que con mayor número de plaquetas los datos clínicos no están presentes o son muy leves y no solicitan valoración médica.

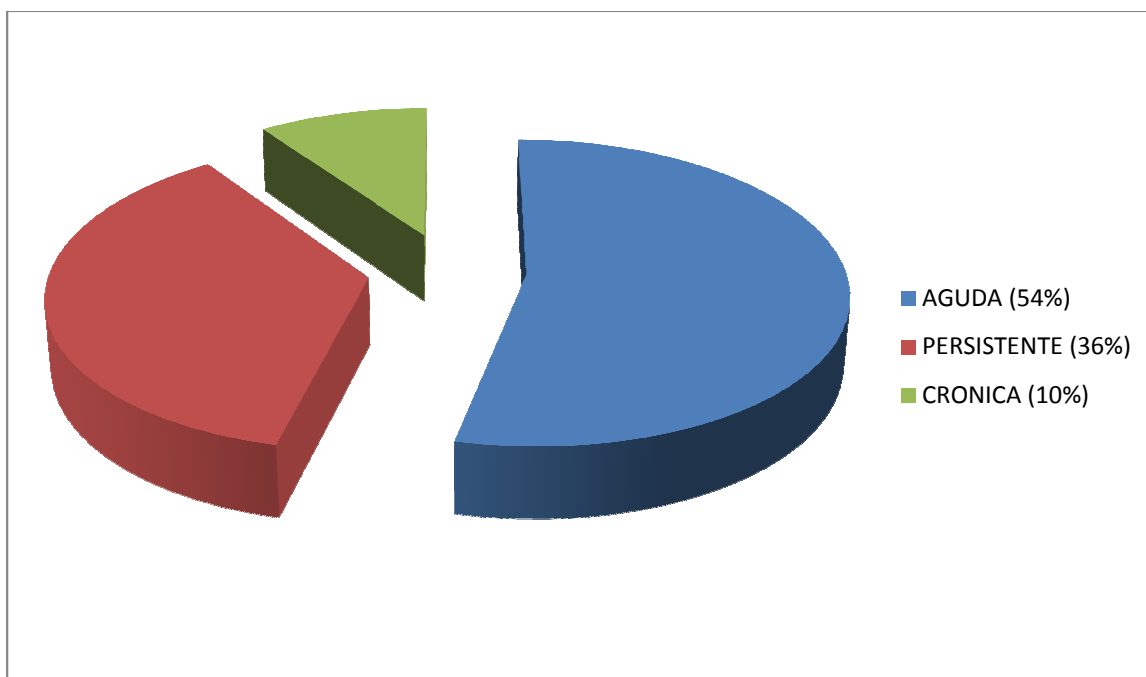
Tabla No. 6

Tabla de la evolución clínica de los pacientes con TIP a su llegada al CMN 20 de noviembre en el periodo de Marzo del 2008 a Febrero del 2013

EVOLUCION CLINICA	FRECUENCIA	%
AGUDA	22	54
PERSISTENTE	15	36
CRONICA	4	10

Grafica No. 6

Grafica de la evolución clínica de los pacientes con TIP a su llegada al CMN 20 de noviembre en el periodo de Marzo del 2008 a Febrero del 2013



En la tabla No. 6 se indica la evolución clínica de nuestros pacientes al llegar a nuestra institución, el 54% de los pacientes fueron enviados con un dx de TIP aguda, el 36% de los pacientes con TIP persistente y el 10% con TIP crónica. Esta variabilidad en el dx fue lo que hizo que se determinaran diferentes líneas terapéuticas a la llegada a nuestra institución.

