



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

**Eficacia del tratamiento farmacológico de la trombocitopenia inmune
primaria en pacientes mayores de 18 años de edad que acuden al
servicio de Hematología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde
enero 2013 hasta enero 2018**

AUTORES:

**GALÁN VELASCO AYRIANNA KATIUSCA
VITE TOLOZANO ALLISSON BRIGGITTE**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del grado de
MÉDICO**

TUTOR:

DR. MOLINA SALTOS LUIS FERNANDO

Guayaquil, Ecuador

04 de Septiembre del 2019



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **GALÁN VELASCO AYRIANNA KATIUSCA y VITE TOLOZANO ALLISSON BRIGGITTE**, como requerimiento para la obtención del Título de **Médico(s)**.

TUTOR

f. _____
Dr. Molina Saltos Luis Fernando

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Dr. Aguirre Martínez Juan Luis, Mgs.

Guayaquil, 4 de septiembre del 2019



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

YO, **GALÁN VELASCO AYRIANNA KATIUSCA**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación: **“Eficacia del tratamiento farmacológico de la trombocitopenia inmune primaria en pacientes mayores de 18 años de edad que acuden al servicio de Hematología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde enero 2013 hasta enero 2018”**, previo a la obtención del Título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 4 de septiembre del 2019

EL AUTORA

f. _____
GALÁN VELASCO AYRIANNA KATIUSCA



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

**YO, VITE TOLOZANO ALLISSON BRIGGITTE
DECLARO QUE:**

El Trabajo de Titulación: **“Eficacia del tratamiento farmacológico de la trombocitopenia inmune primaria en pacientes mayores de 18 años de edad que acuden al servicio de Hematología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde enero 2013 hasta enero 2018”**, previo a la obtención del Título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 4 de septiembre del 2019

EL AUTORA

f. _____
VITE TOLOZANO ALLISSON BRIGGITTE



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

YO, **GALÁN VELASCO AYRIANNA KATIUSCA**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **“Eficacia del tratamiento farmacológico de la trombocitopenia inmune primaria en pacientes mayores de 18 años de edad que acuden al servicio de Hematología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde enero 2013 hasta enero 2018”**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 4 de septiembre del 2019

LA AUTORA:

f. _____

GALÁN VELASCO AYRIANNA KATIUSCA



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

YO, VITE TOLOZANO ALLISSON BRIGGITTE

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **“Eficacia del tratamiento farmacológico de la trombocitopenia inmune primaria en pacientes mayores de 18 años de edad que acuden al servicio de Hematología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde enero 2013 hasta enero 2018”**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

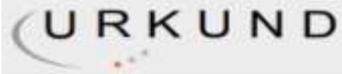
Guayaquil, 4 de septiembre del 2019

LA AUTORA:

f. _____

VITE TOLOZANO ALLISSON BRIGGITTE

REPORTE URKUND



Urkund Analysis Result

Analysed Document: TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA-URKUND.docx
(D55096569)
Submitted: 8/29/2019 4:00:00 AM
Submitted By: ayrigv18@gmail.com
Significance: 0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0

AGRADECIMIENTO

Queremos agradecer a nuestro tutor el Dr. Luis Molina, al Dr. Andrés Ayón y al Dr. Diego Vásquez por brindarnos su apoyo y habernos ayudado dándonos las respectivas indicaciones y correcciones en nuestro estudio; sin su guía académica y paciencia no habríamos logrado lo cumplido. También agradecemos a la Dra. Verduga, del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, quien nos ayudó con la información necesaria al elegir el tema de nuestro estudio.

También queremos dar un agradecimiento muy especial a nuestras familias por darnos el apoyo incondicional durante toda la carrera. Ha sido una aventura con altos y bajos que nos ha formado como las profesionales que seremos, llenas de ese sentimiento de ayuda a la sociedad y sanar las dolencias de los demás.

Vivir este proceso ha sido una de las experiencias más grandes de la vida, por tal motivo es primordial nuestro agradecimiento a Dios, en todo momento nos dio fortaleza y conocimiento para alcanzar los objetivos que nos planteamos.

Galán Velasco, Ayrianna Katusca

Vite Tolozano, Allisson Brigitte

DEDICATORIA

Esta Tesis la dedico a Dios, por haberme guiado y enseñado el camino correcto para el bien, dándome la energía necesaria para seguir adelante e ilustrarme para responder y superar todos los problemas y adversidades presentadas durante mi carrera universitaria, siempre teniendo en mi la ética, la moral, y el humanismo, como preceptos importantes para el desarrollo profesional.

A mis padres Washington Galán y Alexandra Velasco, por apoyarme en todo momento, emulando de ellos los principios de bien, y perseverancia para alcanzar mi meta.

A la vez le dedico a mi hermano Helian Galán; a mis tíos Javier Montalvo y Amanda Velasco; José Tutiven; y a mis familiares por haber sido base importante en mi carrera universitaria.

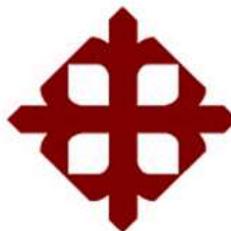
A la Universidad Católica Santiago de Guayaquil, particularmente a la Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Medicina, al brindarme sus aulas, para darme la ocasión de estudiar, realizarme y ser profesional.

Galán Velasco, Ayrianna Katiusca

DEDICATORIA

El presente trabajo es dedicado a Dios, el padre celestial por darme cada día una razón más para seguir adelante; a mi Luchita quien ya no está aquí conmigo en cuerpo pero sí en espíritu, su gran cariño y su recuerdo siempre lo llevaré en mi corazón; a mis padres Manuel y Grace quienes han sido mi mayor apoyo, soporte, sin ustedes no hubiera logrado llegar a donde estoy, su amor incondicional y paciencia me han motivado a ser una mejor persona cada día; a mis hermanos Giuseppe y Angelo, quienes han estado al igual que mis padres al lado mío durante todos estos años, espero hacerlos sentir orgulloso por la calidad de profesional que soy y seré, espero ser un ejemplo para ustedes; a mi abuelita María Luisa quien me ha criado con mucho amor, sin ella no sería la persona dedicada y apasionada por mis obligaciones con los demás; a todas mis tías, primos y sobrina por estar pendiente de mí y por último a los amigos que he hecho durante toda la carrera, sin ustedes esta aventura tan larga no hubiera sido divertida, llena de muchas alegrías y recuerdos que siempre llevaré en mi mente.

Vite Tolozano, Allisson Brigitte



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____
Dr. Luis Arroba R.

f. _____
Dra. Gloria Vera L.

f. _____
Dr. Andrés Ayón G.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	XI
RESUMEN.....	XIII
ABSTRACT.....	XV
INTRODUCCIÓN	2
CAPITULO I.....	4
MARCO TEORICO	4
1.1 Definición	4
1.2 Epidemiología	4
1.3 Fisiopatología de la enfermedad.....	4
1.4 Cuadro clínico.....	5
1.5 Diagnóstico.....	7
1.6 Clasificación.....	8
1.6.1 Clasificación de la trombocitopenia inmunitaria según su etiología.....	8
1.6.2 Clasificación de la trombocitopenia inmunitaria primaria por tiempo de diagnóstico	8
1.6.3 Clasificación por respuesta al tratamiento	9
1.7 Tratamiento.....	10
1.7.1 Tratamiento de primera línea	11
1.7.2 Tratamiento de segunda línea	15
1.7.3 Tratamiento de tercera línea (refractarios).....	18
CAPITULO II.....	24
2.1 Objetivo General.....	24
2.2 Objetivos Específicos	24
2.3 Hipótesis.....	24
2.4 Criterios de inclusión:	24
2.5 Criterios de exclusión:.....	24
2.6 Materiales y métodos	25
CAPITULO III.....	27
3.1 RESULTADOS	27
CAPITULO IV	30
4.1 DISCUSIÓN	30

CAPITULO V	34
5.1 CONCLUSIÓN	34
6 BIBLIOGRAFÍA	36
.....	38
7 ANEXOS	39
7.1 ANEXO: Imágenes	39
7.2 ANEXO: Gráficos	41
7.3 ANEXO: Tablas	42

RESUMEN

La púrpura trombocitopénica inmunitaria primaria (TIP) se caracteriza por trombocitopenia aislada (plaquetas < 100.000micro/L).⁽¹⁻³⁾. La mayoría de los adultos con TIP responden a los corticosteroides y la inmunoglobulina intravenosa los cuales forman parte del tratamiento de primera línea, pero la mayoría presentan recaídas por lo que requieren de un tratamiento adicional,^(4,5) rituximab y los agonistas del receptor de la trombopoyetina. Los inmunosupresores y los fármacos citotóxicos se siguen utilizando en pacientes refractarios.^(6,7) **Objetivo:** Evaluar los tratamientos farmacológicos actuales de la trombocitopenia inmune primaria. **Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo observacional. Los pacientes fueron seleccionados de manera aleatoria, considerando los criterios de inclusión (Diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria, atendidos en el servicio de consulta externa de Hematología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo entre el periodo de enero 2013 hasta enero 2018) y criterios de exclusión (Poseer enfermedades asociadas, pacientes embarazadas) obteniendo una muestra de 119 pacientes. **Resultados:** En el estudio se observó a los pacientes que mejoraron sus plaquetas por encima de 100000 (n=89), 55 (61.8%) eran mujeres y 34 (38.2%) varones (p=0.224). Al relacionar varias variables entre ellos, criterios de respuesta al tratamiento con el aumento o no de plaquetas se encontró que con mayor frecuencia, 61 (68.5%) personas, tuvieron respuesta completa(n=66) seguidos de “Corticodependientes” (n=30). Los efectos colaterales que más predominaron fueron los pacientes sin efectos secundarios. **Conclusiones:** Se determinó que el 68,5% de pacientes tuvieron una respuesta completa (plaquetas > 100.000micro/L) como criterio de calidad de esquema terapéutica en los tres controles de tratamiento, por lo que concluimos que el tratamiento farmacológico administrado fue efectivo en nuestra población de estudio. Los fármacos que se emplearon con mayor frecuencia fueron: prednisona como monoterapia (60,5%), seguido de prednisona con azatioprina como combinación (24,97%). Sin embargo, aunque de menor frecuencia, el esquema de segunda línea que se utilizó con mayor frecuencia fue el Eltrombopag (4,20%).

