

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



EXPERIENCIA EN EL CURSO CLÍNICO EN TROMBOCITOPENIA INMUNE
PRIMARIA EN EL CENTRO ONCOLOGICO ESTATAL ISSEMyM EN EL
PERIODO DEL 2008 – 2012.

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO
Y MUNICIPIOS CENTRO MÉDICO ISSEMyM TOLUCA

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA
M.C. LEOPOLDO ABRAHAM LUGO ALFÉREZ

DIRECTOR DE TESIS
ESP. EN H. RUTH GUTIÉRREZ SERDÁN
DR. EN C. ALBERTO E. HARDY PÉREZ

REVISORES DE TESIS:
E. EN M.I. SALVADOR DÍAZ MEZA
E. EN M.I. MIGUEL ANGEL LÓPEZ GARNICA
E. EN M.I. EDUARDO LÓPEZ CHÁVEZ
E. EN M.I. GRACIELA MORENO AGUILAR

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO

2014

INDICE

I.	Título	2
II.	Introducción	3
III.	Antecedentes	4
IV.	Planteamiento del problema	14
V.	Objetivos	15
VI.	Justificaciones	16
VII.	Hipótesis	17
VIII.	Material y métodos	
	8.1 Diseño	18
	8.2 Criterios de Inclusión	18
	8.3 Criterios de exclusión	18
	8.4 Criterios de eliminación	18
	8.5 Definición de variables	19
	8.6 Selección métodos, técnicas y recolección de la información	20
	8.8 Análisis Estadístico	20
IX.	Resultados	21
X.	Discusión	33
XI.	Conclusiones	37
XII.	Organización de la Investigación	35
XIII.	Recursos Humanos	35
XIV.	Referencias Bibliográficas	23
XV.	Anexos	
	a) Ejemplo de Tabla de análisis de resultados	26
	b) Hoja de recolección de datos	27

I. TÍTULO

Experiencia en el curso clínico en Trombocitopenia Inmune Primaria en el centro oncológico estatal ISSEMyM en el período del 2008 - 2012

II. INTRODUCCIÓN

La Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP), es un trastorno autoinmune caracterizado por una destrucción inmunológica de las plaquetas, o por una disminución en la producción de las mismas o una combinación de ambas. Las plaquetas que son destruidas son por lo demás normales, y ocurre en respuesta a un estímulo desconocido.¹⁻²

La Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP) se clasifica en primaria y secundaria. La primaria es definida como una trombocitopenia idiopática en ausencia de una etiología o enfermedad identificada. La primaria secundaria asume la presencia de un trastorno responsable de la alteración inmune que produce la trombocitopenia.³ También se clasifica en TIP aguda cuando tiene una duración menor a 6 meses y en TIP crónica cuando tiene una duración mayor a 6 meses.⁴

El diagnóstico de TIP se realiza mediante exclusión. No existen pruebas diagnósticas para su confirmación. La historia inicial y el examen físico deben ayudarnos a identificar la presencia de sangrado y excluir otras causas de TIP secundaria.

La Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP), puede ocurrir en cualquier grupo de edad. La incidencia estimada en niños es aproximadamente 1.9 a 6.4 casos por 100 000 personas años, y para adultos 3.3 por 100 000 personas año.⁴ La tasa de Mortalidad en pacientes con TIP fue de 1.6 (95% CI: 1.3-1.9). Durante el seguimiento 139 casos murieron. La mortalidad relacionada con el sangrado fue de un 13% y la frecuencia de infección en un 19%.⁶ La mayor causa de sangrado fatal en pacientes con trombocitopenia inmune primaria es la hemorragia intracraneal.⁷

Una vez hecho el diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria, de acuerdo a los diferentes criterios individualizados para cada paciente se decide el inicio de tratamiento, que de acuerdo a las guías se dividen de acuerdo a diferentes líneas de tratamiento, en primera, segunda o tercera línea. Existen de acuerdo al Grupo Internacional de Trabajo (GIT) definiciones de respuesta al tratamiento: respuesta completa, respuesta parcial, no respondedor, pérdida completa de la respuesta, y pérdida de la respuesta.

El objetivo de este estudio retrospectivo es evaluar el curso clínico de nuestros pacientes durante un período de seguimiento de 4 años, en donde se evaluó, la eficacia de las diferentes líneas de tratamiento, complicaciones asociadas a trombocitopenia inmune primaria, mortalidad, y efectos adversos asociados a las diferentes líneas de tratamiento, así como el tipo y duración de la respuesta que haya presentado cada paciente.

III. ANTECEDENTES

La Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP), es un trastorno autoinmune caracterizado por una destrucción inmunológica de las plaquetas, o por una disminución en la producción de las mismas o una combinación de ambas. Las plaquetas que son destruidas son por lo demás normales, y ocurre en respuesta a un estímulo desconocido.¹⁻²

La TIP se clasifica en primaria y secundaria. La primaria es definida como una trombocitopenia idiopática en ausencia de una etiología o enfermedad identificada. La primaria secundaria asume la presencia de un desorden responsable de la alteración inmune que produce la trombocitopenia.³ También se clasifica en TIP aguda cuando tiene una duración menor a 6 meses y en TIP crónica cuando tiene una duración mayor a 6 meses.⁴

Causas secundarias de Trombocitopenia Inmune Primaria³
• Síndrome de Antifosfolípidos
• Trombocitopenia Autoinmune más anemia Hemolítica (Síndrome de Evans)
• Efectos Adversos a medicamentos
• Infección por Citomegalovirus, Helicobacter pylori, Hepatitis C, Virus de Inmunodeficiencia Humana, Varicela Zoster.
• Enfermedades linfoproliferativas
• Efectos adversos del trasplante de médula ósea
• Efectos adversos a la vacunación
• Lupus Eritematoso Sistémico

Epidemiología

La Trombocitopenia Inmune Primaria, puede ocurrir en cualquier grupo de edad. La incidencia estimada en niños es aproximadamente 1.9 a 6.4 casos por 100 000 personas años, y para adultos 3.3 por 100 000 personas año.⁴ El estudio más grande en epidemiología se realizó en Inglaterra, donde se estudiaron a 1145 pacientes en el período de 1990 al 2005, donde se estimó una incidencia de 3.9 por 1000 personas año; el promedio de incidencia fue significativamente mayor en mujeres (4.4, 95% CI: 4.1-4.7) comparado con hombres (3.4 95% CI: 3.1-3.7). En los hombres se documentaron 2 picos de presentación, a los 18 años y otro entre los 75-84 años. La tasa de Mortalidad en pacientes con TIP fue de 1.6 (95% CI: 1.3-1.9). Durante el seguimiento 139 casos murieron. Las muertes relacionadas con sangrado fue de un 13% y de infección en un 19%.⁵ La mayor causa de sangrado fatal en pacientes con trombocitopenia inmune primaria es la hemorragia intracraneal.⁶ El riesgo es mayor en adultos mayores, con historia de sangrado, y falta de respuesta al tratamiento.⁷ En un pequeño subgrupo de pacientes con trombocitopenia severa, la tasa de mortalidad por sangrado predicho a 5 años es del 2.2% para menores de 40 años de edad y del 47.8% para pacientes mayores a 60 años. Datos retrospectivos y opinión de expertos sugieren que tanto los niños como los adultos con diagnóstico de TIP tienen diferentes hallazgos por laboratorio y características clínicas.⁸ Los niños y jóvenes afectados, son previamente sanos, con un pico de presentación a los 5 años, y típicamente se presentan con un inicio súbito de petequias o púrpura en días o semanas después de un

proceso infeccioso. Niños y niñas son afectados por igual. En más del 70% de los niños, la enfermedad resuelve en menos de 6 meses, independientemente del tratamiento recibido. En contraste, la Trombocitopenia Inmune Primaria en adultos es generalmente crónica, el inicio es frecuentemente insidioso, y aproximadamente por cada 2 mujeres afectadas hay un hombre afectado.⁴

Fisiopatología

Se sospechaba que la Trombocitopenia Inmune Primaria estaba mediada por anticuerpos, desde que la trombocitopenia transitoria ocurría en neonatos nacidos de madres afectadas, esta sospecha se confirmó en la base del desarrollo de trombocitopenia transitoria en receptores sanos después de una transfusión pasiva de plasmas, los cuales incluían fracciones ricas en IgG, de pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria. Las plaquetas al unirse con anticuerpos IgG aceleraban su destrucción, mediado a través de macrófagos tisulares, predominantemente en bazo e hígado. Un incremento compensatorio de la producción de plaquetas ocurría en la mayoría de los pacientes. En otros, la producción de plaquetas es insuficiente, como resultado de una destrucción intramedular mediada por anticuerpos o por inhibición de la megacariocitopoyesis.⁴ El primer antígeno en ser identificado y reconocido en la patogenia de la trombocitopenia Inmune Primaria son los anticuerpos que se unen a las plaquetas generalmente a GPIIb/IIIa.⁴ Con menos frecuencia se ha detectado los epitopos de GPIbIX u otras glicoproteínas plaquetarias.⁹ Es de notar, que los anticuerpos no son detectables en más del 50% de los pacientes con TIP¹⁰, y la remisión en TIP puede ocurrir a pesar de continuar con la presencia de anticuerpos plaquetarios.

El perfil de citocinas en la sangre periférica de los pacientes con TIP es consistente con una respuesta Th1 (proinflamatoria), un patrón que se observa en la mayoría de las enfermedades autoinmunes órgano-específicas.¹¹ Estos resultados fueron apoyados por los estudios de citometría de flujo, que muestran un aumento de la relación Th1/Th2 en pacientes con TIP en comparación con los controles.¹²

Otros estudios han demostrado que los pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria crónica a menudo exhiben la expansión de células T oligoclonales y la presencia de células T citotóxicas contra las plaquetas autólogas.¹³

La aparición de autoanticuerpos antiplaquetarios y células T citotóxicas antiplaquetarias es una consecuencia de una pérdida de la tolerancia inmunológica a antígenos propios. Filio y colaboradores, demostraron que las células T autorreactivas dirigidas contra GPIIb/IIIa están presentes en la sangre periférica de todos los individuos sanos, lo que implica que los mecanismos de tolerancia periférica son cruciales para evitar que las células T autorreactivas se conviertan en células activas. Varias otras anomalías de las células T han surgido de la investigación de la regulación inmune en pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria; entre ellas, las células T reguladoras CD4+ CD25+ tienen una actividad supresora deteriorada en comparación con sujetos sanos.¹⁴ También, los Linfocitos T CD3+ de los pacientes con TIP activa presentan una expresión alterada de los genes asociados con la apoptosis y son significativamente más resistentes a la supresión inducida por la dexametasona en comparación con los linfocitos normales.¹⁵

Las pruebas de inmunoensayo para la detección de anticuerpos tienen una estimación en la sensibilidad del 49 a 66% y una especificidad del 78 al 92% y un valor predictivo positivo del 80 al 83%.¹⁶

Los factores que inician la producción de auto anticuerpos son desconocidos. La mayoría de los pacientes tienen anticuerpos contra varias glicoproteínas de plaquetas de la superficie en el momento que la enfermedad se vuelve clínicamente evidente.⁸

Cuadro Clínico

Las manifestaciones clínicas están relacionadas con la severidad de la trombocitopenia e incluyen episodios de púrpura o hemorragias, las cuales pueden ser potencialmente mortales y requieren tratamiento de emergencia. Puede haber hemorragia mucocutánea, como en las mucosas orales, gastrointestinal o bien hemorragia menstrual intensa. A veces se presenta una hemorragia potencialmente letal, aun en el Sistema Nervioso Central (SNC). La púrpura húmeda (vesículas de sangre en la cavidad oral) y las hemorragias de la retina vaticinan una hemorragia potencialmente fatal.