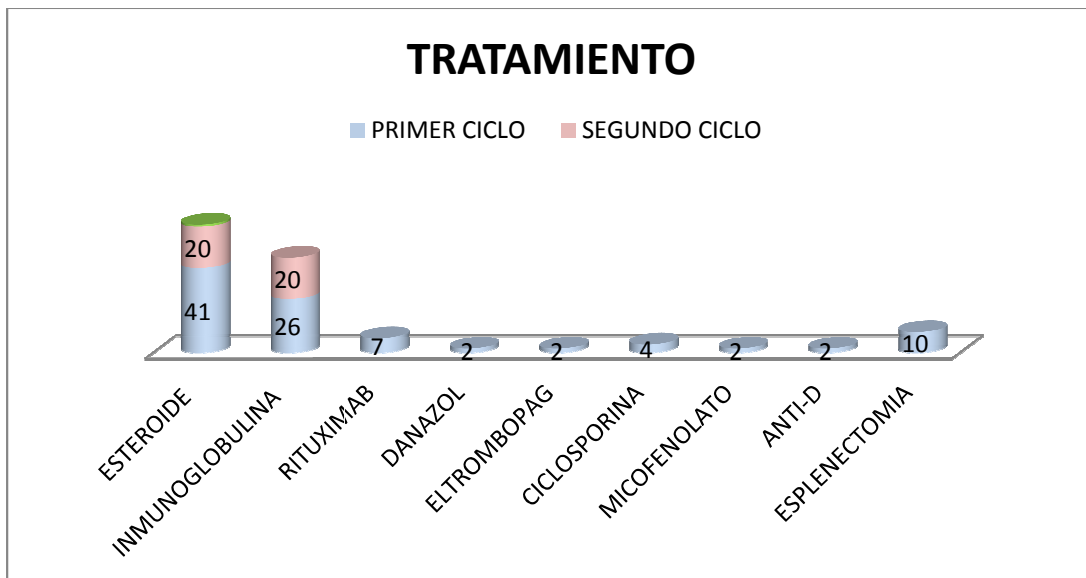
Tabla No 7

Tabla de tratamientos empleados en pacientes con TIP EN CMN 20 de noviembre en el periodo de Marzo del 2008 a Febrero del 2013

TRATAMIENTO	FRECUENCIA	%
ESTEROIDE (1ER CICLO)	41	100
INMUNOGLOBULINA (1ER CICLO)	26	63
ESTEROIDE (2DO CICLO)	20	49
INMUNOGLOBULINA (2DO CICLO)	20	49
RITUXIMAB	7	17
CICLOSPORINA	4	10
ANTI-D	2	5
MICOFENOLATO	2	5
DANAZOL	2	5
ELTROMBOPAG	2	5
ESPLENECTOMIA	10	24

Grafica No 7

Grafica de tratamientos empleados en pacientes con TIP EN CMN 20 de noviembre en el periodo de Marzo del 2008 a Febrero del 2013



En cuanto al tratamiento la tabla No. 7 nos muestra que el 100% de nuestros pacientes recibieron esteroide como parte del protocolo al dx de TIP aguda, de estos, el 50% de los pacientes lo recibieron en su clínica de adscripción, 27 del total de pacientes respondieron de manera favorable a dicho tratamiento, sin embargo solo 15 mantuvieron la respuesta y hubo una remisión total de la TIP.

En los 26 pacientes restantes se decidió manejar con inmunoglobulina IV ya que las cifras plaquetarias continuaban bajas y algunos de ellos con datos de sangrado leve, de estos pacientes respondieron 6 de ellos con cifras por encima de 100 000 plaquetas.

Los 20 pacientes que no respondieron a este segundo tratamiento se decidió dar nuevamente ciclo de esteroide intravenoso sin embargo ninguno de ellos presento incremento en la cuenta plaquetaria, por lo que se decidió darles un segundo ciclo de inmunoglobulina IV, en 3 de ellos hubo una adecuada respuesta con remisión total de la TIP.

En los 17 pacientes que aun continuaban con cifras menores de 50 000 plaqueta, se decidió manejar a 7 de ellos con rituximab de los cuales 3 presentaron remisión de la TIP, 4 pacientes con ciclosporina de los cuales solo 1 presento remisión de la enfermedad, 2 pacientes con vacuna Anti-D respondiendo de manera favorable solo 1 de ellos, 2 pacientes con micofenolato y 2 pacientes con Danazol, de estos últimos 4 pacientes ninguno presentó remisión.

Finalmente 12 de los 41 pacientes totales continuaban con presencia de la enfermedad, por lo que 10 de ellos se manejaron con esplenectomía resultando en 8 cuentas por encima de 100 000 plaquetas, 2 de ellos con cifras entre 50 000 y 80 000 plaquetas respectivamente por lo que se mantienen en vigilancia únicamente. 2 de los 12 pacientes finales aunque eran candidatos para esplenectomía los padres se negaron a esta por lo que se les dio manejo con eltrombopag, actualmente estos 2 pacientes se encuentran con cifras por encima de 90 000 plaquetas sin fenómenos hemorrágicos.

DISCUSION

En base en nuestro estudio podemos concluir que el número de casos nuevos de TIP por año en nuestra institución, así como la distribución en cuanto a sexo son similares a lo reportado en la literatura.¹

Dentro del abordaje diagnóstico que damos a los pacientes de nuevo ingreso en nuestro centro médico se realiza hemograma, frotis de sangre periférica, perfil de bioquímica básica, perfil de coagulación, perfil de inmunoglobulinas y perfil viral; solo en caso de pacientes no respondedores a tratamiento de primera línea se realiza aspirado de medula ósea, así como perfil reumatológico o inmunológico completo.