Palabras clave: *Trombocitopenia inmune primaria (TIP), plaquetas < 100.000micro/L, anticuerpos antiplaquetarios, corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa, rituximab, los agonistas del receptor de la trombopoyetina.*

ABSTRACT

Primary immune thrombocytopenic purpura (IPT) is characterized by isolated thrombocytopenia (platelets < 100,000micro/L). (1–3). Most adults with TIP respond to corticosteroids and intravenous immunoglobulin which are part of first-line treatment, but most have relapses for additional treatment, (4,5) rituximab and thrombopoietin receptor agonists. Immunosuppressants and cytotoxic drugs are still used in refractory patients. (6,7) Objective: To evaluate current pharmacological treatments of primary immune thrombocytopenia. Materials and Methods: Observational retrospective descriptive study. Patients were selected randomly, considering the inclusion criteria (Diagnosis of primary immune thrombocytopenia, attended at the External Hematology Consultation Service of Theodoro Maldonado Carbo Hospital between the period of January 2013 to January 2018) and exclusion criteria (Possession of associated diseases, pregnant patients) obtaining a sample of 119 patients. Results: Patients who improved their platelets above 100000 (n.89), 55 (61.8%) were observed in the study. were women and 34 (38.2%) males (p=0.224). By relating several variables between them, treatment response criteria with the increase or not of platelets was found to be more frequently, 61 (68.5%) had a complete response(n=66) followed by "Corticodependent" (n=30). The most prevalent side effects were patients without side effects. Conclusions: It was determined that 68.5% of patients had a complete response (platelets > 100,000micro/L) as a therapeutic scheme quality criterion in the three treatment controls, so we concluded that drug treatment administered was effective in our study population. The most commonly used drugs were: prednisone as monotherapy (60.5%), followed by prednisone with azathioprine as a combination (24.97%). However, although less frequently, the most commonly used second-line scheme was Eltrombopag (4.20%).

Keywords: *Primary immune thrombocytopenia (TIP), platelets <100,000micro / L, antiplatelet antibodies, corticosteroids, intravenous immunoglobulin, rituximab, thrombopoietin receptor agonists*

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica inmunitaria primaria (TIP), también conocida como púrpura trombocitopénica idiopática, es un trastorno de origen inmunitario caracterizada por trombocitopenia aislada (plaquetas < 100.000micro/L), el cual es debido a que el sistema inmune del paciente produce anticuerpos antiplaquetarios que destruyen las plaquetas y suprimen su producción en la médula ósea. Se estima que la incidencia anual de Trombocitopenia inmune primaria en adultos es de 2 a 4 casos por cada 100,000 personas.⁽¹⁻³⁾

La presentación clínica de la TIP puede ir desde pacientes asintomáticos o con manifestaciones mínimas de púrpura (equimosis y petequias) hasta la hemorragia grave, que rara vez incluye hemorragia intracraneana.^(3,8) El diagnóstico de TIP se basa en la historia clínica, la exploración física, el hemograma y el examen de la extensión de sangre periférica.^(3,8) En la actualidad, la PTI se clasifica en tres fases de acuerdo con su duración: inicial o de reciente diagnóstico (primeros tres meses), persistente (de 3 a 12 meses) y crónica (más de 12 meses de duración).⁽³⁾

El objetivo del tratamiento para pacientes con PTI es elevar el recuento de plaquetas a niveles lo suficientemente altos como para prevenir el sangrado utilizando la terapia menos tóxica. Los corticosteroides, la inmunoglobulina intravenosa y la esplenectomía siguen siendo los pilares del tratamiento. Los enfermos adultos con TIP presentan un curso crónico en la mayoría de los casos; aproximadamente el 80-90% de los individuos responden al tratamiento de primera línea (respuesta o respuesta completa), pero la mayoría presentan recaídas, por lo que requieren de un tratamiento adicional.^(4,5)

En cambio las terapias que incluyen rituximab y los agonistas del receptor de la trombopoyetina están remodelando los algoritmos de tratamiento convencionales. Los medicamentos inmunosupresores y los fármacos citotóxicos se siguen utilizando en pacientes con PTI refractaria grave y crónica con cierto éxito; sin embargo, las estimaciones del efecto de estos y

otros tratamientos están limitadas por la falta de ensayos aleatorios que utilizan puntos finales clínicos.^(6,7) Dos tipos de agentes disponibles, como el romiplostim y eltrombopag (agonistas del receptor de la trombopoyetina), tienen menos efectos adversos que otras medicaciones que pueden ser empleados potencialmente durante largos periodos de tiempo y en adultos son eficaces en el 80% de los pacientes mientras se mantiene el tratamiento, pero debido a los costos del desarrollo moderno de medicamentos las terapias pueden ser costosas, lo que podría limitar su disponibilidad y uso.^(4,5)

CAPITULO I

1. MARCO TEORICO

Definición

La enfermedad púrpura trombocitopénica inmunitaria primaria (TIP), también conocida como púrpura trombocitopénica idiopática, es un trastorno de origen inmunitario caracterizada por trombocitopenia aislada (plaquetas < 100.000micro/L) con ausencia de otras enfermedades que pueden asociarse con trombocitopenia, el cual es debido a que el sistema inmune del paciente produce anticuerpos antiplaquetarios que destruyen las plaquetas y suprimen su producción en la medula ósea.^(1,9)

Epidemiología

La literatura internacional estima que la incidencia anual de la enfermedad púrpura trombocitopenia inmunitaria primaria de reciente diagnóstico en adultos es de 2 a 4 casos por cada 100,000 habitantes; mientras que la prevalencia de trombocitopenia inmunitaria primaria crónica en adultos es de 9.5 a 23 casos por cada 100,000 habitantes. Existe predominio de la enfermedad en el sexo femenino en la adolescencia hasta los 70 años.^(2,10)

Fisiopatología de la enfermedad

Es necesario conocer que la masa plaquetaria total en el cuerpo está regulada por el equilibrio entre la producción y la eliminación de las plaquetas.⁽¹¹⁾ En cuanto a la TIP, la masa plaquetaria se reduce como resultado del aclaramiento plaquetario acelerado, que se debe principalmente a la destrucción mediada por autoanticuerpos por macrófagos en el bazo, y al deterioro moderado de la producción de plaquetas debido al daño megacariocítico mediado por anticuerpos T y / o citotóxicos(**Fig. 1**).⁽¹¹⁾

La trombocitopenia inmune primaria es considerada como un síndrome causado por la destrucción excesiva de plaquetas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria, así como por su

deficiente producción por el megacariocito debido a la acción de estos anticuerpos antiplaquetarios sobre la membrana de éste en la médula ósea. Además, se encuentran involucrados en la fisiopatología mecanismos mediados por células T citotóxicas. La destrucción de plaquetas se lleva a cabo en macrófagos del sistema reticuloendotelial. La mayoría de estos anticuerpos están dirigidos contra epítopes de glucoproteínas de la membrana plaquetaria, principalmente el complejo GPIIb/IIIa y GPIb/IX.⁽¹⁰⁾ Estos se detectan en un 43-57% y en un 18-50% de los pacientes con TIP y TIP crónica respectivamente; la presencia de anti-GPIb/ IX se asocia con la resistencia a la administración de inmunoglobulina y con trombocitopenia más severa. La clase de inmunoglobulina involucrada es IgG en el 92% de los casos; la subclase IgG1 es la más frecuente (82%). Se ha podido demostrar la presencia de autoanticuerpos en el suero de individuos con TIP hasta en el 80%.⁽¹⁰⁾

Por lo tanto, el ciclo de la respuesta inmune de esta patología comienza con la sensibilización plaquetaria mediante la fijación de anticuerpos IgG a determinantes antigénicos en la membrana plaquetaria, como ya se mencionó anteriormente, siendo principalmente contra los complejos GPIIb/IIa, Ib/IX. La plaqueta con el complejo antígeno-anticuerpo es captada por los macrófagos del bazo mediante receptores para el fragmento Fc de la inmunoglobulina. Una vez ligada la plaqueta, es fagocitada, con la posterior internalización, digestión y degradación.⁽¹⁰⁾ Estas glicoproteínas son presentadas de novo a linfocitos T como el antígeno CD154 y su ligando CD40, además de CD4 e IL-2.⁽¹⁰⁾ Los linfocitos activados se unen a través de puentes formados por los complejos inmunológicos a clones de linfocitos B para que produzcan nuevos anticuerpos antiplaquetarios por intermedio de proteínas tipo cinasas; dichos anticuerpos van a amplificar la respuesta inmunológica.⁽¹⁰⁾

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de pacientes con TIP tiene un inicio insidioso y habitualmente no le precede una infección, además, son variables ya que puede incluir pacientes asintomáticos y pacientes que cursan con hemorragia de diferentes grados de intensidad **(Cuadro 1)**.^(2,10)

Los signos y síntomas de la PTI se pueden generalizar en dos categorías: púrpura seca y húmeda. La púrpura seca (hemorragia cutánea) aparece como moretones o petequias.⁽¹²⁾ En contraste, la púrpura húmeda está asociada con el sangrado de las membranas mucosas, incluidas las del tracto gastrointestinal, la boca, la nariz y los ojos **(Fig. 2)**.⁽¹²⁾

Grados de Hemorragia	
Grado 0	Ausentes
Grado 1	Petequias
Grado 2	Equimosis y/o moderada perdida de sangre
Grado 3	Hemorragia de mucosa mayor y sangrado sin secuelas
Grado 4	Hemorragia mayor, hemorragia parenquimatosa, sangrado que deja secuelas

Cuadro 1. Grados de hemorragia ⁽¹⁰⁾

La existencia de hemorragia en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria se estima en 0.5% en niños y 1.5% en adultos. Aunque existe variabilidad significativa de hemorragia en los pacientes con conteos plaquetarios similares, las manifestaciones hemorrágicas graves son poco frecuentes con conteos plaquetarios $>30 \times 10^9/L$ y ocurren en casos con plaquetas $<10 \times 10^9/L$.⁽²⁾ El riesgo de hemorragia en estos pacientes se correlaciona con la gravedad de la trombocitopenia; sin embargo, algunos factores adicionales, como la edad, las comorbilidades, los procedimientos quirúrgicos y el estilo de vida pueden modificar el riesgo.⁽²⁾ El riesgo de hemorragia fatal es alto en pacientes de edad avanzada con trombocitopenia grave y persistente (plaquetas $<20 \times 10^9/L$).⁽²⁾

La manifestación clínica más común es la hemorragia mucocutánea, manifestada por petequias (púrpura seca), seguida de púrpura húmeda (predictor de hemorragia más grave), epistaxis, menorragia o hemorragia gastrointestinal.⁽²⁾ La hemorragia en el sistema nervioso central es la complicación más temida; sin embargo, su frecuencia es baja. La magnitud de la hemorragia debe evaluarse de acuerdo con la escala de sangrado de la Organización Mundial de la Salud **(Cuadro 2)**.⁽²⁾

Clasificación por grado de severidad	
Grado I	Hemorragia menor: petequias escasas (≤ 100 total) o ≤ 5 equimosis > 3 cm, sin hemorragia en las mucosas
Grado II	Hemorragia leve: petequias abundantes (> 100), > 5 equimosis o ambas, > 3 cm sin hemorragia en las mucosas
Grado III	Hemorragia moderada de las mucosas: afecta la calidad de vida
Grado IV	Hemorragia de las mucosas que pone en riesgo la vida o sospecha de hemorragia interna

Cuadro 2. Clasificación por grado de severidad según la Organización Mundial de la Salud.⁽²⁾

Diagnóstico

El abordaje diagnóstico en adultos se basa en la historia del paciente, un examen físico, el hemograma completo y el examen de extensión de sangre periférica. La historia clínica y el examen físico del paciente se utilizan para evaluar la gravedad, la extensión y la duración del sangrado. Es importante determinar el tipo de hemorragia para distinguir la hemorragia mucocutánea "tipo plaquetaria" de los hematomas "tipo coagulación". En esta etapa, se debe determinar la presencia de afecciones médicas e infecciones concomitantes que causen trombocitopenia, para poder diferenciarlos del diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria.^(12,13)