Diagnóstico

No existe un “gold standard” para la Trombocitopenia Inmune Primaria. El diagnóstico se realiza mediante exclusión. La historia inicial y el examen físico deben ayudarnos a identificar la presencia de sangrado y excluir otras causas de TIP secundaria. Las causas secundarias pueden ser por leucemia, medicamentos (quinina, heparina), lupus eritematoso sistémico, cirrosis, HIV, hepatitis C, síndrome de antifosfolípidos, deficiencia de factor de von Willebrand. Si durante el curso del tratamiento o monitorización se desarrollan características atípicas, por ejemplo anormalidades en la cuenta de leucocitos, linfadenopatía, múltiples citopenias, el diagnóstico de TIP se debe de replantear.

Un aspirado de médula ósea se considera necesario solo en unos pocos grupos seleccionados de pacientes: Personas mayores de 60 años, los que no responden al tratamiento o han recaído tras el tratamiento, o en pacientes que no responden y se han considerado para esplenectomía.

Las pruebas de anticuerpos anti-glicoproteínas específicos pueden confirmar el diagnóstico, pero las pruebas carecen de sensibilidad y rara vez se utilizan de forma rutinaria. Las pruebas para anticuerpos para el síndrome de antifosfolípidos y otros anticuerpos no se utilizan para el diagnóstico, pero pueden ser importantes para excluir patologías asociadas a trombocitopenia.

Tratamiento

Existe la posibilidad de remisión espontánea en algunos pacientes que no han recibido tratamiento, sin embargo es menos común en adultos comparado con los niños. En un estudio, 8 de 87 pacientes con una cuenta $>50\,000$ plaquetas remitieron espontáneamente sin tratamiento.¹⁷ La decisión de tratar se debe de basar de manera individual en la gravedad del sangrado de cada paciente, el riesgo de sangrado (por ejemplo, episodios previos de sangrado, factores de riesgo coexistentes que predispongan al sangrado como Hipertensión Arterial Sistémica y la edad), nivel de actividad (por ejemplo, practicar deportes de contacto), otras comorbilidades como Diabetes Mellitus, efectos secundarios de cada tratamiento y las preferencias de cada paciente.¹⁸⁻¹⁹

Mujeres con Trombocitopenia Inmune Primaria que tienen períodos menstruales prolongados estos pueden interferir con las actividades de su vida diaria o resultar en anemia por deficiencia de hierro, ambos hallazgos pueden influir en tomar la decisión de iniciar tratamiento. Existe limitada evidencia que nos señale el número en el conteo de plaquetas o el rango de edad, para tomar la decisión de iniciar tratamiento en un paciente con TIP. Estudios de cohorte han demostrado que el riesgo de sangrado está incrementado con conteos plaquetarios menores a $20\,000$ o $30\,000/\mu\text{L}$.²⁰

El incremento en la edad se encontró como un factor de riesgo mayor para sangrado. Existen modelos que han predicho que los adultos mayores con conteos de plaquetas menores a $30\,000/\mu\text{L}$, tienen un riesgo elevado de sangrado, por ejemplo hay estudios que ha estimado que los pacientes mayores a 60 años con conteo de plaquetas menores a $30\,000/\mu\text{L}$, tiene un riesgo de sangrado fatal a 5 años del 48% comparado con 2.2% en pacientes menores a 40 años.²¹

No existe evidencia que determine el mínimo de plaquetas o una edad en específico en la cual los pacientes con TIP deban de iniciar tratamiento. Se reconoce que la mayoría de los clínicos utiliza la cifra de menor a $30\,000$ plaquetas/ μL , como el detonador para iniciar tratamiento, y no se ha encontrado evidencia que contraindique esta práctica. El tratamiento no está indicado en pacientes con conteos de plaquetas por arriba de $50\,000$ plaquetas/ μL , excepto en las siguientes situaciones:

- Disfunción plaquetaria u otros defectos en la hemostasia
- Trauma o cirugía
- Comorbilidades que predisponen al sangrado (por ejemplo diálisis)
- Profesión o estilo de vida que expongan al individuo al trauma.²²

La mayoría de los tratamientos disponibles para Trombocitopenia Inmune Primaria fueron principalmente usados para atenuar la destrucción excesiva de plaquetas. Los corticoesteroides (por ejemplo prednisolona) son el tratamiento estándar de primera línea. Estos son baratos y efectivos en aproximadamente dos tercios de los pacientes, ya que presentan respuesta completa al tratamiento.

Prednisolona

La prednisolona se da usualmente a dosis de 0.5-2 mg/kg de 2 a 4 semanas, y si no se documenta respuesta, la terapia deberá ser detenida y se deberán considerar terapias alternativas. Recientes datos indican que la Dexametasona a dosis de 40 mg diarios por 4 días cada 4 semanas de 1 a 4 ciclos, puede presentar respuestas sostenidas,²³ pero algunos pacientes encuentran los efectos adversos intolerables, se han reconocido como efectos adversos a largo plazo los siguientes: infecciones, hipertensión arterial sistémica, glaucoma, síndrome de Cushing, Diabetes Mellitus, osteoporosis, y ocasionalmente desarrollan necrosis avascular de cadera.

En el único estudio que ha comparado un curso corto de tratamiento (IgIV o corticoesteroides intravenosos en los días 1-3 seguido por placebo de los días 4-21) contra un curso largo de tratamiento con (IgIV o corticoesteroides intravenosos en los días 1-3 seguido por corticoesteroides vía oral en los días 4-21), demostró mayor tiempo de respuesta el ciclo corto corticoesteroides en comparación con ciclos largos de corticoesteroides, el cual presentó mayor pérdida de la respuesta. Mazzuconi y colegas²⁴ resumen 2 estudios de cohorte en donde demuestran altas tasas de respuesta con cursos cortos y repetidos de dexametasona, y Cheng²⁵ resumen en un estudio de cohorte la eficacia de las dosis altas de dexametasona. Ambos estudios reportan altas tasas de respuesta sostenida. La investigación de Cheng y colaboradores encontró que del 42% de todos los pacientes tratados que tuvieron una cuenta plaquetaria mayor a 50 000 a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento, no requerían de un nuevo tratamiento durante un periodo de seguimiento de 2 a 5 años.

Inmunoglobulina Intravenosa (IgIV)

La inmunoglobulina Intravenosa es usualmente reservada como tratamiento de rescate para episodios de sangrado agudo y para pacientes quienes son refractarios a esteroides, o requieren de dosis altas de estos agentes para mantener un conteo seguro de plaquetas. Un metaanálisis comparó tratamientos con IVIg (generalmente a dosis de 0.8 a 1 g/kg) y corticoesteroides. El objetivo primario fue analizar quienes lograban un conteo plaquetario mayor a 20 000 plaquetas dentro de las primeras 48 horas. El riesgo relativo (RR) (corticoesteroides vs IgIV) de documentar un conteo plaquetario > 20 000 a las 48 horas fue de 0.74 (95% CI 0.65-0.85), y el número necesario a tratar de pacientes fue de 4.5 (95% CI 3.23-7.69). Los efectos adversos reportados relacionados a la inmunoglobulina Intravenosa son extremadamente raros, dentro de los cuales se destacan Insuficiencia renal y diferentes grados de respuesta alérgica.²⁶

Inmunoglobulina Anti-D

La Inmunoglobulina Anti-D, es una apropiada terapia inicial en pacientes que no son candidatos para recibir corticoesteroides (por ejemplo diabetes insulino dependiente), o quienes tienen un sangrado agudo y requieren de una rápida elevación en la cuenta plaquetaria.

Desde 1996 ha habido tres ensayos clínicos aleatorizados comparando terapia con anti-D y IgIV²⁷⁻²⁹. Estos estudios, usaron diferentes dosis de anti-D, reportando resultados

contradictorios en el beneficio sobre la Inmunoglobulina IV. Los pacientes en el grupo que recibió terapia Anti-D experimentaron una disminución de hemoglobina comparada con los que recibieron Inmunoglobulina IV.

La terapia Anti-D es recomendada solo en pacientes quienes son Rh positivos, quienes tienen una prueba de Antiglobulina Directa Negativa (ADN), y en quienes no se ha realizado la esplenectomía.

Existe una falta de evidencia basada en estudios clínicos sobre la eficacia y seguridad de cualquiera de los tratamientos de segunda línea. En algunos pacientes, con enfermedad crónica, es importante buscar y tratar *H. pylori*.³⁰

Un número de diferentes agentes inmunosupresores han sido usados en Trombocitopenia Inmune Primaria. En general, la evidencia viene, de estudios clínicos controlados, sin aleatorizar. La evidencia de azatioprina y ciclofosfamida cae en esta categoría, pero el consenso para estas drogas es que son unas importantes drogas para tratar pacientes con TIP. Un riesgo incrementado de leucemia, no se ha reportado en pacientes con TIP expuestos a azatioprina, y es particularmente útil si tienen asociado anemia hemolítica. El uso de ciclosporina A tiene un nivel de evidencia B para su uso en pacientes con TIP, micofenolato es una alternativa de tratamiento. Micofenolato produce una respuesta en alrededor de un cuarto de todos los pacientes y es bien tolerado en la mayoría de los pacientes.³¹ Es importante recordar, que la supresión del sistema inmune, puede predisponer a pacientes a presentar una infección, las cuales representan una causa mayor de muerte.³²⁻³³ El uso prolongado de agentes supresores del sistema inmune, particularmente en pacientes en quienes ha fallado la esplenectomía, representa un factor de riesgo elevado para contraer procesos infecciosos.

Si se escoge la terapia Anti-D como tratamiento, se debe tener cuidado porque aumenta el riesgo de hemólisis, lo cual ya se ha reportado con algunos productos.³⁴ Si se escoge IgIV, las guías recomiendan una dosis inicial de 1 g/kg; estas recomendaciones están basadas en los resultados de un pequeño ensayo clínico. Los pacientes que presentan falla a la respuesta a las dosis de 1 g/kg pueden responder a dosis altas como 2 g/kg.³⁵

Rituximab

En 2001, Stasi y colaboradores, reportaron por primera vez en un estudio observacional la eficacia de rituximab en adultos con TIP crónica.³⁶ Otros estudios han confirmado la eficacia de rituximab en paciente con TIP. En 2007 Arnold y colaboradores publicaron un metanálisis combinando algunos de estos estudios incluyendo al menos 5 pacientes tratados. La tasa de respuesta global (plaquetas > 50 000) se documentó cerca del 60%, con una tasa de respuesta completa (plaquetas > 15 000), aproximadamente en el 46%. El estudio de Cooper y colaboradores, en el 2004, mostró que el Rituximab puede ser igual de efectivo tanto en la preesplenectomía como postesplenectomía.

Todos estos estudios usaron rituximab con una dosis convencional de 375 mg/m². Se han reportado efectos adversos no serios en pacientes que reciben Rituximab por TIP. Las reacciones asociadas a las infusiones son infrecuentes. Recientemente, se habla acerca de

una posible inducción para leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección oportunista del cerebro, la cual es fatal en alrededor del 100% de los pacientes.

Esplenectomía

La esplenectomía ha probado ser una efectiva terapia en el manejo de Trombocitopenia Inmune Primaria, con una revisión sistemática de 135 reportes de series de 1996 a 2004 encontrando una Respuesta Completa (CR), definida por una cuenta de plaquetas al menos de 150 000 plaquetas/ μ L y 30 días o más sin tratamiento en alrededor del 60% de los pacientes.³⁷ Sin embargo, el procedimiento no está exento de riesgo, incluye hemorragia intraabdominal, eventos tromboembólicos, e infecciones postesplenectomía. Los riesgos de presentar estas complicaciones en pacientes con TIP primaria es baja, además de poder presentar o documentar una falla a respuesta completa en un tercio de los pacientes. En manos experimentadas, la esplenectomía laparoscópica aparenta tener mejores beneficios y menos complicaciones que la esplenectomía abierta.