Observando que no realizamos pruebas para detección de *H. pylori* las cuales están marcadas en las guías como pruebas complementarias¹, las cuales serían necesarias realizar sobre todo pacientes en los cuales no hay respuesta a tratamientos iniciales o aquellos en los cuales existe recaída de la enfermedad sin causa aparente.

El porcentaje de los diferentes tipos de TIP (aguda, persistente y crónica) que encontramos en nuestra unidad en el periodo de estudio es algo diferente a lo reportado en la literatura, ya que nosotros contamos con más casos de TIP crónica y persistente que lo reportado, ya que por ser hospital de referencia, nos encontramos con casos manejados con múltiples terapias farmacológicas por falta de respuesta, por esta razón y de acuerdo a este estudio es importante que llevemos a cabo de manera completa los estudios de extensión para identificar todos los factores posiblemente asociados a la refractariedad de la enfermedad.

Observamos también que en el manejo de los pacientes a su llegada a nuestro Centro Médico el medicamento de primera línea que usamos es el esteroide vía oral, como se menciona en guías tanto nacionales como internacionales⁵, el porcentaje de respuesta a dicho tratamiento en nuestros pacientes es del 37%, por debajo a lo reportado en la literatura^{5,6}.

Los pacientes no respondedores se manejan con un ciclo de inmunoglobulina a dosis estándar y observamos también una tasa de respuesta similar a lo reportado en la literatura a corto plazo⁶, sin embargo, solo el 23% de los pacientes que recibieron este fármaco lograron mantener la respuesta, ameritando manejos de segunda línea, ya que este tratamiento no ha demostrado efectos terapéuticos a largo plazo¹.

El manejo de segunda línea con el que se trató a los pacientes con TIP persistente o crónica de nuestro centro médico esta aprobado por las guías nacionales e internacionales, con tasas de respuesta similares^{1,5}.

El uso tanto de eltrombopag como de romiplostin está indicado en pacientes que a pesar de la realización de esplenectomía no presentan incremento en la cuenta plaquetaria o en aquellos en los cuales este procedimiento quirúrgico está contraindicado.

En el caso de nuestro estudio se uso eltrombopag en 2 pacientes en los cuales hubo negativa por parte de los padres para la realización de esplenectomía, el resultado al uso de este medicamento fue beneficioso en estos pacientes ya que la cuenta plaquetaria incrementó, previniendo así el riesgo de sangrados que limitan la calidad de vida de nuestros pacientes.

Con este trabajo podemos concluir que en nuestro centro médico cumplimos de manera adecuada el protocolo diagnóstico al ingreso de los pacientes, sin embargo nos falta ampliar algunos otros métodos diagnósticos en los pacientes que no presentan respuesta al manejo inicial o presentan recaída de esta en algún momento del seguimiento.

En cuanto al tratamiento empleado en nuestros pacientes de manera general cumplimos con las guías antes mencionadas dependiendo del tipo de TIP presente en cada uno de ellos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Secretaria de salud. *Guía de Práctica Clínica, Diagnostico y Tratamiento de Purpura Trombocitopenica Inmune*, México: Secretaría de Salud; 2008
- 2.- Diane J. Nugent. Immune Thrombocytopenic Purpura of Childhood. *American Society of Hematology*. 2008
- 3.- Alonso Flores López, Elisa Orna Montero. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune, *Rev Hematol Mex* 2010;11(2):95-100
- 4.- Monteagudo E, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). *An Pediatr (Barc)*. 2011. doi:10.1016/j.anpedi.2010.11.004
- 5.-Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168—86.
- 6.- Adam Cuker, Douglas B. Cines. Immune Thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 377-388
- 7.- Sarah J. Barsam,et al. Platelet production and platelet destruction: assessing mechanisms of treatment effect in immune thrombocytopenia, *An Pediatr (Barc)*. 2011 117: 5723-5732.
- 8.- Cindy Neunert, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011 117:4190-420

9.- Eric D. Jacobsen, MD. Immune Thrombocytopenia, *Hematology Board Review Manual*, Volume 6, Part 2
June 2011: 1-16

10.- Yeon S. Ahn and Lawrence L Horstman. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura:
Pathophysiology and Management, *International Journal of Hematology* 76 2012: 123-131

11.- James N. George. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura,
Haematologica. 2009 June; 94(6): 759–762.