El examen de la extensión de sangre periférica es esencial para confirmar la trombocitopenia, excluir las pseudotrombocitopenia y otras trombocitopenias asociadas a mielodisplasia, leucemia, anemia megaloblástica, microangiopatía o algunas de origen congénito.^(8,14)

Una biopsia de médula ósea no es necesaria a menos que se sospeche de otras causas que podrían afectar el tratamiento (es decir, una enfermedad maligna hematológica), sin embargo debe considerarse en pacientes mayores de 60 años, en los que muestren refractariedad o mala respuesta al tratamiento de primera línea.^(8,14)

Clasificación

Clasificación de la trombocitopenia inmunitaria según su etiología

La trombocitopenia inmune se puede clasificar según su etiología: primaria y secundaria: ⁽¹⁰⁾

1. **Primaria:** enfermedad autoinmune caracterizada por trombocitopenia aislada (recuento de $< 100 \times 10^9 /L$) en ausencia de otros problemas o enfermedades que la justifiquen. ⁽¹⁰⁾
2. **Secundaria:** son todas las formas de trombocitopenia de mecanismo inmune, exceptuando la trombocitopenia inmune primaria. ⁽¹⁰⁾

Clasificación de la trombocitopenia inmunitaria primaria por tiempo de diagnóstico

El grupo de trabajo internacional de TIP propone una nueva clasificación según las fases de la enfermedad (**Cuadro 3**). Anteriormente se denominaba «aguda» cuando la evolución era menor a seis meses y «crónica», mayor a seis meses. ⁽¹⁰⁾

Fases de la enfermedad	
De reciente diagnóstico	< de tres meses de evolución
Persistente	3-12 meses desde el diagnóstico Incluye pacientes que no alcanzan la remisión espontánea o que no mantienen la respuesta completa a la terapia
Crónica	> de 12 meses de evolución
Severa	Hemorragia importante que obliga a iniciar o a modificar tratamiento. Esto ocurre usualmente cuando las plaquetas están por debajo de $20 \times 10^9 /L$.

Cuadro 3. Clasificación de TIP según las fases de la enfermedad. ^(10,15)

Clasificación por respuesta al tratamiento

La definición de una respuesta al tratamiento se debería reflejar idealmente de los puntos finales clínicamente importantes, incluido el sangrado y la calidad de vida. Sin embargo, el recuento de plaquetas es una medida útil de respuesta objetiva, clínicamente relevante y fácil de comparar. Por lo cual se presenta los criterios de respuesta para TIP, los cuales se estandarizaron por el grupo de trabajo internacional (**Cuadro 4**).⁽¹⁵⁾

Criterios de respuesta terapéutica de la TIP.	
Respuesta parcial	Cuenta plaquetaria $\geq 50,000$ y más de dos veces la cuenta basal determinada en dos ocasiones, en un intervalo de siete días, más ausencia de hemorragia.
Respuesta completa	Una cuenta plaquetaria $\geq 100,000$ determinada en dos ocasiones, en un intervalo de siete días, más ausencia de hemorragia
Sin respuesta	Cuenta plaquetaria $< 50,000$ o incremento menor al doble de la cuenta basal, o con hemorragia
Pérdida de respuesta completa	Cuenta plaquetaria $< 100,000$ medida en dos ocasiones con más de un día de intervalo, hemorragia o ambas
Pérdida de respuesta parcial	Cuenta plaquetaria $< 50,000$ o hemorragia
Corticodependiente	Púrpura trombocitopénica inmunitaria en pacientes que tienen más de una recaída durante el primer año de tratamiento y requieren dosis repetidas o mantenidas de esteroides para conservar una cuenta plaquetaria $> 50,000$ o para evitar hemorragias
Resistente	Es la falla o pérdida de la respuesta después de esplenectomía o necesidad de tratamiento para sostener una cuenta plaquetaria $> 30,000$. Debe confirmarse excluyendo otras causas de trombocitopenia.

Cuadro 4. Criterios de respuesta para TIP. ^(10,15)

Tratamiento

El objetivo del tratamiento para pacientes con TIP es elevar el recuento de plaquetas a niveles lo suficientemente altos como para prevenir el sangrado utilizando la terapia menos tóxica. Los corticosteroides, la inmunoglobulina intravenosa y la esplenectomía siguen siendo los pilares del tratamiento, aunque en la actualidad hay beneficio clínico de los agonistas del receptor de TPO para los pacientes que no respondieron a la esplenectomía y al rituximab.^(6,7,16) Para actuar sobre la TIP, siempre se debe tener presente los principios terapéuticos que permitan actuar sin sobretratar al paciente **(Cuadro 5)**. Al tener en cuenta dichos principios, se puede distinguir diferentes situaciones clínicas y por lo tanto proceder de acuerdo con ellas.⁽¹⁷⁾

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS EN TIP
1. La hemorragia en pacientes con TIP es rara y la función plaquetaria suele ser correcta.
2. Deben tomarse decisiones terapéuticas sólo si pueden mejorar la situación del paciente.
3. La meta terapéutica es eliminar el riesgo de hemorragia No es necesario conseguir una cifra normal de plaquetas
4. Con los nuevos tratamientos se puede diferir o eliminar la necesidad de realizar esplenectomía
5. Se deben evitar los fármacos que interfieren con el funcionalismo plaquetario

Cuadro 5. Principios terapéuticos en la PTI. ⁽¹⁷⁾

Al momento de iniciar el tratamiento de TIP se debe tener en cuenta los Criterios de inicio del tratamiento **(Cuadro 6)**, fundamentalmente en la presencia de manifestaciones hemorrágicas y, en determinadas ocasiones, en la cifra de plaquetas. Por lo tanto, pacientes con recuentos inferiores a 20-30 x 10⁹ /L pueden ser candidatos a recibir tratamiento independientemente de las manifestaciones de hemorragia.^(4,7) Los pacientes con recuentos de plaquetas entre 20-30 y 50 x 10⁹ /L suelen tener un curso estable y sin complicaciones hemorrágicas, y no son candidatos a recibir tratamiento, excepto los que presenten hemorragia o vayan a ser intervenidos quirúrgicamente. ^(4,7) El tratamiento con recuentos superiores a 50 x 10⁹ /L plaquetas se reserva para pacientes en los que se dan circunstancias especiales. ^(4,7) Aunque el criterio de remisión completa exige un recuento

superior a 100 x 10⁹ /L plaquetas los recuentos superiores a 30 x 10⁹ /L reducen notablemente el riesgo de hemorragia **(Fig. 3)**.^(4,7)

Sin embargo los criterios para indicar tratamiento **(Cuadro 5)** no son necesariamente los aplicables durante la evolución de la enfermedad.⁽⁷⁾

RECuento DE PLAQUETAS (x10 ⁴ /L)	CRITERIOS PARA INDICAR TRATAMIENTO
< 20 – 30	En general, está indicado iniciar el tratamiento independientemente de la presencia de hemorragia. ⁽⁷⁾
> 20 – 30 y < 50	No se recomienda iniciar tratamiento en ausencia de hemorragia. ⁽⁷⁾ Se recomienda tratamiento si: Diátesis hemorrágica, necesidad de cirugía o técnicas invasoras, estilo de vida que predisponga a traumatismos, entre otros. ⁽⁷⁾
> 50	En general no está indicado el tratamiento En caso de hemorragia, se recomienda buscar otras causas que la expliquen En las siguientes circunstancias, se puede considerar indicado realizar tratamiento: Cirugía del SNC u ocular, disfunción plaquetaria que facilite la diátesis, necesidad de administrar anticoagulantes a dosis plenas. ⁽⁷⁾

Cuadro 6. Criterios para indicar tratamiento de TIP.⁽⁷⁾

Tratamiento de primera línea

Corticoesteroides

Los corticoesteroides es considerado como tratamiento de primera línea que logran respuesta en un 70 a 80% a partir de la cuarta semana e incluso antes, pero la mayoría presentan recaídas, por lo que requieren de un tratamiento adicional. Además, también pueden reducir el sangrado, independientemente del aumento del recuento de plaquetas mediante un efecto directo en los vasos sanguíneos.^(2,4) El objetivo de los corticoesteroides es mantener una cuenta plaquetaria superior a 50,000/ μ L y además mantener el recuento

plaquetario hasta 400,000/ μ L ya que reduce el riesgo de hemorragias, e incrementa la calidad de vida del paciente.^(2,4)

Mecanismo de acción:

- Estabilización de la pared vascular⁽⁹⁾
- Disminución de la producción de Ac. antiplaquetarios⁽⁹⁾
- Disminución del aclaramiento por el SMF de plaquetas con Ac. adheridos⁽⁹⁾
- Alteración de la unión del Ac. con la superficie plaquetaria⁽⁹⁾
- Inmunosupresión celular⁽⁹⁾

Ventajas: los corticoesteroides son baratos y el aumento del recuento plaquetario ocurre de manera rápida, de 5 a 7 días en 75% de los pacientes; sin embargo, las respuestas a largo plazo en adultos se observan únicamente en 25% de los pacientes.⁽²⁾

Efectos secundarios: estos agentes tienen muchos efectos secundarios, los cuales se manifiestan de acuerdo al tiempo de uso.⁽⁵⁾

- A corto plazo: irritabilidad, ansiedad, insomnio, diabetes, aumento de tensión⁽⁵⁾
- A medio plazo: infecciones, aumento de peso, molestias digestivas⁽⁵⁾
- A largo plazo: cataratas, huesos frágiles, disminución de crecimiento en niños.⁽⁵⁾

En la actualidad, los corticoesteroides disponibles incluyen prednisona, prednisolona, metilprednisolona y dexametasona. La prednisona se ha prescrito principalmente como tratamiento de primera línea, en lugar de dexametasona, pero estudios recientes de esta última sugieren que las tasas de respuesta son más altas y la remisión prolongada es más frecuente.^(2,18) Los corticoesteroides deben reducirse rápidamente y, por lo general, suspenderse en los pacientes que responden, y especialmente en los que no responden después de 4 semanas para evitar los efectos secundarios.^(5,18)

Inmunoglobulina intravenosa (IG IV)

La inmunoglobulina intravenosa eleva el conteo plaquetario más rápido que con los glucocorticoides; es por eso que es más empleada en individuos que tienen sangrado activo, en aquellos en los que se necesita realizar un procedimiento invasivo o en sujetos que han tenido efectos secundarios graves con el uso de éstos.⁽¹⁴⁾

Mecanismos de acción:

- Bloqueo de los receptores Fc del SMF⁽⁹⁾
- Bloqueo y disminución de la síntesis de autoAc por acción de los Ac. Antiidiotipo⁽⁹⁾

Ventajas: La inmunoglobulina tiene una alta efectividad inmediata (6-72 horas) con un tiempo de respuesta más corto. ⁽¹⁷⁾ Su uso está reservado para situaciones de emergencia, cuando se requiera un incremento rápido, aunque transitorio, del recuento de plaquetas⁽¹⁷⁾.