Danazol

El danazol es un andrógeno sintético que disminuye la expresión de la porción Fc del macrófago y así disminuye el aclaramiento plasmático del complejo anticuerpo-plaqueta y la producción de anticuerpos, con lo que aumenta la actividad supresora de los linfocitos T CD 8+.

Se han utilizado altas dosis (400-800 mg) con respuestas favorables entre el 20 y el 40 %, aunque con manifestaciones secundarias importantes atribuidas al medicamento.

En un estudio en que se utilizaron dosis muy bajas de danazol (50 mg/día) en 15 pacientes se observó respuesta favorable en 7, mientras que los otros 8 casos no respondieron. Aunque no se observaron manifestaciones secundarias atribuidas al medicamento, la respuesta obtenida no puede considerarse como buena.

En otro estudio realizado en 17 pacientes japoneses con la misma dosis, solo obtuvo respuesta parcial en un paciente luego de la administración de danazol durante 6 meses; 4 pacientes tuvieron que abandonar el esquema por manifestaciones adversas y el resto no respondió.

En una investigación donde se utilizaron dosis intermedias del medicamento (200 mg/día) en 30 pacientes con TIP crónica, se lograron respuestas favorables en el 60 % de los casos, con 23,4 % de respuestas completas y sin efectos adversos secundarios al danazol.

En general, las respuestas se alcanzan de manera lenta, por lo que el tratamiento debe mantenerse de 3 a 6 meses antes de evaluar su efectividad y si esta es favorable se mantiene hasta los 12-18 meses.

Entre los efectos adversos a vigilar se destacan aumento de peso, hirsutismo, mialgias, virilización y amenorrea en mujeres. Los trastornos de la función hepática pueden ser severos e incluyen hepatitis colestásica, neoplasias y peliosis hepática. Además, se ha documentado trombocitopenia aguda causada por el medicamento³⁸

Azatioprina

Fue una de las primeras drogas efectivas en la TIP crónica usada desde finales de la década de los 60 del pasado siglo. El principal mecanismo de acción es la inmunosupresión, específicamente la supresión de la proliferación de linfocitos.

La dosis empleada es de 1-4 mg/kg/día por vía oral, con lo cual pueden observarse respuestas en alrededor del 20 % de los casos, que puede mantenerse durante meses una vez retirada la droga. Sin embargo, otra parte de los pacientes necesitarán de tratamiento mantenido. El comienzo del efecto en el recuento plaquetario puede demorar entre 4 y 8 semanas. Deben esperarse al menos 4 meses antes de declarar al paciente como no respondedor.

Un estudio de 53 casos tratados con 150 mg diarios de azatioprina encontró respuestas favorables en el 64 %, de ellas, 24 (45%) fueron respuestas completas.

En los pacientes con régimen corticoesteroideo se puede ir disminuyendo la dosis del esteroide al tiempo que se introduce la azatioprina y se ha observado efecto sinérgico entre ambas drogas.

Los pacientes pueden presentar leucopenia que generalmente es reversible, efectos teratogénicos y un discreto aumento de enfermedades malignas³⁹

Ciclofosfamida

Constituye un agente alquilante que provoca incremento plaquetario en el 45-80 % de los casos. Se puede utilizar sola o en combinación con otras drogas como vincristina. Actúa desestabilizando la doble cadena de ADN e interfiriendo con los procesos de transcripción y replicación.

Puede emplearse por vía oral o intravenosa en la dosis 1g/m² cada 4 semanas, lo cual se repite generalmente entre 1 y 5 ciclos.

Su uso está limitado a causa de los múltiples efectos adversos atribuidos a esta droga entre los que se encuentran mielosupresión, alopecia, infertilidad, efectos teratogénicos, cistitis hemorrágica e incremento del riesgo de enfermedades malignas.⁴⁰

Existe un acuerdo de manera general sobre el tratamiento de un adulto con diagnóstico reciente con Trombocitopenia Inmune Primaria, existen pocos estudios basados en evidencia sobre el tratamiento en pacientes con recaídas o refractarios. Existe un mal entendimiento de que el paciente debe ser tratado por el estado clínico y no por la cuenta plaquetaria.

Criterios de Respuesta al Tratamiento

El Grupo Internacional de Trabajo (GIT), en el panel de expertos en la Trombocitopenia Inmune Primaria en pacientes adultos y niños, realizó una guía en las definiciones, y criterios de remisión al tratamiento. La Trombocitopenia Inmune Primaria fue definida como una cuenta plaquetaria menor a 100 000 en ausencia de otras causas de desórdenes que se asocian a trombocitopenia. El Grupo Internacional de Trabajo define TIP de reciente diagnóstico (diagnóstico menor a 3 meses), TIP persistente (3 a 12 meses del diagnóstico), o crónica (duración mayor a 12 meses).³ Estas definiciones no aplican a pacientes con TIP de causa secundaria.

El Grupo Internacional de Trabajo (GIT) propuso cambios en las definiciones de respuesta al tratamiento.

Definiciones de respuesta al Tratamiento para Trombocitopenia Inmune Primaria

Respuesta Completa (RC)	Una cuenta plaquetaria >100 000 medida en 2 ocasiones con una diferencia de 7 días entre cada toma, en ausencia de sangrado.
Respuesta (R)	Una cuenta plaquetaria >30 000 o un incremento doble en la cuenta plaquetaria de la cuenta basal, medida en 2 ocasiones con 7 días de diferencia, en ausencia de sangrado.
No Respuesta (NR)	Una cuenta plaquetaria <30 000 o una disminución doble en la cuenta plaquetaria de la cuenta basal, ó la presencia de sangrado. La cuenta plaquetaria puede ser medida en 2 ocasiones con más de 1 día de diferencia.
Pérdida de la Respuesta Completa	Una cuenta plaquetaria < 100 000 medida en 2 ocasiones con más de 1 día de diferencia o la presencia de sangrado.
Pérdida de la Respuesta	Una cuenta plaquetaria <30000 o menos del doble de la cuenta basal, o la presencia de sangrado. La cuenta plaquetaria puede ser medida en 2 ocasiones con más de 1 día de diferencia.

Existen otras definiciones para pacientes con Trombocitopenia Inmune de acuerdo a diversas situaciones clínicas por las que curse el paciente.³

Dependencia a Corticoesteroides	La necesidad de administración repetida de corticoesteroides para mantener una cuenta plaquetaria por arriba de 30 000 plaquetas o cesar el sangrado.
Trombocitopenia Inmune Primaria Severa	Sangrado que se presenta de una magnitud suficiente que requiera tratamiento de inmediato o que requiera de incrementar la dosis en los medicamentos.
Trombocitopenia Inmune Refractaria	Presencia de TIP severa que ocurre después de una esplenectomía.

Experiencia a nivel mundial del curso clínico de trombocitopenia inmune primaria

En un Centro Hospitalario de tercer nivel de Italia se evaluó el curso clínico de 178 pacientes adultos con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria, de los cuales 82 fueron hombres y 96 mujeres. La terapia iniciada al diagnóstico o durante el seguimiento dependió de la cuenta plaquetaria o de los eventos y tipos de sangrado. 66 pacientes de los 178 pacientes iniciaron tratamiento al momento del diagnóstico (37%). La prednisona fue el tratamiento de primera línea en todos los pacientes con una dosis diaria de 0.43 mg/kg. 49 (63.6%) de los 77 pacientes tratados presentaron una respuesta, 14 de estos pacientes (28.6%) sufrió una recaída.⁴¹

En España se estudió el curso clínico de 54 casos de Trombocitopenia Inmune Primaria donde se analizaron 54 pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria tratados con prednisona como tratamiento de primera elección reportando 96.2% de respuesta al tratamiento.⁴²

En un estudio Multicéntrico realizado en latinoamérica donde participaron países como México, Colombia, Chile, Costa Rica, Argentina y Cuba, se analizó la experiencia en el tratamiento de la Trombocitopenia Inmune Primaria, se estudiaron un total de 934 adultos, a 818 pacientes se inició tratamiento con Prednisona, obteniendo una Respuesta Completa en el 32% de los pacientes, de estos el 14% solo obtuvo una respuesta completa por más de 6 meses. Se realizó esplenectomía en 399 pacientes, y 65% obtuvieron una Respuesta Completa, 120 pacientes fueron catalogados como Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica y se comportaron como refractarios a los corticoesteroides y a la esplenectomía, de estos 91 recibieron azatioprina o ciclofosfamida, 21% obtuvieron una Respuesta Completa, y el 55% una respuesta. 19 pacientes recibieron Vincristina y 10 pacientes fueron tratados con Vinblastina ninguno de estos presentó una Respuesta Completa.⁴³

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con base a lo escrito con anterioridad el propósito de este estudio es resolver la siguiente pregunta:

¿Cuál es el curso clínico de los pacientes adultos con Trombocitopenia Inmune Primaria en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM durante el periodo del 2008 al 2012?

VII. OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el curso clínico de los pacientes adultos con Trombocitopenia Inmune Primaria en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM durante el periodo del 2008 al 2012

7.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Identificar expedientes de pacientes con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria.
- Evaluar la respuesta las complicaciones postratamiento de las líneas de tratamiento y su incidencia.
- Evaluar la incidencia de trombocitopenia inmune primaria en pacientes del centro oncológico estatal.
- Evaluar al egreso del paciente la respuesta al tratamiento clasificada como respuesta completa, respuesta, y no respuesta.
- Determinar la Mortalidad de la trombocitopenia inmune primaria en pacientes del centro oncológico estatal.
- Analizar los datos obtenidos por estadística descriptiva en tablas de frecuencias absolutas porcentuales y acumuladas, incidencia y mortalidad.

V. JUSTIFICACIONES

- Existe poca información o estudios en donde se evalúe en pacientes mexicanos el curso clínico en Trombocitopenia Inmune Primaria, en los Hospitales de Tercer Nivel, son ideales para determinar la eficacia de las distintas líneas de tratamiento, evaluar la frecuencia de la enfermedad, los riesgos de sangrado mayor, las complicaciones postratamiento de las diferentes líneas de tratamiento, así como la mortalidad asociada a Trombocitopenia Inmune Primaria.

VI. HIPÓTESIS

“El comportamiento clínico de los pacientes adultos que asistieron durante el período del 2008 al 2012 al Centro Oncológico Estatal ISSEMyM con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria, es similar a la reportada en la literatura”

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal y retrospectivo en el servicio de Hematología del *Centro Oncológico Estatal ISSEMyM* en pacientes que acudieron a consulta externa con el diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria durante el periodo del 2008-2012.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE EXPEDIENTES

- Edad \geq 15 años
- Cualquier género
- Diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria
- Pacientes con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria, *de novo*, que no hayan recibido previamente tratamiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diagnóstico de trombocitopenia inmune secundaria
- Pacientes que tengan asociado otras alteraciones de la coagulación o hemostasia.
- Pacientes menores a 15 años
- Pacientes con el diagnóstico conocido de trombocitopenia inmune primaria, o que ya se encontraban recibiendo tratamiento previamente.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que perdieron seguimiento en la consulta externa de Hematología.

MÉTODOS

Una vez que fué aprobado el protocolo por el *Comité de Ética e Investigación del Centro Oncológico Estatal ISSEMYM Toluca* así como por el *Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la UAEM*, se inició la revisión de los expedientes de pacientes mayores a 15 años, en los que se hizo el diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria dentro del Centro Oncológico Estatal, y se determinó su incidencia con respecto a número de consultas totales.

De acuerdo a la hoja de recolección de datos se evaluó el curso clínico de los pacientes desde el momento del diagnóstico, hasta su egreso y último seguimiento en la consulta externa. Se definió como curso clínico del paciente al tipo de respuesta que presentó a los diferentes esquemas de tratamiento a su egreso y en su último seguimiento por la consulta externa. Los Criterios de Respuesta al tratamiento se definirán de la siguiente manera:

- Respuesta Completa: Una cuenta plaquetaria $>100\ 000$ medida en 2 ocasiones con una diferencia de 7 días entre cada toma, en ausencia de sangrado.

- Respuesta: Una cuenta plaquetaria $>30\ 000$ o un incremento del doble en la cuenta plaquetaria de la cuenta basal, medida en 2 ocasiones con 7 días de diferencia, en ausencia de sangrado.
- No Respuesta: Una cuenta plaquetaria $<30\ 000$ o una disminución del doble en la cuenta plaquetaria de la cuenta basal, ó la presencia de sangrado. La cuenta plaquetaria fué medida en 2 ocasiones con más de 1 día de diferencia.

Posteriormente se determinaron las complicaciones postratamiento asociados para cada tipo de fármaco, el cual se definió como los síntomas indeseables previstos que presentaron los pacientes a un determinado tratamiento. Los efectos adversos a evaluados para cada uno de los siguientes fármacos son los siguientes:

- Corticoesteroides: Infecciones, Hipertensión Arterial Sistémica, Glaucoma, Síndrome de Cushing, Diabetes Mellitus, osteoporosis, y Necrosis Avascular de cadera.
- Inmunoglobulina Intravenosa: Diferentes grados de respuesta alérgica, (Urticaria, rash cutáneo, y datos de Anafilaxia), y Lesión renal aguda.
- Inmunoglobulina Anti-D: Reacciones alérgicas (Urticaria, Anafilaxia) y hemólisis.
- Rituximab: Leucoencefalopatía Multifocal progresiva.
- Azatioprina: Hepatotoxicidad.
- Ciclofosfamida: supresión medular, cistitis hemorrágica, fibrosis en vejiga, alopecia, infertilidad, leucemia mieloide y puede ser teratogénica.
- Danazol: hepatotoxicidad, rash y masculinización.
- Esplenectomía: Si en el transoperatorio se reportó hemorragia intrabdominal y en el postoperatorio eventos tromboembólicos e infecciones.

Se identificó como variable predictora al tipo de tratamiento recibido, y como variables predecibles al tipo de respuesta y efectos adversos que presentó el paciente. Se le asignará un valor numérico 1 si presentó respuesta completa, 2 respuesta parcial y 3 no respuesta, para los efectos adversos se contabilizo su frecuencia directamente.

Variables:

- Edad: Descrito como el número de años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento en que se realizó en estudio.
- Sexo: Referido de acuerdo a las características de los genitales externos, referido como masculino o femenino.
- Fecha de Diagnóstico: Fecha en que se realizo al paciente el diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria, habiéndose descartado las causas secundarias de Trombocitopenia Inmune Primaria.
- Pruebas Iniciales de diagnóstico: Se establecieron como pruebas iniciales (VIH, VHC, ANAS, Anticuerpos Anti Beta Glicoproteína IgG e IgM, Anticuerpos Anticardiolipinas, Prueba de aliento para Helicobacter pylori) las cuales tuvieron que reportarse como negativas para poder establecer como diagnóstico Trombocitopenia Inmune Primaria.

- Tipo de tratamiento: Se clasifica el tratamiento como de primera línea y segunda línea, que recibió el paciente sea médico o quirúrgico, con base a la dosis y tiempo de duración del tratamiento.
 Tratamiento de primera línea: Se definió como el tipo de corticoesteroide recibido (prednisona, dexametasona o metilprednisolona) con el objetivo de mejorar la cuenta plaquetaria.
 Tratamiento de segunda línea: Se definió como el tipo de fármaco recibido (micofenolato, rituximab, danazol, combinaciones) o tratamiento quirúrgico (esplenectomía), después de no haber presentado una respuesta o haber presentado una recaída a la primera línea de tratamiento.
 Tratamiento de tercera línea: Se definió como el tipo de fármaco recibido (micofenolato, danazol, rituximab, trombopoyetina), después de no presentar respuesta o haber presentado recaída a la segunda línea de tratamiento.
- Valoración de la respuesta al tratamiento:
 Respuesta Completa: Una cuenta plaquetaria >100 000 medida en 2 ocasiones con una diferencia de 7 días entre cada toma, en ausencia de sangrado.
 Respuesta: Una cuenta plaquetaria >30 000 o un incremento del doble en la cuenta plaquetaria de la cuenta basal, medida en 2 ocasiones con 7 días de diferencia, en ausencia de sangrado.
 No Respuesta: Una cuenta plaquetaria <30 000 o una disminución del doble en la cuenta plaquetaria de la cuenta basal, ó la presencia de sangrado. La cuenta plaquetaria puede ser medida en 2 ocasiones con más de 1 día de diferencia
- Valoración de la frecuencia de los efectos adversos en escala nominal binomial:
 Corticoesteroides: Infecciones, Hipertensión Arterial Sistémica, Glaucoma, Síndrome de Cushing, Diabetes Mellitus, osteoporosis, y Necrosis Avascular de cadera.
 Inmunoglobulina Intravenosa: Diferentes grados de respuesta alérgica, (Urticaria, rash cutáneo, y datos de Anafilaxia), y Lesión renal aguda.
 Inmunoglobulina Anti-D: Reacciones alérgicas (Urticaria, Anafilaxia) y hemólisis.
 Rituximab: Leucoencefalopatía Multifocal progresiva.
 Azatioprina: Hepatotoxicidad.
 Ciclofosfamida: supresión medular, cistitis hemorrágica, fibrosis en vejiga, alopecia, infertilidad, leucemia mieloide y puede ser teratogénica.
 Danazol: hepatotoxicidad, rash y masculinización.
 Esplenectomía: Si en el transoperatorio se reporto hemorragia intrabdominal y en el postoperatorio eventos tromboembólicos e infecciones.

Análisis estadístico

Se realizó a través de estadística descriptiva con tabla de frecuencias para cada uno de los tratamientos y sus efectos adversos por género y rangos de edad. La respuesta a tratamiento se valoró con estadística no paramétrica a través de la prueba de Anova de independencia de grupos. Se consideró un valor significativo de $p < 0.05$.

Resultados

Durante el período de estudio se analizó una muestra de 149 pacientes diagnosticados con Trombocitopenia, de ellos se excluyeron 57, debido a que presentaban causas secundarias de Trombocitopenia. En total se revisaron 92 expedientes clínicos de pacientes que contaban con el diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria, de los cuales se excluyeron a 22 pacientes que no recibieron tratamiento debido a que no se presentaban criterios para iniciar tratamiento (plaquetas entre 30 000/ μ L y 100 000/ μ L, y sin datos de sangrado).

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR GÉNERO

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	56	80%
Masculino	14	20%
Total	70	100%

Fuente: Expedientes clínicos del Centro Oncológico Estatal

Finalmente, analizamos un total de 70 pacientes, de los cuales 56 fueron mujeres lo que representó un 80% y 14 varones que representaron el 20% de la muestra, teniendo una edad promedio de 44.6 años (rango 16 a 93 años).

GRAFICA 1. DISTRIBUCION DE LA POBLACIÓN POR GÉNERO

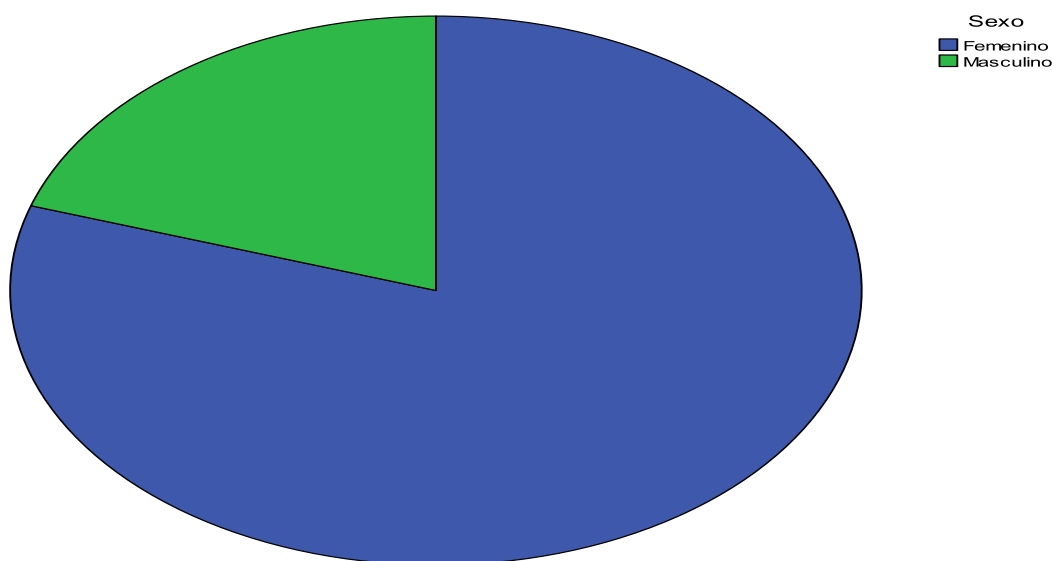


TABLA 2. DISTRIBUCION DE LA POBLACION POR GRUPOS ETARIO

Grupo de edad	Frecuencia	Porcentaje
15-35 años	21	30%
36-55 años	31	44.3%
> 56 años	18	25.7%
Total	70	100%

Fuente: Expedientes Clínicos del Centro Oncológico Estatal

Se dividió a los pacientes por grupo etario, en 3 categorías; de 15 a 35 años, de 36 a 55 años, y más de 56 años. Hubo una mayor distribución de pacientes en el grupo de 35 a 55 años, con una frecuencia de 31 pacientes, que representó el 44.3%, y con menor frecuencia el grupo de mayores de 56 años con 18 pacientes, que representó un 25.7%

GRÁFICA 2. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR GRUPOS ETARIO

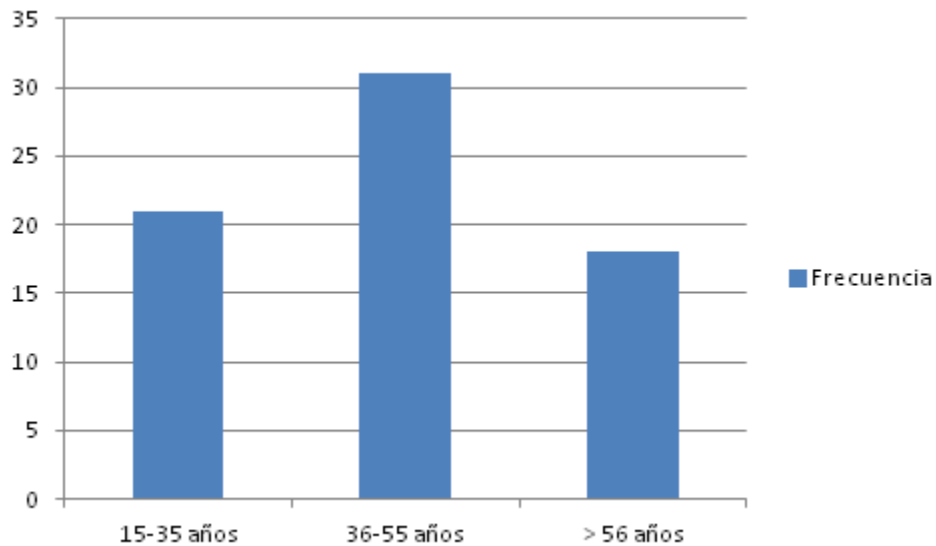


TABLA 3. DISTRIBUCION DE LA POBLACIÓN POR GÉNERO Y GRUPO ETARIO

Grupo de Edad	Sexo		Porcentaje	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
15-35 años	2	19	2.9%	27.1%
36-55 años	8	23	11.4%	32.9%
> 56 años	4	14	5.7%	20%
Total	16	56	20%	80%

Fuente. Expedientes clínicos del Centro Oncológico Estatal

La distribución por género y grupo de edad, demostró que hubo una mayor frecuencia en el género femenino dentro del grupo de 36 a 55 años, que representó el 32.9% del total de los pacientes estudiados, y con menor frecuencia el género masculino con 2 pacientes dentro del grupo de 15 a 35 años, que representó el 2.9% de la población total.