Efectos secundarios

La IgIV está asociada con una mayor toxicidad, especialmente los dolores de cabeza fiebre, manifestaciones vasomotoras y, de forma rara pero grave, insuficiencia renal, complicaciones trombóticas y hasta anafilaxia. Por lo que requiere la necesidad de una infusión prolongada (durante al menos varias horas). Parece que en algunos pacientes los corticosteroides pueden mejorar la respuesta de IgIV. Además de esto, el uso concomitante de corticosteroides puede reducir las reacciones a la perfusión y prevenir la meningitis aséptica.^(4,17)

Inmunoglobulina anti-D intravenosa (IgG anti-D)

La IgG anti-D es apropiado para pacientes con PTI positivos a Rh (D), no esplenectomizados. Debe evitarse en aquellos con anemia hemolítica autoinmune, para evitar la exacerbación de la hemólisis. La IgG anti-D es un producto sanguíneo biológico combinado, cuyos riesgos deben explicarse a los pacientes.^(4,19)

Mecanismos de acción:

- Bloqueo de receptores Fc macrofágicos con hematíes recubiertos por Ac. anti D⁽⁹⁾

Ventajas: la IgG anti-D se utiliza en lugar de la IgG por su rapidez de perfusión, economía y relativamente escasos efectos secundarios. Tiene una respuesta potencialmente más larga y puede reducir la necesidad de una esplenectomía.⁽¹⁷⁾

Efectos secundarios: escalofríos, fiebre, hematuria, ictericia y anemia, aunque suelen ser de escasa duración. Se recomienda la premedicación con paracetamol / paracetamol o corticosteroides (p. Ej., 20 mg de prednisona) para reducir el riesgo de efectos secundarios, especialmente con la dosis más alta. Se espera una anemia leve y puede ser limitante de la dosis. Se han notificado casos raros, pero muy graves, incluso fatales de hemólisis intravascular, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal.^(4,17)

Fármaco	Dosis usual	Respuesta inicial	Tiempo hasta respuesta	Comentarios
Prednisona	1 mg/kg/día	70%	3 semanas	Disminución gradual de dosis cuando hay respuesta, sino aumentar a 2 mg/kg/día
Metilprednisolona	0,5 a 2 mg/Kg/día	70-80%	4-14 días a semanas	< 20% respuestas sostenidas fuera de tratamiento
Dexametasona	40 mg/día x 4 días Cada 2-4 semanas por 1-4 ciclos	60-90%	2-14 días a semanas	50% respuesta sostenida fuera de tratamiento
IG IV	1 g/Kg/día x 2 días	65-80%	1-2 días	Costo Efecto usualmente de corta duración (21 días)

IG anti-D IV	50-75 µg/Kg/dosis (75 más eficaz)	70%	1-5 días	Paciente Rh+ y no esplenectomizado. Contraindicado si PCD + o evidencia de hemólisis
---------------------	--	-----	----------	--

Cuadro 7. Tratamiento de primera línea de TIP.⁽²⁰⁾

Tratamiento de segunda línea

El tratamiento de segunda línea es requerido cuando se pierde la respuesta al tratamiento inicial o se presentan efectos colaterales que obligan a la interrupción de la terapéutica de primera línea (**Cuadro 9**).⁽²¹⁾

Esplenectomía

La esplenectomía está indicada en pacientes con TIP persistente o crónica grave que no responden o que recaen tras una primera línea de tratamiento. Se considera un tratamiento curativo, al ser el tratamiento más eficaz en la segunda línea, reportándose cerca de 90% de respuestas globales. El éxito a largo plazo (remisiones completas y duraderas) también es mayor que cualquier otro tratamiento del que existan datos. El tiempo necesario para objetivar respuesta tras la esplenectomía laparoscópica es de 1-56 días. Según estudios los pacientes menores de 65 años responden mejor a la cirugía (92%) vs. 79% en mayores de 65 años.⁽²²⁾

La complicación más grave de la esplenectomía es la septicemia que ocurre con un riesgo relativo de 1,4 durante el primer año postcirugía. El agente causal en la mayoría de casos es el neumococo, siendo la tasa de mortalidad en estos casos del 50%. Por este motivo se recomienda la vacunación prequirúrgica y periódicamente cada 5 años frente al neumococo, meningococo y Haemophilus influenzae. También son frecuentes que estos pacientes presenten sangrado y trombosis.⁽²²⁾

Anti-CD20 (Rituximab)

Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el receptor CD20 de los linfocitos B Administrado en dosis de 375 mg/m² cada semana durante 4 semanas (debe premedicarse al paciente con acetaminofén y un antihistamínico, y monitorizar la presión arterial, el pulso, la respiración y la temperatura), consigue un 50% de respuestas de larga duración, tanto en pacientes esplenectomizados como en no esplenectomizados, por lo que se va afianzando como una buena terapia previa a la esplenectomía. Aproximadamente el 60% de los pacientes responden a éste y hasta el 40% obtiene una respuesta completa. La respuesta ocurre de 1-2 a 6-8 semanas.^(10,17)

Efectos secundarios: Entre los efectos secundarios tenemos la hipotensión, escalofríos, fiebre, náuseas y prurito, entre otros. Es aconsejable no suministrar antihipertensivos el día de la infusión. No es aconsejable administrar rituximab a pacientes con hepatitis activa.⁽¹⁷⁾ Un efecto secundario raro pero devastador de rituximab es la leucoencefalopatía multifocal progresiva. En mayo de 2009 se publicó en la revista Blood un artículo con 57 pacientes que desarrollaron leucoencefalopatía multifocal progresiva en un tiempo promedio de 5,5 meses después de su última dosis de rituximab. ^(16,23)

Agonistas del receptor de la trombopoyetina (Agonistas del RTPO): Romiplostim y Eltrombopag

Los agentes trombopoyéticos son fármacos con un mecanismo de acción totalmente diferente al de los fármacos que se han utilizado, clásicamente, en el tratamiento de la TIP, ya que no modifican la respuesta inmune sino que aumentan la producción plaquetaria, estimulando el receptor de la trombopoyetina.⁽¹⁰⁾

Se dispone de dos agonistas del receptor de la trombopoyetina, el romiplostim y el eltrombopag, que están aprobados para el tratamiento de adultos con TIP crónica refractaria a esplenectomía en los que esta intervención está

contraindicada. Estos dos agentes están autorizados por la FDA: romiplostim (es un péptido que interactúa con el dominio extracelular del receptor de trombopoyetina; se administra a 1-10 ug/ kg vía subcutánea a dosis semanal) y eltrombopag (es un péptido que se une al dominio trans de membrana del receptor de trombopoyetina; la dosis es de 25, 50 o 75 mg diarios vía oral).⁽¹⁰⁾

Mecanismo de acción:

- La trombopoyetina es el principal factor regulador en la producción de plaquetas.⁽¹⁰⁾

Efectos secundarios:

- Eltrombopag: cefalea, aumento de reticulina en médula ósea, trombosis, alteración hepática en el 13%.⁽¹⁰⁾
- Romiplastim: aparecen efectos adversos hasta en el 20%: cefalea, fatiga, epistaxis, artralgias, confusión, aumento de reticulina.⁽¹⁰⁾

Eltrombopag	Romiplostim
Inicial: 50 mg/día, oral	Inicial: 1 µg/Kg/semana, subcutáneo
Ajuste cada 2 semanas	Ajuste cada semana
<ul style="list-style-type: none"> • <50x10⁹/L aumentar a 75 mg/día • 50-200x10⁹/L seguir igual • 200-400x10⁹/L reducir a 25 mg/día y luego a 25 mg/2 días • >400x10⁹/L suspender y: <ul style="list-style-type: none"> • Aspirina • Reiniciar a dosis menor • Riesgo de rebote 	<ul style="list-style-type: none"> • <50x10⁹/L aumentar a 1 ug/kg/semana hasta 10 ug/kg/semana como máximo • 50-200x10⁹/L seguir igual • 200-400x10⁹/L reducir de a 1 ug/kg/semana • >400x10⁹/L suspender y: <ul style="list-style-type: none"> • Aspirina • Reiniciar a dosis menor • Riesgo de rebote

Cuadro 8. Agonistas del RTPO y ajustes de dosis en adultos.⁽²⁰⁾

Fármaco	Dosis usual	Respuesta inicial	Tiempo hasta respuesta	Comentarios
Esplenectomía	-----	≈80%	1-56 días	Vacunar previamente
Rituximab	375mg/m ² /sem por 4 semanas	≈65%	7-56 días	Remisión a largo plazo no mayor de 25%. Considerar vacunación previa En portadores de VHB tomar precauciones para

				evitar reactivación viral. Contraindicado si existe hepatitis activa
Agonistas RTPO: Eltrombopag (E) Romiplostim (R)	Cuadro 8	> 80%	7-14 días (E) 5-14 días (R)	Habitualmente descenso de plaquetas 15 días luego de la discontinuación Requiere tratamiento continuo para mantener la respuesta pero aún hay poca información sobre seguridad y eficacia a largo plazo (respuesta ≈60%)

Cuadro 9. Tratamiento de pacientes adultos con PTI. Opciones de segunda línea. ⁽²⁰⁾

Tratamiento de tercera línea (refractarios)

Dapsona

La dapsona es un moderado agente conservador de corticosteroides que generalmente se administra por vía oral a una dosis de 75 a 100 mg / d. La dapsona puede retrasar la esplenectomía hasta 32 meses en pacientes que no han respondido a la terapia de primera línea con corticosteroides. Sin embargo, los pacientes esplenectomizados tienen una tasa de respuesta baja.⁽⁴⁾ Se han conseguido respuestas del 50%, pero sus efectos secundarios, sobre todo cutáneos, obligan con frecuencia a suspender la medicación.⁽²²⁾

Efectos secundarios: hay riesgo de hemólisis y de erupción cutánea como posibles efectos secundarios más importantes.⁽⁵⁾ Puede provocar metahemoglobinemia y anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. ⁽²²⁾

Danazol

Se puede administrarse danazol cuando no hay buena respuesta a los tratamientos previos, siendo un derivado semisintético de la progesterona, con efecto anabolizante androgénico atenuado. Las dosis oscilan entre 50 mg/día y 800 mg/día, administradas durante un periodo de 8 semanas, como mínimo, aunque se aconseja mantener el tratamiento durante 3-6 meses antes de asegurar su falta de respuesta. Se consigue hasta un 60 % de respuesta en los pacientes refractarios.^(17,22)

Mecanismo de acción:

- Es un andrógeno atenuado cuyo mecanismo de acción es disminuir receptores Fc de macrófagos.⁽¹⁰⁾

Efectos secundarios:

Disfunciones hepáticas, incluyendo ictericia colestática, peliosis hepática y adenoma hepático benigno. Amenorrea (6 meses de tratamiento), dislipemia y virilización.⁽¹⁰⁾

Inmunosupresores

Ciclosporina A

Es un fármaco efectivo en TIP solo o en combinación con corticoides. Integran respuesta hasta el 80% de los pacientes, con respuestas completas del 42% y con un tiempo para alcanzar la respuesta de 3-4 semanas.⁽¹⁰⁾

Mecanismo de acción:

- Funciona como un inmunosupresor, principalmente con supresión de IL-2 y en consecuencia, una disminución de linfocitos T citotóxicos.⁽¹⁰⁾

Efectos secundarios: los efectos secundarios que se producen por el uso de Ciclosporina A pueden hacerla inadecuada para algunos pacientes, entre ellos la insuficiencia renal, hirsutismo, infecciones oportunistas, inducción de neoplasias linfoides, HTA.^(4,17)

Micofenolato mofetilo (MMF)

El micofenolato mofetilo es un inmunosupresor antiproliferativo, el cual ha demostrado ser útil en algunos pacientes con TIP. La administración de MMF en dosis progresivamente crecientes (250 mg hasta óptimamente 1000 mg / día dos veces por semana durante 3 semanas) produjo un aumento de plaquetas en el 39% de los pacientes con TIP refractaria, pero no se mantuvo.⁽⁴⁾

Efectos secundarios: los efectos adversos son moderados y reversibles e incluyen náuseas, diarreas, cefalea y dolores osteomioarticulares e infección.^(20,24)

Quimioterápicos

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida constituye un agente alquilante que provoca incremento plaquetario en el 45-80 % de los casos, la cual se puede utilizar sola o en combinación con otras drogas, como vincristina.⁽²⁴⁾ Se lo ha utilizado para pacientes refractarios a los corticosteroides y / o esplenectomía.⁽⁴⁾

Mecanismo de acción:

- La ciclofosfamida actúa desestabilizando la doble cadena de ADN e interfiriendo con los procesos de transcripción y replicación.⁽²⁴⁾

Efectos secundarios: el uso de la ciclofosfamida está limitado a causa de los múltiples efectos secundarios llegando a producir mielosupresión, alopecia, infertilidad, efectos teratogénicos, cistitis hemorrágica e incremento del riesgo de enfermedades malignas.⁽²⁴⁾

Azatioprina

Se ha registrado respuesta completa hasta en el 45% de 53 pacientes a dosis de 1-2 mg/kg/ día, dosis máxima de 150 mg al día. Su tiempo de respuesta es de 3-6 meses.^(4,10)

Mecanismo de acción:

- El principal mecanismo de acción es la inmunosupresión, específicamente la supresión de la proliferación de linfocitos.⁽²⁴⁾

Efectos secundarios: los pacientes pueden presentar leucopenia, alteración del hepatograma, anemia, infección, sudoraciones, neutropenia, pancreatitis, efectos teratogénicos y un discreto aumento de enfermedades malignas.^(10,24)

Vincristina

Como agente único, la vincristina induce un aumento en el recuento de plaquetas en una pequeña fracción de pacientes con TIP crónica. Sin embargo, cuando se combina con otros agentes, puede ser un enfoque útil en pacientes que requieren tratamiento de emergencia.⁽⁴⁾ Administrados en bolos intravenosos o infusión continua o vehiculados en transfusiones de plaquetas, inducen respuestas en un número cercano al 50%, aunque frecuentemente esta terapia está limitada por la alta frecuencia de neuropatía periférica.⁽¹⁷⁾

Mecanismo de acción:

- El mecanismo de acción se ha relacionado con la inhibición de la formación de microtúbulos en el uso mitótico que da como resultado la interrupción de la división celular en la etapa de metafase y provoca la muerte celular. Igualmente por este mismo mecanismo interfiere con la función de los macrófagos.⁽²⁴⁾

Efectos secundarios: entre las reacciones más frecuentes con el uso de alcaloides de *Vinca* se encuentran la neuropatía periférica, constipación, alopecia y mielosupresión. ⁽²⁴⁾

Fármaco	Dosis usual	Respuesta inicial	Tiempo hasta respuesta	Comentarios
Danazol	400-800 mg/día	67%	4 semanas y hasta 6 meses	Alteración del hepatograma, dislipemia, virilización, amenorrea
Dapsona	75-100 mg/día	50%	3 semanas	Hemólisis de laboratorio (en muchos) Anemia hemolítica (en algunos) Contraindicado si existen Hb inestables o déficit de G6PDH Rash
Azatioprina	1-2 mg/Kg/día (máx. 150 mg/día)	60%	1 a 6 meses	Alteración del hepatograma, Anemia, leucopenia, infección
Micofenolato	1g 2 veces/día por 3 a 4 semanas	45 – 75 %	4 – 6 semanas	Cefalea, dorsalgia, infección
Ciclosporina A	5mg/Kg/día por 1 semana. Luego 2-3 mg/Kg/día	50-80%	3 a 4 semanas	Ajustar según ciclosporinemia (100-200 ng/mL). Vigilar función renal, HTA, infección
Vincristina	1-2 mg/dosis EV por semana (dosis total 6 mg)	10-75%	1 a 2 semanas	Neuropatía, constipación, flebitis infusional

Ciclofosfamida	1-2 mg/Kg/día, oral o pulsos EV 1g/m2 cada 2-4 semana por 1-3 dosis	25-80%	1 semana a 4 meses	Mielosupresión Segundas neoplasias Esterilidad en jóvenes
----------------	---	--------	-----------------------	---

Cuadro 10. Tratamiento de pacientes adultos con PTI. Opciones de tercera línea. ⁽²⁰⁾

CAPITULO II

Objetivo General

- Evaluar los tratamientos farmacológicos actuales de la trombocitopenia inmune primaria.

Objetivos Específicos

- Determinar el aumento de plaquetas con cada esquema de tratamiento y establecer cual es más efectivo.
- Determinar cuáles son los efectos adversos más frecuentes con cada esquema de tratamiento.
- Identificar qué calidad de respuesta terapéutica de la TIP prevalecieron en la población estudiada.
- Determinar la influencia de la edad y sexo en la respuesta del tratamiento.

Hipótesis

Los tratamientos farmacológicos para la trombocitopenia inmune primaria que se encuentran en vigencia elevan las plaquetas > 100.000 micro/L de respuesta terapéutica completa con notable mejoría clínica.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de Trombocitopenia inmune primaria
2. Pacientes mayores de 18 años atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo entre el periodo de enero 2013 hasta enero 2018.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con enfermedades asociadas.
2. Pacientes embarazadas.
3. Pacientes con esplenectomía.

Materiales y métodos

El diseño de este estudio es descriptivo retrospectivo observacional; se incluyeron pacientes mayores de 18 años atendidos en el servicio de consulta externa de Hematología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo entre el periodo de enero 2013 hasta enero 2018.

La población de pacientes que se escogió fue de 484 (universo); mediante el cálculo aritmético nos dio una muestra de 119, los cuales fueron seleccionados de manera aleatoria, considerando los criterios de inclusión y exclusión.

En la tabla 1 se detalla las variables estudiadas y la forma de recolección de las mismas.

Variables de Supervisión	Indicador (dimensiones)	Valor final (unidades - categorías)	Tipo de variable
Tratamiento Farmacológico	Historia Clínica de cada paciente con el CIE10 – D69 obtenido en el sistema AS400 del Hospital Teodoro Maldonado Carbo	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoide • Inmunoglobulinas intravenosas • Inmunosupresores • Inmunosupresores • Agentes economizadores de corticosteroides • Anticuerpos monoclonales • Agonista del receptor de la trombopoyetina 	Categoría Nominal
Variable Asociadas	Indicadores	Valor final	Tipo de variable
Edad	Historia Clínica de cada paciente con el CIE10 – D69 obtenido en el sistema AS400 del Hospital Teodoro Maldonado Carbo	Tiempo en años	Categoría numérica
Sexo	Historia Clínica de cada paciente con el CIE10 – D69 obtenido en el sistema AS400	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino 	Categoría Nominal

	del Hospital Teodoro Maldonado Carbo		
Respuesta al tratamiento farmacológico	Historia Clínica de cada paciente con el CIE10 – D69 obtenido en el sistema AS400 del Hospital Teodoro Maldonado Carbo	Criterios de respuesta en la PTI: <ul style="list-style-type: none"> • Remisión completa • Respuesta • No respuesta • Perdida de respuesta • Corticodependencia PTI refractaria 	Categoría Nominal
Recuento plaquetario	Laboratorio de cada paciente con el CIE10 – D69 obtenido en el sistema AS400 del Hospital Teodoro Maldonado Carbo	Numero por ml ³	Categoría Numérica Continua
Efectos secundarios	Efectos colaterales por los diferentes tratamientos de cada paciente con el CIE10 – D69 obtenido en el sistema AS400 del Hospital Teodoro Maldonado Carbo	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragias • Petequias • Equimosis • Retención de líquidos • Molestias digestivas • Foliculitis, acné • Osteoporosis • Dolor de cabeza • Dolor articular 	Categoría Nominal

Tabla 1. Operacionalización de las variables. (Galán A., Vite A. 2019)

Los datos fueron recolectados a través de una recopilación de historias clínicas de la base de datos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, con el CIE 10 de pacientes con TIP (D69) desde enero 2013 hasta enero 2018, en el sistema AS 400; los cuales fueron ingresados en una hoja de cálculo de Excel (Microsoft Office) y posteriormente se realiza el análisis estadístico usando SPSS/PC versión 22 para Windows.

CAPITULO III

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 119 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión donde se encontró que la mayor parte de pacientes fueron de sexo femenino que correspondió al 61.3% de la población (73 personas), y los masculinos correspondieron al 38.7% (46 pacientes) (**Ver Gráfico 1**); el promedio de edad fue de 48 años con desviación estandar de 17.7, máximo de 88 y mínimo de 19. Se dividió a la población estudiada en grupos etario, donde 19 personas (16.1%) pertenecieron al conjunto de 18-30 años, 38 personas (32.2%) al grupo de 31-45 años, 38 personas (32.2%) al grupo de 46-65 años y 23 personas (19.5%) al grupo de mayores de 65 años (**Ver Gráfico 2**).