TABLA 4. DISTRIBUCION DE LOS GRADOS DE SANGRADO (SEGÚN LA OMS) EN LA POBLACION

Grado de sangrado	Frecuencia	Porcentaje
Sin sangrado	24	34.2%
Grado 1	30	42.9%
Grado 2	8	11.4%
Grado 3	8	11.4%
Grado 4	0	0%
Total	70	100%

Fuente. Expedientes clínicos del Centro Oncológico Estatal

En la tabla 4, se observa la distribución del grado de sangrado como manifestación inicial de TIP, la mayor proporción de sangrado estuvo representado por un grado de sangrado 1, caracterizado por Petequias y equimosis, con una frecuencia de 30 pacientes, lo que representó en 42.9%, seguido de los pacientes asintomáticos y sangrado grado 2 y 3, y en menor frecuencia el grado de sangrado 4, en donde no se documentaron pacientes.

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LA POBLACIÓN

Características clínicas y de laboratorio de pacientes con TIP	
Sexo (F/M)	4:1 (56/14)
Edad	44.6 (16-93 años)
Peso Kg	70.2 ± 15.9
Leucocitos/μL	7857 ± 4379
Neutrófilos/μL	4900 ± 3610
Linfocitos/μL	1935 ± 946
Hemoglobina g/dL	14.1 ± 2.3
Hematócrito %	41.9 ± 6.27
Plaquetas/μL	16000 ± 2300
Glucosa mg/dL	105 ± 41.26
Anti ANAS positivo	9 (12.8%)
Prueba Aliento positiva	3 (4.2%)

En la tabla 5, se describen las características clínicas y de laboratorio iniciales de la población estudiada. Se observa la mayor proporción del género femenino con una relación 4:1, la edad promedio de 44.6 años. En relación a la biometría hemática, el promedio de leucocitos, neutrófilos, linfocitos hemoglobina y hematócrito, el promedio se encontró de parámetros normales. En relación a las plaquetas el promedio de la cuenta plaquetaria fue de 16 000 plaquetas, con un rango de 1 000 plaquetas a 39 000 plaquetas. Los 9 pacientes con anticuerpos Anti ANAS positivos, fueron valorados por el servicio de reumatología, a los cuales se les descartó alguna enfermedad reumatológica, como lupus eritematoso sistémico. Finalmente los 3 pacientes con prueba de aliento positiva, presentaron en algún momento alguna recaída, tras lo cual recibieron tratamiento de erradicación para H pylori, tras lo cual mejoró su cifra plaquetaria.

En la Tabla 6. Se muestra la relación entre el tipo de respuesta presentado en la primera línea de tratamiento, y las diferentes variables clínicas que presentaban los pacientes, evaluando como significativo un valor de P (<0.05) calculado por ANOVA, documentado solo como variables estadísticamente significativas los niveles de Hemoglobina, Linfocitos y Glucosa, para presentar cierto tipo de respuesta.

TABLA 6. RELACION ENTRE LAS VARIABLES Y EL TIPO DE RESPUESTA PRESENTADO EN LA PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO

Tipo de Respuesta en la primera línea de tratamiento				
Variable	No respuesta	Respuesta completa	Respuesta parcial	P
Leucocitos/ μ L	9060 \pm 3589	7039 \pm 3383	9733 \pm 6995	0.088
Neutrófilos/ μ L	5134 \pm 2974	4322 \pm 2849	6765 \pm 5660	0.094
Linfocitos/ μ L	2768 \pm 1085	1838 \pm 858	1571 \pm 767	0.003
Plaquetas/ μ L	15 \pm 8.2	17 \pm 11	18 \pm 9	0.729
Hemoglobina g/dL	14 \pm 2.2	14.5 \pm 1.9	12.5 \pm 2.9	0.021
Hematócrito/%	41.7 \pm 5.8	42.2 \pm 5.5	38.4 \pm 8.3	0.159
AST UI/L	29.6 \pm 13.2	28.7 \pm 20.6	25.5 \pm 14.3	0.831
ALT UI/L	41.6 \pm 38.4	35.5 \pm 24.5	34.1 \pm 28.9	0.774
Glucosa mg/dL	108 \pm 38	107 \pm 57	143 \pm 119	0.045
Peso kg	70 \pm 15.7	69 \pm 10.8	77 \pm 27.4	0.28
Sexo (M/F)	15.7%	65.7%	18.5%	0.873

*Valor significativo de P (<0.05)

TABLA 7. DISTRIBUCION DEL TRATAMIENTO RECIBIDO COMO PRIMERA LINEA

Tratamiento de Primera Línea			
		Frecuencia	Porcentaje
Glucocorticoide	Prednisona	48	68.6%
	Metilprednisolona	11	15.7%
	Dexametasona	10	14.3%
Inmunoglobulina		1	1.4%
Total		70	100%

Fuente. Expedientes clínicos del Centro Oncológico Estata

De los 70 pacientes analizados, como se observa en la tabla 7, el principal tratamiento recibido de primera línea fue el grupo de los glucocorticoides; con la siguiente distribución, 48 pacientes recibieron prednisona (68.6%), 11 pacientes metilprednisolona (15.7%), 10 pacientes dexametasona (14.3%), y solo un paciente recibió Inmunoglobulina que representó el (1.4%), debido a que presentó un grado moderado de sangrado, documentado como sangrado de tubo digestivo alto.

TABLA 8. TIPO DE RESPUESTA EN RELACION AL TRATAMIENTO RECIBIDO DURANTE LA PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO

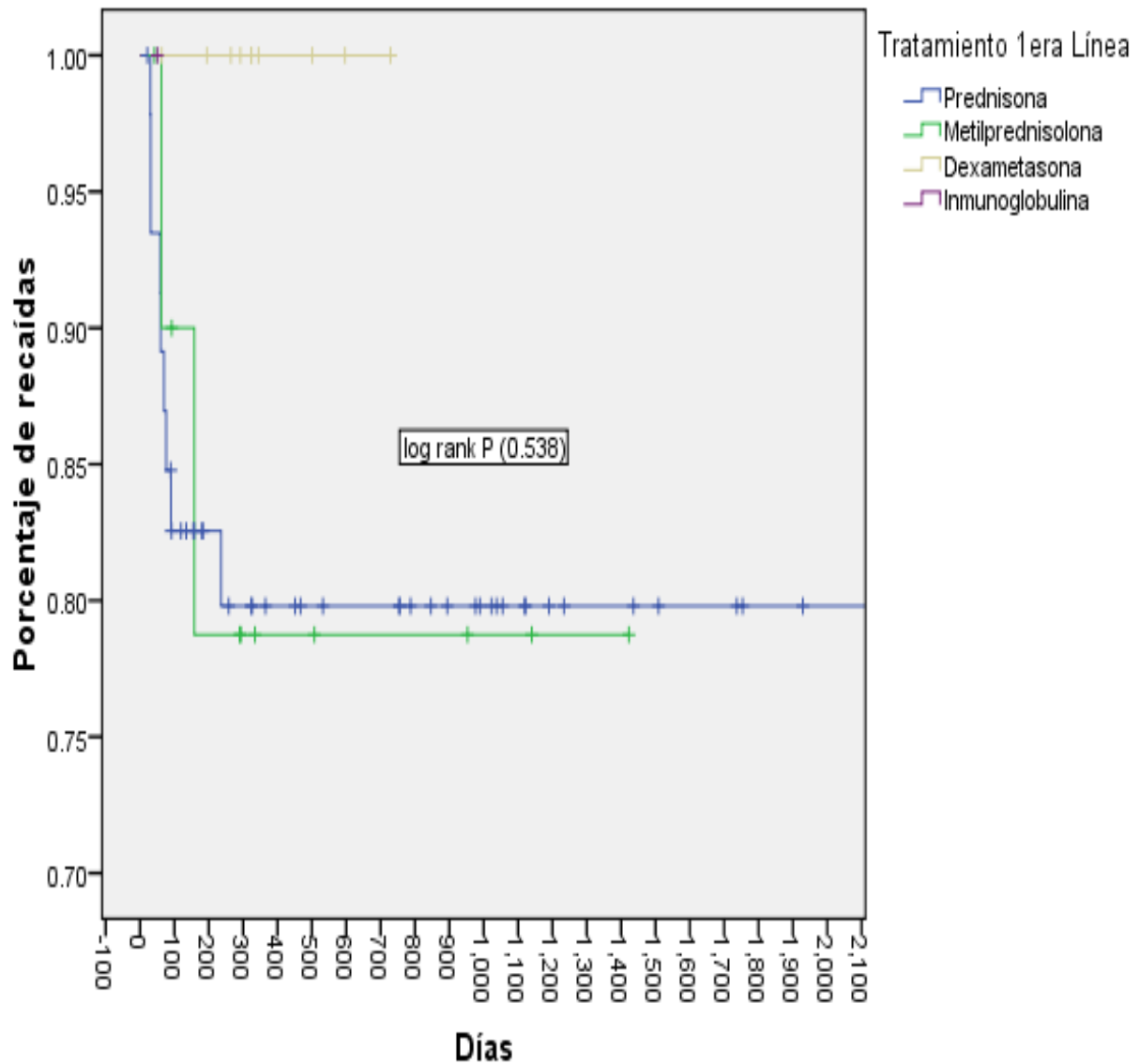
Tipo de Respuesta en la primera línea de tratamiento				Total
	Respuesta Completa	Respuesta Parcial	No Respuesta	
Prednisona	30 (42.8%)	9 (12.8%)	9 (12.8%)	48
Metilprednisolona	7 (10%)	2 (2.8%)	2 (2.8%)	11
Dexametasona	8 (11.4%)	2 (2.8%)	0 (0%)	10
Inmunoglobulina	1 (1.4%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Total	46	13	11	70

Fuente. Expedientes Clínicos del Centro Oncológico Estatal

En la tabla 8, se observa la relación entre el tipo de respuesta que presentaron los pacientes, y el tratamiento recibido, el principal glucocorticoide administrado fue la prednisona con un total de 48 pacientes de los cuales 30 pacientes presentaron una respuesta completa. Solo 11 pacientes recibieron metilprednisolona de los cuales 7 presentaron completa, y finalmente 10 pacientes recibieron dexametasona, presentando 8 pacientes respuesta completa. El único paciente que recibió Inmunoglobulina en la primera línea de tratamiento, presentó Respuesta Completa. Del total de los 69 pacientes que recibieron Corticoesteroide 46 obtuvieron Respuesta Completa, lo que representó el 66.7%, 13 pacientes presentaron Respuesta Parcial, que representó el 18.8%, y solo 10 pacientes presentaron No Respuesta, que representó el 14.5%.

De los 10 pacientes que recibieron Dexametasona el 80% alcanzó Respuesta Completa, frente a la prednisona y metilprednisolona, donde alcanzaron Respuestas completas en el 62% y 63.6%, respectivamente, con una **P de (0.358)**.

Gráfica 4. Supervivencia Libre de Enfermedad en la 1era Línea de tratamiento



La gráfica 4, muestra la sobrevida libre de enfermedad, en donde se grafican los eventos de recaída mediante una gráfica de Kaplan meier, asociada a los diferentes tratamientos en la primera línea. Se observa que en relación a dexametasona, solo se presentaron 3 recaídas, sin embargo fue el tratamiento con menor número de pacientes (10). En relación a prednisona hubo 20 pacientes que presentaron recaída y 6 con metilprednisolona. Se obtuvo una **P de (0.538)**.