A la población estudiada se les realizó un seguimiento tanto de control de sus plaquetas como el tratamiento empleado en 3 ocasiones, donde se encontró que la prednisona fue el fármaco utilizado con más frecuencia en los tres controles. En el primer control de tratamiento hallamos que la prednisona como componente farmacológico único fue utilizado por el 60.5% de la población (72 pacientes), seguido por los 9 usuarios de Azatioprina (7.5%) convirtiéndolos los fármacos más frecuentes en este grupo. En el segundo control los medicamentos más prevalentes fueron la prednisona + azatioprina como componentes farmacológicos combinados consumidos por 29 pacientes (24.97% de la población estudiada) seguido de la prednisona como monoterapia por 27 pacientes (22.69%). En el tercer control de tratamiento el fármaco más utilizado fue nuevamente la prednisona en 21 ocasiones (18.7% de la población), seguido de la prednisona + azatioprina consumido por 13 pacientes (11.61%). (**Ver tabla 2.1; 2.2; 2.3**)

Se determinó que los pacientes, luego del determinado esquema terapéutico, tuvieron plaquetas por encima de 100000 (n=89) donde 55 (61.8%) eran mujeres y 34 (38.2%) eran varones ($p=0.224$) y el grupo etario que predominó fueron 31 (35.2%) personas entre 31 a 45 años. (**Tabla 3**) Al relacionar las variables criterios de respuesta al tratamiento con el aumento o no de

plaquetas encontramos que con mayor frecuencia 61 (68.5%) pacientes tuvieron respuesta completa y el valor de sus plaquetas postratamiento fue por encima de las 100000 micro/L. **(Ver tabla 4)**

También relacionamos las variables grupo etario con respuesta al tratamiento donde encontramos que 23 pacientes entre 31-45 años y 19 pacientes entre 46-65 años tuvieron respuesta completa. **(Ver tabla 5)**

En la **Grafico 3** se describen los efectos adversos que los pacientes presentaron posterior al tratamiento, donde la mayoría (88 pacientes, 73.9%) reporto no haber padecido ningún síntoma, mientras que 7 (3.4%) manifestaron astenia con diarrea y 5 (4.2%) reportaron acné, cefalea y astenia **(Ver Gráfico 3)**. Al relacionar las variables efectos secundarios con plaquetas encontramos que, con mayor frecuencia, 64 pacientes, no tuvieron ningún efecto secundario y sus plaquetas estaban por encima del límite normal (por encima de 100.000 plaquetas). **(Ver tabla 6)** En cuanto al grupo etario, al relacionarlo con los efectos adversos, se percibió que la mayor parte de los pacientes no tuvieron ningún efecto secundario, con una frecuencia de 32 pacientes entre 46-65 años y 25 pacientes entre 31-45 años. **(Ver tabla 7)**

También se exponen las fases de la enfermedad en la que los pacientes fueron clasificados, 60 fueron de tipo crónico, 36 de reciente diagnóstico, 20 como persistentes y 3 severos **(Ver Tabla 8)**. Al relacionarlo con los grupos etarios encontramos con mayor prevalencia, 21 pacientes entre 46-65 años y 17 pacientes entre 31-45 años en la fase crónica. **(Ver tabla 9)**

Se procedió a medir el grado de hemorragia mediante el empleo de la escala de la OMS, donde rescatamos que 48 (40.34%) personas no tuvieron hemorragia, 31 (26.05%) petequias, 25 (24.01%) equimosis, 8 (6.72%) hemorragia mucosa mayor o sangrado sin secuelas y 7 (5.08%) hemorragia mayor, parenquimatosa o sangrado que deja secuelas. **(Ver tabla 10)** Al asociar el grado de hemorragia con los grupos etarios encontramos con mayor frecuencia, 19 pacientes entre 31-45 años y 13 pacientes entre 46-65 años no tuvieron hemorragia. **(Ver tabla 11)**

Al medir el grado de severidad mediante la escala de la OMS, percibimos que 84 (80.59%) pacientes tuvieron hemorragia menor, 22 (18.49%) hemorragia leve, 6 (5.04%) hemorragia moderada y 7 (5.88%) hemorragia de mucosas que pone en riesgo la vida o sospecha de hemorragia interna. **(Ver Tabla 12)**

Al relacionarlo con el grupo etario encontramos con mayor frecuencia, 34 pacientes entre 31-45 años y 25 pacientes entre 46-65 años, que tuvieron hemorragia menor. **(Ver tabla 13)**

CAPITULO IV

DISCUSIÓN

Según García-Reyes B, de la Revisión de Trombocitopenia Inmune Primaria, los enfermos adultos con TIP presentan un curso crónico, en la mayoría de los casos aproximadamente el 80% -90% de los individuos responden al tratamiento de primera línea.⁽¹⁰⁾ En nuestra población de estudio la fase de la enfermedad que prevaleció con mayor frecuencia fue la de tipo crónico con un número de 60 (50,4%) pacientes y al relacionar las variables criterios de respuesta al tratamiento con el aumento o no de plaquetas encontramos que con mayor frecuencia, 61 (68.5%) pacientes, tuvieron respuesta completa y el valor de sus plaquetas postratamiento fue por encima de las 100000, demostrando que la asociación es estadísticamente significativa. Además, se determinó que la mayoría de los pacientes, luego del determinado esquema terapéutico, tuvieron plaquetas por encima de 100000 (n=89); 55 (61.8%) eran mujeres y 34 (38.2%) eran varones ($p=0.224$) y el grupo etario que predominó fueron 31 (35.2%) personas entre 31 a 45 años. Se evidenció que no hay una asociación estadísticamente significativa.

En los resultados de las encuestas de Meillón a hematólogos mexicanos encontró que el fármaco de primera línea más empleado contra TIP fue la prednisona (67%) seguido de la dexametasona (24%); por otro lado, el 67% de médicos manifestaron que si la terapéutica con glucocorticoides fallaba, indicaban la esplenectomía como segunda línea, el 33% de encuestados prefirieron tratamientos más conservadores que consistían en combinaciones como: glucocorticoides con danazol, corticoides con inmunosupresores o glucocorticoides con rituximab.⁽³⁾ Nuestros datos concuerdan relativamente con Meillón dado que la monoterapia con prednisona se utilizó con mayor frecuencia, utilizado por el 60.5% de la población (72 pacientes), como tratamiento de primera línea en el primer control, mientras que la combinación de azatioprina más prednisona fue la terapia combinada más prevalente en el segundo control con una frecuencia de 29 pacientes (24.97% de la población estudiada) y en el tercer control seguido de la prednisona la combinación

prednisona + azatioprina fueron consumido por 13 pacientes (11.61%), la cual es considerada como tercera línea.

Donald M Arnold indica que los agentes más utilizados para el tratamiento inicial contra la TIP son los glucocorticoides e inmunoglobulinas intravenosas; por lo se prefiere los glucocorticoides a corto plazo por su fácil administración, menor costo y efectos colaterales; se debe tener cuidado con las dosis altas y a largo plazo porque afectan el estado de ánimo y causan insomnio.⁽²⁶⁾ Los glucocorticoides aumentan el recuento de plaquetas en aproximadamente dos tercios de los pacientes y la mayoría de estos responden favorablemente dentro de 2 a 5 días. Se han informado de remisiones completas de TIP a largo plazo en el 20% de pacientes que siguieron esta familia farmacológica.^(26,27) Sin embargo, en nuestro estudio los glucocorticoides se lo uso con poca frecuencia como primera línea de tratamiento para TIP, primer control: uso de Dexametasona en 3 pacientes (2.52%) y metilprednisolona en 1 paciente (0.54%) de 119 pacientes; y en el segundo control: dexametasona en 1 paciente (0.84%) de 119 pacientes, por tal motivo no concordamos estadísticamente con el estudio de Donald A. debido a su baja frecuencia en el tratamiento de TIP. *Roque* en su estudio concluyó que el uso de la dexametasona en altas dosis puede ser el tratamiento de elección tras el fracaso de la prednisona u otras alternativas terapéuticas, por lo que se lo debe considerar antes que la esplenectomía y otros tratamientos tóxicos o costosos, lo cual si se relacionó con nuestro estudio al usar prednisona como primera elección de la primera línea del tratamiento de TIP y tras el fracaso de este, el uso de glucocorticoides.⁽²⁸⁾

La *Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia*, y la *Asociación Española de Pediatría* recomendaron usar la prednisona (1 mg/kg/d) como agente farmacológico de primera línea para el tratamiento de TIP ya que las respuestas suelen aparecer en torno al 40-70% a los 5-10 días y de ellas el 30% suelen mantenerse, de tal forma que en nuestro estudio pudimos determinar que la prednisona tuvo una frecuencia de 72 pacientes con un 60.5% en el primer control, 27 pacientes con un 22.69% en el segundo control y 21 pacientes con 18.78% en el tercer control nombrándolo como primera

opción terapéutica de la primera línea de tratamiento de 119 pacientes que se estudió en cada control; donde podemos decir que 21 pacientes (18.78%) usó prednisona como mantenimiento para el tratamiento de TIP ya que este grupo de población se mantuvo con dicho esquema hasta el tercer control dando una respuesta completa, por lo tanto se puede enlazar nuestras estadísticas con los estudios mencionados arrojando un porcentaje aproximado de respuesta completa. Otras opciones sugeridas son la dexametasona (40mg/d x 4 días cada 2 semanas x 3 ciclos) o las inmunoglobulinas intravenosas (1g/kg/d x 2 días) asociado a glucocorticoides.^(7,9)

La Sociedad española de Hematología y Hemoterapia recomienda como tratamiento de segunda línea la esplenectomía, manifestó que el 60% de los pacientes mantienen la respuesta a los 5 años. Mientras que para los pacientes refractarios a esta intervención quirúrgica o no para aquellos que este contraindicada o no acepten su realización, se indican el Rituximab o un agonista del receptor de trombopoyetina.⁽⁷⁾ Sin embargo, en este estudio se determinó como criterio de exclusión la esplenectomía por lo tanto se emplea como segunda línea Anti-CD20 (Rituximab) y agentes trombopoyéticos (Eltrombopag), dando como resultado en el segundo control con Rituximab 1 paciente (0.84%) y Eltrombopag 5 pacientes (4.20%) siendo el Eltrombopag el fármaco más usado como segunda línea; y en el tercer control tanto Rituximab como Eltrombopag 11 pacientes (9.82%) los cuales tuvieron igual frecuencia en cuanto al esquema de segunda línea de tratamiento de TIP. Por lo tanto podemos determinar, en relación al estudio *de James N George y de Donald M Arnold*, que el uso de un TPO-RA puede ser apropiado para un individuo cuyo recuento de plaquetas no responde adecuadamente a las terapias de primera línea mientras se consideran las terapias definitivas de segunda línea. En general, reservamos TPO-RA para pacientes con trombocitopenia grave persistente después de la esplenectomía y / o rituximab.^(29,30)

En cuanto la influencia de la edad y sexo en la respuesta del tratamiento *Donald M Arnold* determinó que un recuento de plaquetas > 100,000 fue mucho mayor en pacientes ≤60 años (64 versus 17 por ciento), lo cual lo po

demos relacionar con nuestro estudio ya que el grupo etario con respuesta completa al tratamiento fueron de 23 pacientes entre 31-45 años y 19 pacientes entre 46-65 años, pudimos observar que hay mayor porcentaje en el grupo de 31 y 45 años de edad es decir menores o igual a 60 años de edad.⁽²⁶⁾

CAPITULO V

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio, la tasa de aumento de plaquetas fue del 68.5% de los pacientes que tuvieron respuesta completa, es decir que el valor de sus plaquetas postratamiento fue por encima de las 100000 micro/L; por lo que concluimos que el tratamiento farmacológico administrado fue efectivo en nuestra población de estudio. Los fármacos que se emplearon con mayor frecuencia fueron: prednisona como monoterapia en el primer control con un 60.5%, seguido de prednisona con azatioprina como combinación en el segundo control con un 24.97%; sin embargo, aunque de menor frecuencia debido a su escasa disponibilidad en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, el esquema de segunda línea que se utilizó con mayor frecuencia debido a su efectividad fue el Eltrombopag con un 4.20%; y en el tercer control vuelve a ser más frecuente la prednisona con un 18.7% seguido de la prednisona + azatioprina con un 11.61%.

Los efectos colaterales que más se reportaron fueron: astenia con diarrea con 5.9% y acné con astenia más cefalea con 4.2%, sin embargo, predominaron los pacientes sin efectos secundarios con un 73.9%.

Dentro de los criterios de respuesta terapéutica mayor a 100.000 micro/L, los tipos que más se encontraron fueron los pacientes con respuesta completa con un 68.5%, seguido de los corticodependientes con un 28,1%; y los criterios que se encontraron con mayor frecuencia en pacientes con plaquetas menor a 100.000 micro/L fueron los que no tuvieron respuesta terapéutica con un 52.2% seguido de una respuesta parcial con un 26.1% y de una pérdida de respuesta completa y de pacientes corticodependientes con un 8.7%.