El promedio de días de Sobrevida Libre de Enfermedad fue de 243.1 días, con un tiempo mínimo de 21 días, y un tiempo máximo de 1737 días, para los pacientes que presentaron recaída a la primera línea de tratamiento.

TABLA 9. TIPO DE RESPUESTA EN RELACION AL TRATAMIENTO RECIBIDO DURANTE LA SEGUNDA LINEA DE TRATAMIENTO

Tratamiento de 2nda Línea	Tipo de Respuesta			Total
	Respuesta Completa	Respuesta	No Respuesta	
Esplenectomía	12 (37.5%)	1 (3.1%)	3 (9.3%)	16
Danazol	3 (9.3%)	2 (6.25%)	2 (6.25%)	7
Rituximab	2 (6.25%)	0 (0%)	2 (6.25%)	4
Micofenolato	1 (3.1%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	3
Combinaciones	1 (3.1%)	0 (0%)	1 (3.1%)	2
Total	19	4	9	32

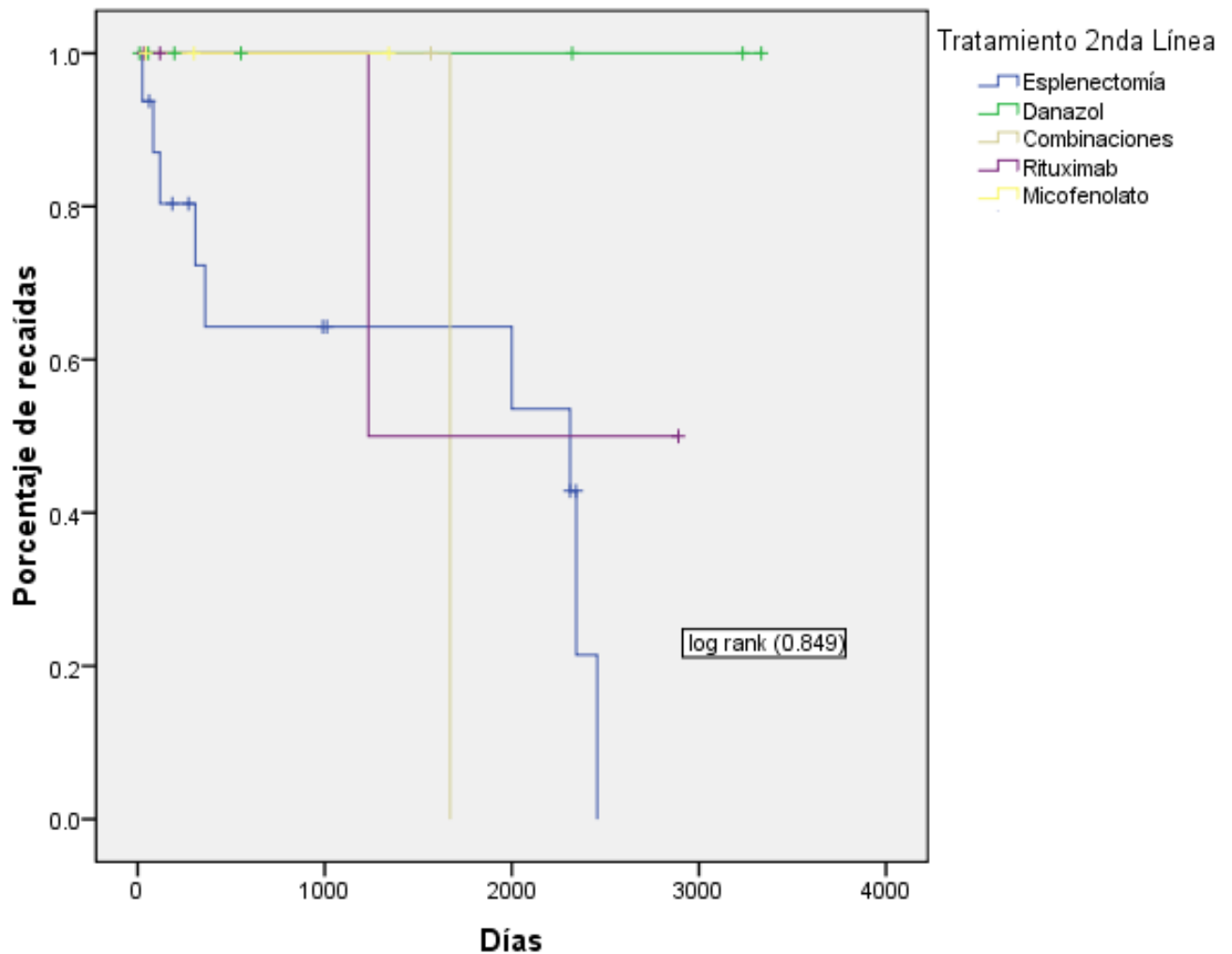
Fuente. Expedientes Clínicos del Centro Oncológico Estatal

En la tabla 9, se observa la relación entre el tipo de respuesta presentado y el tratamiento recibido como segunda línea de tratamiento. El tratamiento más común recibido de segunda línea, fue la esplenectomía, con un total de 16 pacientes; posteriormente el Danazol, con 7 pacientes, Rituximab con 4 pacientes, y finalmente 3 pacientes recibieron Micofenolato, con un 9.4%; y 2 pacientes un tratamiento combinado (Prednisona + Micofenolato, y Prednisona + Inmunoglobulina).

En relación al tipo de respuesta, que presentaron los pacientes en la segunda línea de tratamiento, 19 pacientes presentaron Respuesta Completa, que representó el 59.4%; 4 pacientes presentaron Respuesta, con un 12.5%; y 9 pacientes no presentaron respuesta, que representó el 28.1%.

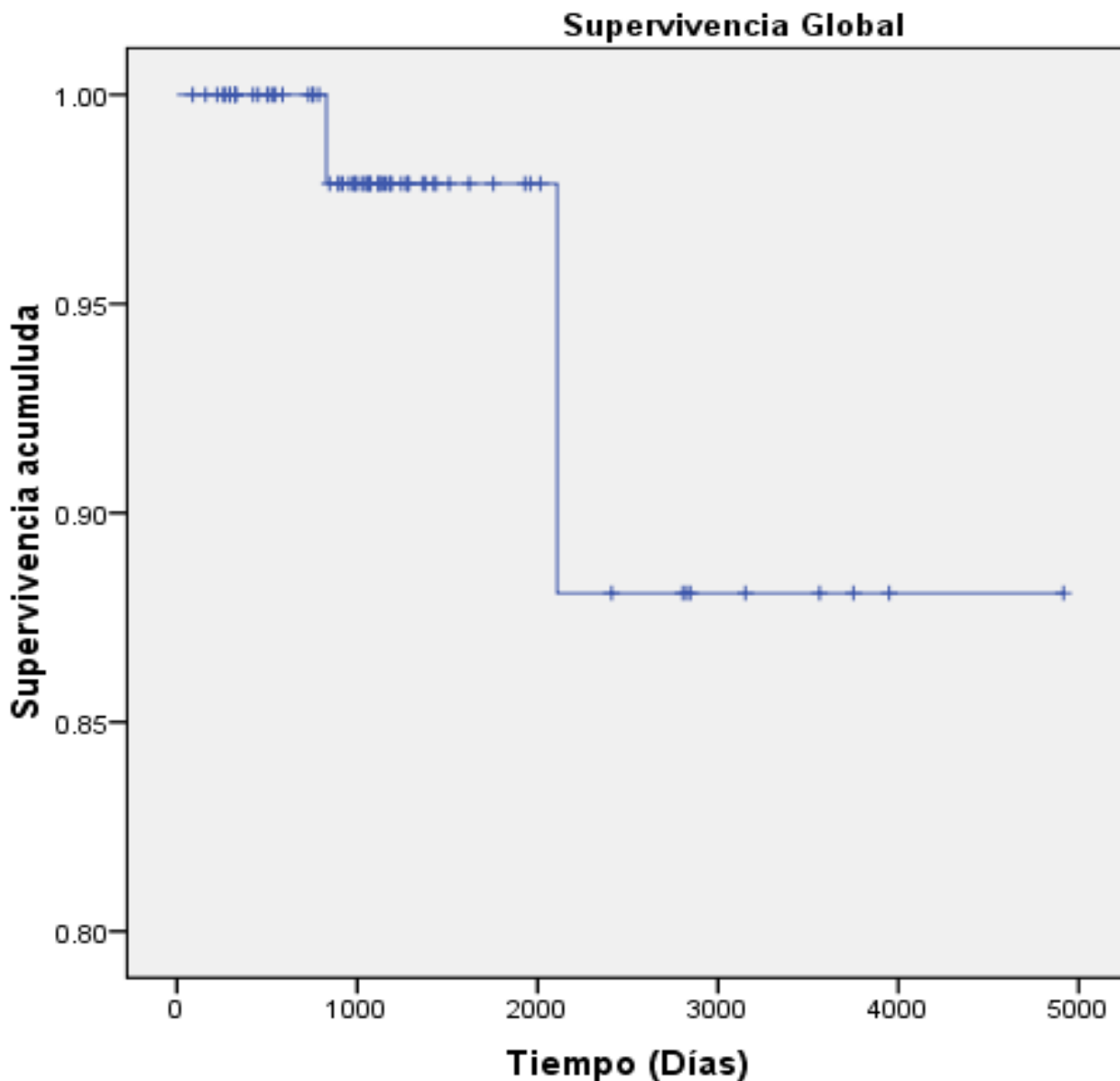
Evaluando la eficacia de la segunda línea de tratamiento, respecto a la Respuesta Completa que presentaron los pacientes, el 75% de los 16 pacientes a los que se les hizo esplenectomía presentó Respuesta Completa, comparado contra el 42.8%, 50%, 33.3%, que recibieron Danazol, Rituximab y Micofenolato respectivamente, con una **P de (0.569)**.

Gráfica 5. Supervivencia Libre de Enfermedad a la 2da Línea de tratamiento



En la gráfica 5, se observa la Sobrevida Libre de Enfermedad, representada mediante una gráfica de Kaplan Meier, para cuantificar el número de recaídas para cada tipo de tratamiento recibido. Para esplenectomía se documentaron 8 recaídas de 16 pacientes, que fueron sometidos a esplenectomía, seguido de 4 recaídas con danazol, 2 con rituximab y 2 pacientes que recibieron micofenolato. Se obtuvo una **P de (0.849)**.

El promedio de sobrevida libre de enfermedad en la segunda línea de tratamiento fue de 197 días, con tiempo mínimo de 9 días, y un tiempo máximo de 732 días. El paciente que tuvo recaída a los 9 días, se encontraba con danazol, y el paciente que tuvo recaída a los 732 días, se encontraba con micofenolato y corticoesteroides.



Gráfica 6. Supervivencia Global a 5 años

Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global a través del tiempo en días, para los pacientes con trombocitopenia inmune primaria sometidos a tratamiento en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM en el período del 2008 al 2012.

Al último censo de los datos había 68 pacientes en remisión de los cuales, 51 pacientes se encontraron en respuesta completa, y 17 pacientes en respuesta parcial, y finalmente 2 pacientes durante su seguimiento se encontraban en recaída.

Esto se muestra en la curva de sobrevivencia de la gráfica número 6 en donde se observa que un seguimiento final a 5 años, persistían 2 pacientes en recaída.

TABLA 10. TIPO DE RESPUESTA EN RELACION AL TRATAMIENTO RECIBIDO DURANTE LA TERCERA LINEA DE TRATAMIENTO

Tipo de Respuesta				
Tratamiento de 3era Línea	Respuesta Completa	Respuesta Parcial	No Respuesta	Total
Rituximab	3 (16.6%)	1 (5.5%)	1 (5.5%)	5
Esplenectomía	3 (16.6%)	1 (5.5%)	1 (5.5%)	4
Micofenolato	3 (16.6%)	0 (0%)	1 (5.5%)	4
Azatioprina	1 (5.5%)	0 (0%)	1 (5.5%)	2
Danazol	1 (5.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Ciclosporina	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.5%)	1
Corticoesteroides	0 (0%)	1 (5.5%)	0 (0%)	1
Total	11	3	5	18

Fuente. Expedientes Clínicos del Centro Oncológico Estatal

En la tabla 10, se observa la relación entre la tercera línea de tratamiento recibida, y el tipo de respuesta presentado, un total de 18 pacientes recibieron una tercera línea de tratamiento; el tratamiento más frecuente empleado fue Rituximab con un total de 5 pacientes, seguido en forma decreciente por, Esplenectomía 4 pacientes, Micofenolato 4 pacientes, Azatioprina 2 pacientes, Danazol 1 paciente y Ciclosporina con 1 paciente.

Al final de la tercera línea de tratamiento, un total de 65 pacientes alcanzó una respuesta completa, o respuesta parcial, y solo 5 pacientes, se quedaron sin presentar respuesta, de los cuales 2 pacientes, mostraron irregularidad en las administración de los fármacos, 1 paciente recibió una 4to línea de tratamiento con análogos de la trombopoyetina, presentando respuesta completa, y los otros 2 pacientes presentaron pruebas de aliento positivas para H. pylori, para lo cual se dio tratamiento de erradicación, tras lo cual, mejoró su cuenta de plaquetas.

TABLA 11. PORCENTAJE DE RECAÍDAS EN LAS DIFERENTES LÍNEAS DE TRATAMIENTO

Porcentaje de recaídas en cada Línea de tratamiento				
	1era Línea	2da Línea	3era Línea	Total
Porcentaje de recaídas	32 (45.7%)	18 (56.2%)	5 (45.4%)	55

Fuente. Expedientes Clínicos del Centro Oncológico Estatal

En la Tabla 11, se describe el porcentaje de recaídas presentado, en base al número de pacientes tratados para cada línea de tratamiento.

TABLA 12. TABLA DE FRECUENCIA DE COMPLICACIONES POSTRATAMIENTO

Frecuencia de complicaciones postratamiento			
Efecto Adverso	Frecuencia	Tipo de Tratamiento recibido	Porcentaje
Diabetes Mellitus	5	Corticoesteroide	31.25%
Síndrome de Cushing	3	Corticoesteroide	18.75%
Infecciones	3	Esplenectomía	18.75%
Reacciones alérgicas	2	Rituximab	12.50%
Hipertensión Arterial	1	Corticoesteroide	6.25%
Trombosis	1	Esplenectomía	6.25%
Total	16		100%

La tabla 12 representa las complicaciones que se presentaron durante el postratamiento, el grupo de los corticoesteroides, presentó Diabetes Mellitus en 5 pacientes, síndrome de Cushing en 3 pacientes, hipertensión arterial sistémica con 1 paciente; esplenectomía, presentando 3 pacientes con infecciones sistémicas durante los primeros 7 días postesplenectomía, y un evento de trombosis en el postquirúrgico, teniendo una presentación de tromboembolia pulmonar, y finalmente Rituximab 2 pacientes, los cuales presentaron reacciones alérgicas menores. Dichas complicaciones, no tuvieron impacto sobre la mortalidad. Respecto al resto de los medicamentos empleados como tratamiento, no se documentaron efectos adversos asociados.

Sobre la mortalidad, sólo se documentó 1 defunción durante el seguimiento de los 70 pacientes, el cual se presentó en 1 de los pacientes, no respondedores; geriátrico, con mala red de apoyo familiar, y falta de apego al tratamiento farmacológico, el cual presentó hemorragia cerebral.



Gráfica 3. Frecuencia de complicaciones postratamiento

DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue evaluar la respuesta y los efectos adversos al tratamiento de pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria. En nuestro estudio la frecuencia de trombocitopenia inmune primaria fue de 0.61, la cual es similar a la reportada en la literatura, la cual varía de 0.7 a 0.85, según los estudios de Terrel.⁴

Durante el periodo de estudio se analizó un total de 70 pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria, con una predominio en el sexo femenino, con una relación 4:1 (Femenino/Masculino), lo cual concuerda con la mayor incidencia en el género femenino, reportada a nivel mundial, en base a los estudios de Marieke, realizados en Inglaterra en el 2009.⁵ A nivel internacional, se reportan 2 picos de presentación, a los 18 años y en adultos mayores de 65 años, los cuales no evidenciamos en nuestro estudio ya que encontramos una mayor incidencia de presentación en el grupo de 36 a 55 años.

Dentro de las características de presentación clínica, de los 70 pacientes evaluados, 30 pacientes se presentaron con datos de sangrado grado I, documentado como petequias y equimosis, seguido de los pacientes sin evidencia de sangrado con 24 pacientes, posteriormente 8 pacientes con datos de sangrado II, con una amplia variedad de presentaciones, desde gingivorragia, sangrado transvaginal, sangrado de tubo digestivo y hematuria, y 8 pacientes con sangrado grado III; finalmente no hubo pacientes que se hayan presentado con un grado de sangrado grado IV, lo cual está en congruencia con lo reportado a nivel mundial, ya que las presentaciones iniciales de hemorragia cerebral fatales, no se asocian a trombocitopenia inmune primaria.

Al evaluar la primera línea de tratamiento recibido, 69 de los pacientes recibieron como tratamiento de primera línea corticoesteroides, lo cual concuerda con lo establecido en las últimas guías para el manejo de la trombocitopenia inmune primaria. Existen 3 tipos de corticoesteroides, empleados con el propósito de inducir una respuesta completa; prednisona, metilprednisolona y dexametasona. En los últimos estudios a nivel mundial, se ha encontrado que la dexametasona, tiene mayor eficacia en inducir una respuesta completa comparativamente con los otros tipos de corticoesteroides. En nuestro estudio, se estableció la siguiente frecuencia de administración de corticoesteroides, con mayor número de pacientes, prednisona, seguido de metilprednisolona y finalmente dexametasona. En conjunto los corticoesteroides lograron como tratamiento de primera línea inducir en 45 pacientes una respuesta completa, que representó >66%, y en 13 pacientes una respuesta parcial, que representó el 18.8%, y finalmente solo el 14.5% de nuestra población no respondió al tratamiento de primera línea. Por lo que el 85.5% de nuestra población presentó un tipo de respuesta, ya sea parcial o completa, implicando una cuenta de plaquetas segura para evitar datos de sangrado.

Evaluando de forma individual a los corticoesteroides, la dexametasona mostró un mayor porcentaje de respuesta completa, con un 80%, en comparación con la prednisona y la metilprednisolona, donde se documentó un 62 y 63%, respectivamente de porcentaje de respuesta completa, con una P de (0.358), mostrando resultados no significativos, debido a que la muestra analizada es pequeña; aunque estos pacientes no han presentado recaídas, lo

cual es similar a lo reportado por el estudio de Cheng y colaboradores, en donde obtuvieron tasas de respuesta superiores al 80%, con duración de la remisión mayor a 6 meses.²⁵

A nivel internacional, en Italia se evaluó el curso clínico de 178 pacientes adultos con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria, de los cuales 82 fueron hombres y 96 mujeres. La prednisona fue el tratamiento de primera línea en todos los pacientes con una dosis diaria de 0.43 mg/kg, 49 (63.6%) de los 77 pacientes tratados presentaron una respuesta completa, de igual forma en nuestro estudio el tratamiento de primera línea fueron los corticoesteroides, el 62% presentó respuesta completa, lo cual concuerda con los resultados obtenidos en este estudio de Italia.⁴¹

Al analizar la sobrevida libre de enfermedad durante la primera línea de tratamiento, se observó que el promedio de días recaída para los corticoesteroides fue de 243.1 días, con un tiempo mínimo de 21 días, y un tiempo máximo de 1737 días, y el porcentaje de pacientes sin recaer fue del 53.6%. Al analizar de forma individual a los esteroides, el número de recaídas en relación al número de pacientes tratados fue menor para los pacientes que recibieron dexametasona (30%), en relación a prednisona (45.8%) y metilprednisolona (54.4%), obteniendo mejores resultados que el estudio de Cheng, ya que en su estudio, presentó hasta un 50% de recaídas con dexametasona dentro de los primeros 6 meses. No se encontró diferencia significativa (P 0.538), entre el porcentaje de recaídas para cada tipo de fármaco debido al tamaño pequeño de la muestra.²⁵

Se analizaron las variables iniciales tanto clínicas como bioquímicas, y se determinó si había asociación estadísticamente significativa con el tipo de respuesta que presentaron las variables, encontrando solo como significativos los valores de Linfocitos, Hemoglobina y Glucosa. Existen pacientes con trombocitopenia inmune primaria, que por mecanismos inmunológicos pueden afectarse otras series de la médula ósea, lo cual nos hablaría del grado de daño inmunitario a nivel de la médula ósea, por lo que pacientes con niveles de hemoglobina y linfocitos normales, tienen mayor índice de respuestas completas, que los que presentan alteraciones en estas 2 series. Respecto a la glucosa, se encontró que pacientes con niveles altos de glucosa, asociados ya a la comorbilidad de Diabetes Mellitus preexistente, presentan más tasas de respuesta completa, que los que tienen glucosas normales; por lo tanto la glucosa tuvo impacto negativo en la respuesta, seguramente porque estos pacientes reciben dosis subóptimas por el peso y por las glicemias que presentaron.

Al analizar la segunda línea de tratamiento, en concordancia con las guías para el manejo de TIP el tratamiento principal fue la esplenectomía con 16 pacientes, seguido de Danazol, Rituximab, Micofenolato, y finalmente las combinaciones de 2 tratamientos en 2 pacientes. Evaluando la eficacia en la inducción de tasas de respuesta completa, los tratamientos de segunda línea lograron que del total de los 32 pacientes, 19 pacientes presentaron respuesta completa (59.3%), logrando una tasa mayor al 50%; no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes tipos de tratamiento de la segunda línea y el tipo de respuesta presentado, se obtuvo una P (0.569).

Respecto a la esplenectomía se realizó a un total de 20 pacientes, entre la segunda y tercera líneas de tratamiento, 15 de los 20 pacientes obtuvieron una Respuesta Completa, lo que

equivale al 75%, mostrando incluso superioridad en el porcentaje de conversión a respuesta completa, que el estudio de Latinoamérica, en donde participó México, en el cual se realizó esplenectomía a 399 pacientes, de los cuales el 65% presentó una respuesta completa, sin embargo no se pueden comparar debido a la diferencias de tamaño entre ambas muestras.⁴³

Al analizar la sobrevida libre de enfermedad en la segunda línea de tratamiento, se obtuvo un promedio de 197 días, con tiempo mínimo de 9 días, y un tiempo máximo de 732 días. No se encontró diferencia significativa (P 0.849), entre el número de recaídas que se presentaron entre cada diferente tratamiento recibido. Pese a que la esplenectomía fue el mejor tratamiento en presentar tasas de respuesta completa, la mitad de los pacientes presentaron recaída durante su seguimiento (50%); para el resto de los tratamientos, el porcentaje de recaídas fue el siguiente; danazol (57.1%), rituximab del (50%), micofenolato del (66.6%), y las combinaciones del (100%). Al analizar los pacientes que presentaron recaída en el grupo de los esplenectomizados, se volvieron a realizar pruebas inmunológicas, y a 3 pacientes se les realizó el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, posterior a lo cual se inició el tratamiento específico.

Por último, se realizó una tercera línea de tratamiento a 19 pacientes, de los cuales se encontró la siguiente distribución, 5 pacientes con Rituximab, 4 pacientes se les practicó esplenectomía, 4 pacientes con micofenolato, 3 pacientes con azatioprina y danazol, ciclosporina y corticoesteroides con un paciente respectivamente, tampoco se encontró diferencia significativa entre la tasa de respuesta y los diferentes tipos de tratamiento recibidos durante la tercera línea de tratamiento, se obtuvo una P (0.577).