Los pacientes que tuvieron plaquetas por encima de 100.000 micro/L el 61.8% fueron mujeres y 38.2% varones y el grupo etario que predominó en tener una respuesta completa fueron los pacientes entre 31-45 años con una frecuencia de 23 y entre 46-65 años con un frecuencia de 19.

El manejo de TIP se trata de esquematizar las líneas de tratamiento de acuerdo a las respuestas que presentan ante el manejo correspondiente y

sobre todo individualizar la elección del agente según la disponibilidad, el costo, las comorbilidades del paciente y la preferencia del paciente.

Bibliografía

1. Stasi R, Provan D. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults. *Mayo Clin Proc.* 1 de abril de 2004;79(4):504-22.
2. Alvarado-Ibarra M, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Amador-Pérez AO, Anaya-Cuéllar I, Añorve-Hernández É, et al. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol.* 15 de diciembre de 2016;17(4):268-86.
3. Meillón-García LA, García-Chávez J, Gómez-Almaguer D, Gutiérrez-Espíndola GR, Martínez- Murillo C. Trombocitopenia inmune primaria (TIP) del adulto en México: características nacionales y su relación con la literatura internacional. *Gac Médica México.* 2014;150(4):279-88.
4. 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.* 14 de enero de 2010;115(2):168-86.
5. María Luisa Lozano Almela. Controversias en el manejo de la trombocitopenia inmune primaria [Internet]. PERMANYER; 2015. Disponible en: <http://www.hematoncologia.com/archivos/area-pacientes/PDF-1.LOZANO-7.pdf>
6. Arnold DM, Kelton JG. Current options for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* octubre de 2007;44(4 Suppl 5):S12-23.
7. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: documento de consenso. Madrid: Prodrug Multimedia; 2011.
8. Sanz MÁ, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clínica.* marzo de 2012;138(6):261.e1-261.e17.
9. Monteagudo E, Fernández-Delgado R, Sastre A, Toll T, Llorca A, Molina J, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). *An Pediatría.* 1 de junio de 2011;74(6):414.e1-414.e8.
10. García-Reyes B, Espinosa-Valdespino L, Nava-Zavala AH, Rubio-Jurado B. Trombocitopenia inmune primaria. *El Resid.* 15 de noviembre de 2015;10(3):154-65.
11. Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol.* 1 de julio de 2013;98(1):24-33.
12. Provan D. Characteristics of immune thrombocytopenic purpura: a guide for clinical practice. *Eur J Haematol.* marzo de 2009;82:8-12.

13. PTI Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria Med_Clin_2012_Mar_17_138(6)_261 [Internet]. Scribd. [citado 12 de enero de 2019]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/91771988/PTI-Diagnostico-tratamiento-y-seguimiento-de-la-trombocitopenia-inmune-primaria-Med-Clin-2012-Mar-17-138-6-261>
14. Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. *Autoimmun Rev.* abril de 2014;13(4-5):577-83.
15. 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 of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 12 de marzo de 2009;113(11):2386-93.
16. George JN. Sequence of treatments for adults with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2012;87(S1):S12-5.
17. Alonso Flores López, Elisa Orna Montero. Tratamiento de la purpura trombocitopenica inmune del adulto [Internet]. Vol. 11. Consenso versus disenso; 2010. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.452.8213&rep=rep1&type=pdf#page=30>
18. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1 de julio de 1996;88(1):3-40.
19. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet Lond Engl.* 10 de septiembre de 1994;344(8924):703-7.
20. Guia-de-sangrado.pdf [Internet]. [citado 19 de enero de 2019]. Disponible en: <http://www.grupocaht.com/wp-content/uploads/2018/01/Guia-de-sangrado.pdf#page=125>
21. Rosana Marta, Mónica Martínez, Daniel Fassi. Guía de sangrado: diagnóstico y tratamiento [Internet]. 2016. Disponible en: <http://www.grupocaht.com/wp-content/uploads/2018/01/Guia-de-sangrado.pdf#page=125>
22. Guía práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) [Internet]. YOU & US, S.A. 2014; 2014. Disponible en: http://www.sclhh.org/docs/pdf/consenso/Guia%20PTI_revisada%2028%2007%202014.pdf
23. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy

in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 14 de mayo de 2009;113(20):4834-40.

24. Roque-García W. Trombocitopenia inmune primaria refractaria: opciones terapéuticas. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter*. diciembre de 2012;28(4):327-46.

25. Darling Jeanneth Barrios Murillo. Score predictivo para púrpura trombocitopénica crónica [Internet]. 2016. Disponible en: <http://repositorio.unan.edu.ni/3234/1/67825.pdf>

26. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Initial treatment and prognosis - UpToDate [Internet]. [citado 26 de agosto de 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-itp-in-adults-initial-treatment-and-prognosis?search=primary%20immune%20thrombocytopenia&topicRef=6676&source=see_link

27. Mizutani H, Furubayashi T, Imai Y, Kashiwagi H, Honda S, Take H, et al. Mechanisms of corticosteroid action in immune thrombocytopenic purpura (ITP): experimental studies using ITP-prone mice, (NZW x BXSB) F1. *Blood*. 15 de febrero de 1992;79(4):942-7.

28. Roque W. Altas dosis de dexametasona en la trombocitopenia inmune primaria crónica. *Rev Cuba Hematol* [Internet]. 2012;28(4):404-15. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000400009

29. George JN, Terrell DR. Novel thrombopoietic agents: a new era for management of patients with thrombocytopenia. *Haematologica*. octubre de 2008;93(10):1445-9.

30. Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 de julio de 2011;(7):CD008235.

ANEXOS

ANEXO: Imágenes

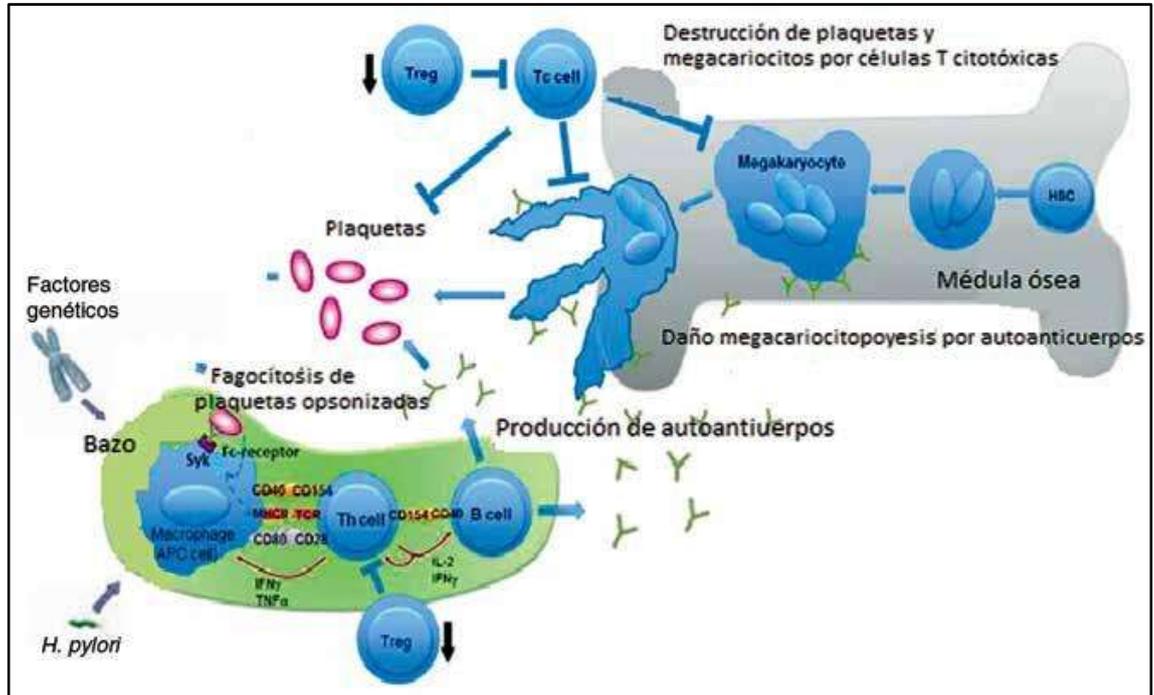


Fig. 1. Representación esquemática de la fisiopatología de trombocitopenia inmune primaria.⁽¹¹⁾



Fig. 2. Signos y síntomas de la TIP: púrpura seca(A) y húmeda (B).

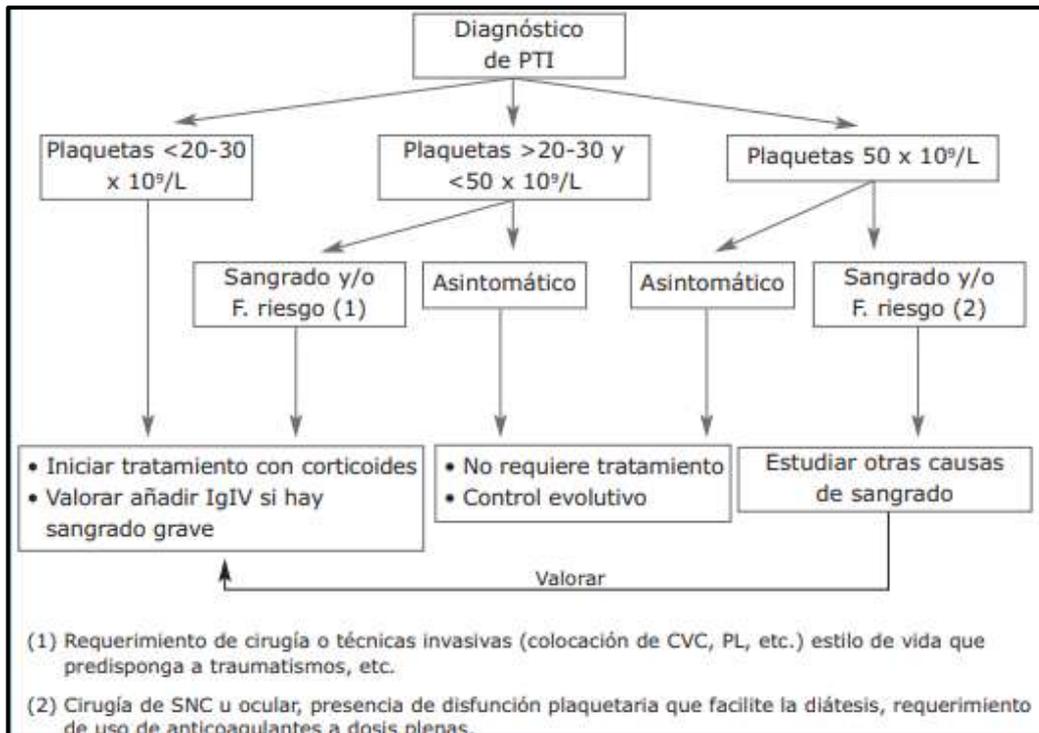


Fig. 3. Algoritmo de decisión a la hora de iniciar tratamiento en pacientes diagnosticados de TIP. (7)