Al último censo de los datos había 68 pacientes en remisión de los cuales, 51 pacientes se encontraban en respuesta completa, y 17 pacientes en respuesta parcial, y finalmente 2 pacientes durante su seguimiento se encontraban en recaída.

Las complicaciones postratamiento se evaluaron en tablas de frecuencia, se contabilizaron un total de 16 complicaciones postratamiento, asociados a las diferentes líneas de tratamiento, de los cuales el más común fue Diabetes Mellitus tipo 2 en 5 pacientes (31.25%), Síndrome de Cushing en 3 pacientes (18.75%), los cuales se asociaron al tratamiento con corticoesteroides; Infecciones sistémicas en 3 pacientes (18.75%), y Tromboembolia Pulmonar en 1 paciente (6.25%), asociados a la esplenectomía, reacciones alérgicas en 2 pacientes, asociadas al uso de Rituximab (12.5%); y finalmente 1 paciente con hipertensión arterial sistémica; asociado al uso de corticoesteroides.

Las complicaciones post tratamiento que encontramos en nuestro estudio, son las que describieron Cheng²⁵ y Gudbrandsdotfir⁴³ en sus diferentes investigaciones; se obtuvo una misma frecuencia de presentación. Por ejemplo al evaluar el principal tratamiento recibido que fueron los glucocorticoides, la tasa de complicaciones postratamiento fue baja comparada al número de pacientes tratados. En este estudio no se presentaron muertes relacionadas a los diferentes tipos de tratamiento recibidos, por lo que el tratamiento con los diferentes medicamentos, mostró adecuada seguridad en cuanto a su uso.

La mortalidad encontrada en nuestro centro hospitalario fue de 1 paciente (1.4%), la cual es similar a la publicada por Marieke en Inglaterra en el 2005, en su estudio se reportó una mortalidad del 1.6%.⁵

Limitaciones del estudio. La principal limitante en cuanto al diseño del estudio es su carácter descriptivo y retrospectivo por lo que la información establecida en los expedientes clínicos de los pacientes puede ser sometida a discusión. Finalmente el tamaño de la muestra es pequeño con respecto a lo observado en otros estudios.

CONCLUSIONES

El tratamiento de elección de primera línea en el diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria, siguen siendo los glucocorticoides, de los cuales el principalmente indicado fue la prednisona seguido de, metilprednisolona y dexametasona, se relacionaron con tasas de eficacia altas, mayores al 60% en inducción de respuesta completa, duraderas, y con pocas complicaciones post tratamiento.

Al evaluar de forma individual a los glucocorticoides la dexametasona mostró más porcentaje de respuesta completa, con un 80%, en comparación con la prednisona y la metilprednisolona, donde se documentó un 62 y 63%, respectivamente de porcentaje de respuesta completa, con una P de (0.358).

La esplenectomía resultó ser el tratamiento de elección en la segunda línea de tratamiento, en congruencia con lo reportado a nivel internacional, con una eficacia superior al 75%, en lograr respuesta completa, con solo tres eventos de complicación post tratamiento.

Al final de las 3 líneas de tratamiento el 92.8%, alcanzó una respuesta completa, el restante mostró transgresión farmacológica, y otros 2 pacientes presentaron como comorbilidad asociada infección crónica por *H. pylori*, por lo que en pacientes que presentan falta de respuesta, se deberá de buscar de forma intencionada, infección por *H. pylori*.

En base al presente trabajo, creemos que el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM, deberá seguir empleando el tratamiento a base de esteroides como el de elección ya que presentan adecuada eficacia y una baja incidencia de complicaciones post tratamiento, teniendo en cuenta que, durante el seguimiento, tendremos que estar al pendiente de dichas complicaciones postratamiento, en especial la Diabetes Mellitus; y como tratamiento de segunda elección la esplenectomía, ya que entre las dos líneas de tratamiento se alcanzarán tasas mayores al 80% de respuesta completa, sin la necesidad de recurrir a tratamientos crónicos, y costosos para el instituto.

El manejo de la trombocitopenia inmune primaria en adultos no ha cambiado en los últimos 10 años, siendo la primera línea los corticosteroides, sin embargo se han introducido nuevos tratamientos como uso de rituximab. El manejo de la trombocitopenia inmune primaria en adultos, ha cambiado dramáticamente en los últimos 10 años. Los nuevos regímenes de corticoesteroides como tratamiento de primera línea han sido introducidos, y empiezan a evaluarse en ensayos clínicos aleatorizados. Algunos pacientes que no tenían remisiones durables, con los regímenes de corticoesteroides habituales, generalmente terminaban requiriendo de un tratamiento de segunda línea. Para estos pacientes, el rituximab ha ido incrementando su uso, y nuevos agonistas de los receptores de la trombopoyetina se han desarrollado. Sin embargo la esplenectomía, fue el primer tratamiento y el tratamiento más efectivo para la trombocitopenia inmune primaria, induciendo remisiones completas duraderas en el 66% de los pacientes, por lo que se sigue considerando el tratamiento de elección como terapia de segunda línea. Para pacientes que continúan presentando trombocitopenia sintomática, a pesar de múltiples tratamientos, incluidos la esplenectomía y el rituximab, los agonistas de los receptores de la

trombopoyetina, parecen ser un tratamiento eficaz y seguro para mantener la cuenta de plaquetas en rangos seguros.

Los resultados del presente estudio son congruentes con los estudios encontrados en la bibliografía y demuestran que las diferentes líneas de tratamiento de los pacientes con trombocitopenia inmune primaria del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM son seguras y eficaces. Sin embargo, estudios prospectivos, doble ciego, aleatorizados, controlados, son necesarios para establecer recomendaciones con peso estadístico significativo.

IX. Organización de la investigación

5.1 Programa de trabajo

Programa de trabajo	Julio-Agosto 2013	Septiembre- Noviembre 2013	Noviembre- Diciembre 2013	Enero 2014	Febrero 2014
Investigación bibliográfica	X				
Desarrollo del protocolo	X	X			
Recolección de la información			X		
Análisis				X	
Reporte técnico final					X

X. INVESTIGADORES

Dr. Alberto E. Hardy Pérez
Tutor Responsable

Dra. Ruth Gutiérrez Serdán
Tutor Responsable

Dr. Leopoldo Abraham Lugo Alférez
Residente de Medicina Interna

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Bromberg ME, Immune thrombocytopenic purpura-the changing therapeutic landscape. *N Engl Med.* 2006; 355(16):1643-1645.
2. Gines DB, McMillan R. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Curr Op Hematol.* 2007;14(5): 511-4.
3. Rodeghiero F, Stasi R , Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura (ITP) of adults and children. Report from an international working group, *Blood.* 2009;113(11):2386-93.
4. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol.* 2009;85(3):174-80.
5. Marieke W, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *British Jour Hematol.* 2009, 145, 235-244.
6. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;94:909-13.
7. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991;77: 31-33.
8. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002;346(13): 995-1008.
9. McMillan R, Lopez-Dee J, Bowditch R. Clonal restriction of platelet-associated anti-GPIIb/IIIa autoantibodies in patients with chronic ITP. *Thromb Haemost.* 2001 May;85(5):821-3.
10. McMillan R, Wang L, Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost.* 2003 Mar;1(3):485-91.
11. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, Mody M, Hornstein A, Blanchette V, et al. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity. *Blood.* 1996 May 15;87(10):4245-54.
12. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, Evangelista ML, Trawinska MM, Cooper N, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2007 Oct 15;110(8):2924-30.
13. Olsson B, Andersson PO, Jernas M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med.* 2003 Sep;9(9):1123-4.
14. Liu B, Zhao H, Poon MC, Han Z, Gu D, Xu M, et al. Abnormality of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol.* 2007 Feb;78(2):139-43.
15. Olsson B, Andersson PO, Jacobsson S, Carlsson L, Wadenvik H. Disturbed apoptosis of T-cells in patients with active idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Hemost.* 2005 Jan;93(1):139-44.

16. Brighton TA, Evans S, Castaldi PA, Chesterman CN, Chong BH, Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood* 1996;88:194-201.
17. Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observatin of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med.* 1995;98(5):436-442.
18. Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Hematologica.* 2006;91 (8):1041-1045.
19. Cooper N, Woloski BMR, Fodero EM, et al. Does treatment with intermittent infusions of intravenous anti-D allow proportion of adults with recently diagnosed immune thrombocytopenic purpura to avoid splenectomy? *Blood.* 2002;99 (6): 1922-1927.
20. Cohen YC, Djuibegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med.* 2000;160(11):1630-1638.
21. Godeau B, Chevret S, Varet B, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomized, multicenter trial. *Lancet.* 2002;359 (9300):23-29.
22. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996;88:3-40.
23. Mazzuconi NG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HDDXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura. A GIMEMA experience. *Blood.* 2007;109:1401-7.
24. Mazzuconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood.* 2007;109(4):1401-1407.
25. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med.* 2003;349(9):831-83
26. Newland AC. Future managements of ITP; in *Immune Thrombocytopenia: The Handbook.* Cines DB, Kuter DJ, Newland AC, Provan D, Semple JW, editors. 2011. ESH Forum Service Editore P.227-242.
27. Shagoli E, Vosough P, Sotoudeh K, Arjomandi K, Ansari S, Salehi S et al. Intravenous immune globulin versus intravenous anti-D immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. *Indian J Pediatr* 2008; 75(12):1231-1235.
28. Son DW, Jeon I-S, Yang SW, Cho SH. A single dose of anti-D immunoglobulin raises platelet count as efficiently as intravenous immunoglobulin in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in Korean children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30(8):598-601.
29. Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75mug/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *Journal of Pediatrics* 2006; 148(4):489-494.

30. Psalia B, Bussel J. Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br J Haematol.* 2008;143:16-26.
31. Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2006 Jan;81(1):19-25.
32. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001;97: 2549-2554.
33. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Masi S, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med.* 1995;98:436-42.
34. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsHumanMedicalProducts/ucm203739.ht>. Accessed June, 2010.
35. Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura; results of a randomized trial comparing 0.5 y 1 g/kg. *Br J Haematol.* 1999. 107(4):716-719.
36. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Masi S, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med.* 1995;98:436-42.
37. Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Hematologica.* 2006;91 (8):1041-1045.
38. Ahn YS, Rocha R, Mylvaganam R, García R, Duncan R, Harrington WJ. Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: unmaintained remission and age-dependent response in women. *Ann Intern Med* 1989;97:336-9.
39. Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American Group on Hemostasis and Trombosis. *Blood* 1984;64:1179-83.
40. Verlin M, Laros RK Jr, Penner JA. Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. *Am J Hematol* 1976;1:97-104.
41. Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, Santoro C, Bernasconi S, Chiarotti F, Foa R, Mandelli F. *Eur J Haematol.* 2006 Mar;76(3):210-6.
42. Vivanco Martínez JI, López Panero A, Caballero García M, López Pérez J, Melero Moreno C. *An Esp Hematol.* 1986 Dec;25(6):445-9.
43. Gudbrandsdotfir S, Sverre H, Frederiksen H, et al. Rituximab and Dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2013; 121: 1976-1981.

XVI. ANEXOS

Evaluación del tipo de Respuesta presentada a cada línea de tratamiento

Línea de tratamiento	RESPUESTA			
	1	2	3	Total
1era				
2nda				
Total				

Evaluación de efectos adversos

Efectos Adversos	Corticoesteroides							
	Género		Edad			Respuesta		
	Masculino	Femenino	15-35 años	35-53 años	>56 años	1	2	3
Glaucoma								
Síndrome de Cushing								
Diabetes Mellitus tipo 2								
Osteoporosis								
Necrosis Avascular de cadera								
Hipertensión Arterial Sistémica								
Infecciones								