ANEXO: Gráficos



Gráfico 1: Características poblacionales, según el sexo.(Galán A., Vite A. 2019)

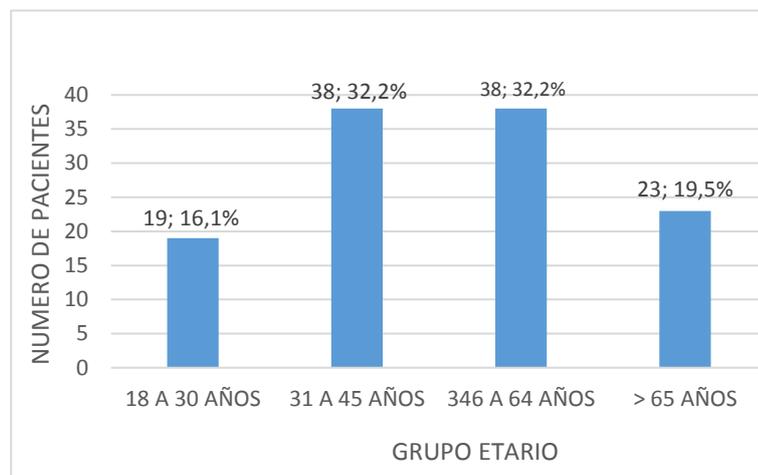


Gráfico 2. Características poblacionales, según el grupo etario (Galán A., Vite A. 2019)

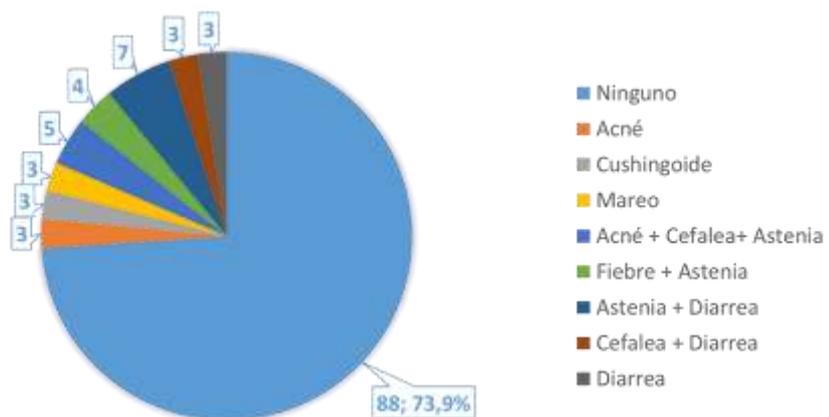


Gráfico 3. Efectos secundarios que presentó la población posterior al tratamiento, (p=0.563). (Galán A., Vite A. 2019)

ANEXO: Tablas

TRATAMIENTO	1ER CONTROL	
	Frecuencia	%
Prednisona	72	60.5
Dexametasona	3	2.52
Metilprednisolona	1	0.84
Ciclosporina a	3	2.52
Azatioprina	9	7.56
Rituximab	1	0.84
Prednisona + dexametasona	3	2.52
Prednisona + metilprednisolona	3	2.52
Prednisona + azatioprina	6	5.04
Prednisona + ac folico	7	5.88
Dexametasona + metilprednisolona	1	0.84
Dexametasona + inmunoglobulina humana	1	0.84
Dexametasona + rituximab	1	0.84
Metilprednisolona + inmunoglobulina humana	1	0.84
Metilprednisolona + ac folico	1	0.84
Ciclosporina a + azatioprina	1	0.84
Danazol + azatioprina	2	1.68
Azatioprina + ac folico	1	0.84
Metilprednisolona + prednisona + ac folico	1	0.84
Prednisona + danazol + azatioprina	1	0.84

Tabla 2.1. Esquema terapéutico usado en el primer control de TIP.

	2DO CONTROL	
	Frecuencia	%
Prednisona	27	22.69
Metilprednisolona	1	0.84
Rituximab	1	0.84
Eltrombopag	5	4.20
Prednisona + dexametasona	3	2.52
Prednisona + metilprednisolona	1	0.84
Prednisona + ciclosporina	5	4.20
Prednisona + azatioprina	29	24.37
Prednisona + rituximab	5	4.20
Prednisona + eltrombopag	6	5.04
Prednisona + ac folico	9	7.56
Dexametasona + azatioprina	1	0.84
Dexametasona + rituximab	1	0.84
Metilprednisolona + inmunoglobulina humana	1	0.84
Metilprednisolona + ac folico	2	1.68
Ciclosporina a + azatioprina	9	7.56
Danazol + azatioprina	2	1.68

Azaioprina + ac folico	1	0.84
Prednisona + dexametasona + rituximab	2	1.68
Dexametasona + metilprednisolona + rituximab	1	0.84
Prednisona + dexametasona + eltrombopag	1	0.84
Prednisona + danazol + azatioprina	5	4.20
Dexametasoma + inmunoglobulina humana + metilprednisolon	1	0.84
Prednisona + azatioprina+ rituximab	1	0.84
Prednisona + azatioprina + ciclosporina	1	0.84

Tabla 2.2. Esquema terapéutico usado en el segundo control de TIP.

TRATAMIENTO	3ER CONTROL	
	Frecuencia	%
Prednisona	21	18.75
Azatioprina	1	0.89
Rituximab	11	9.82
Eltrombopag	11	9.82
Prednisona + dexametasona	4	3.57
Prednisona + metilprednisolona	1	0.89
Prednisona + ciclosporina	2	1.79
Prednisona + azatioprina	13	11.61
Prednisona + rituximab	4	3.57
Prednisona + eltrombopag	6	5.36
Prednisona + ac folico	6	5.36
Ciclosporina a + azatioprina	3	2.68
Danazol + azatioprina	4	3.57
Azaioprina + eltrombopag	2	1.79
Rituximab + eltrombopag	1	0.89
Prednisona + dexametasona + rituximab	2	1.79
Prednisona + dexametasona + eltrombopag	1	0.89
Prednisona + danazol + azatioprina	3	2.68
Prednisona + azatioprina+ rituximab	4	3.57
Prednisona + azatioprina + ciclosporina	2	1.79
Prednisona + eltrombopag + azatioprina	2	1.79
Metilprednisolona + azatioprina + rituximab	1	0.89
Azatioprina + ciclosporina + ac folico	2	1.79
Dexametasona + metilprednisolona + rituximab + ciclosporina a	1	0.89
Prednisona + dexametasona + azatioprina + rituximab	1	0.89
Prednisona + azatioprina + danazol + rituximab	2	1.79
Prednisona + azatioprina + ciclosporina + rituximab	1	0.89

Tabla 2.3. Esquema terapéutico usado en el tercer control de TIP.

		Plaquetas Postratamiento				Chi cuadrado Valor p
		Por debajo del límite normal		Por encima del límite normal		
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Género	Masculino	12	52,2%	34	38,2%	0,224
	Femenino	11	47,8%	55	61,8%	
Grupo Etario	18 a 30 años	5	21,7%	13	14,8%	0,233
	31 a 45 años	3	13,0%	31	35,2%	
	46 a 64 años	9	39,1%	27	30,7%	
	mayores de 65 años	6	26,1%	17	19,3%	

Tabla 3. Asociación entre género y grupo etario con valor de plaquetas postratamiento. Se evidenció que no hay una asociación estadísticamente significativa. (Galán A., Vite A. 2019)

		Plaquetas Postratamiento				Chi cuadrado Valor p
		Por debajo del límite normal		Por encima del límite normal		
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Respuesta al tratamiento	Corticodependiente	2	8,7%	25	28,1%	0,00
	De reciente diagnóstico	0	0,0%	3	3,4%	
	Perdida de respuesta completa	2	8,7%	0	0,0%	
	Respuesta completa	1	4,3%	61	68,5%	
	Respuesta parcial	6	26,1%	0	0,0%	
	Sin respuesta	12	52,2%	0	0,0%	

Tabla 4. Asociación entre respuesta al tratamiento con valor plaquetas postratamiento, es estadísticamente significativa ($p=0.00$). (Galán A., Vite A. 2019)

Grupo Etario	Respuesta al tratamiento						Chi cuadrado valor p
	Cortico-dependiente	De reciente diagnóstico	Perdida de respuesta completa	Respuesta completa	Respuesta parcial	Sin Respuesta	
18-30 años	2	0	1	12	1	3	0,415
31-45 años	13	0	0	23	2	0	
46-65 años	8	2	1	19	2	6	
> de 65 años	7	1	0	11	1	3	

Tabla 5. Relación de grupo etario con respuesta al tratamiento, ($p=0.415$).
(Galán A., Vite A. 2019)

Efectos Secundarios	Plaquetas postratamiento		Chi cuadrado Valor p
	Por debajo del límite normal	Por encima del límite normal	
Ninguno	19	64	0,563
Acné	0	3	
Cushingoide	0	3	
Mareos	0	2	
Acné + Cefalea+ Astenia	2	2	
Fiebre + Astenia	0	4	
Astenia + Diarrea	1	6	
Cefalea + Diarrea	0	3	
Diarrea	1	2	

Tabla 6. Relación entre valor plaquetas postratamiento y efectos secundarios.
(Galán A., Vite A. 2019)

Efectos Secundarios	Grupo Etario				Chi cuadrado valor p
	18 a 30 años	31 a 45 años	46 a 64 años	mayores de 65 años	
<i>Ninguno</i>	14	25	32	16	0,645
<i>Acné</i>	0	1	1	1	
<i>Cushingoide</i>	1	1	0	1	
<i>Mareos</i>	1	2	0	0	
<i>Acné + Cefalea+ Astenia</i>	2	1	1	1	
<i>Fiebre + Astenia</i>	0	3	1	0	
<i>Astenia + Diarrea</i>	0	4	1	2	
<i>Cefalea + Diarrea</i>	1	1	0	1	
<i>Diarrea</i>	0	0	2	1	

Tabla 7. Asociación entre grupo etario y efectos secundarios, ($p=0.645$).
(Galán A., Vite A. 2019)

Fases de la enfermedad	Frecuencia	Porcentaje
Crónico	60	50,4%
De reciente diagnostico	36	30,3%
Persistente	20	16,8%
Severa	3	2,5%

Tabla 8. Frecuencia y porcentaje según la fase de enfermedad. (Galán A., Vite A. 2019)

Grupo Etario	Fases de la enfermedad				Chi cuadrado valor p
	Crónico	De reciente diagnóstico	Persistente	Severo	
18-30 años	9	5	3	2	0,168
31-45 años	17	17	4	0	
46-65 años	21	9	8	0	
> de 65 años	12	5	5	1	

Tabla 9. Asociación entre los grupos etarios y fases de la enfermedad, ($p=0.168$). (Galán A., Vite A. 2019)

Grado de Hemorragia OMS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulado
Grado 0	48	40,3	40,3	40,3
Grado 1	31	26,1	26,1	66,4
Grado 2	25	21,0	21,0	87,4
Grado 3	8	6,7	6,7	94,1
Grado 4	7	5,9	5,9	100,0
Total	119	100,0	100,0	

Tabla 10. Frecuencia y porcentaje de los pacientes clasificados según el grado de hemorragia OMS. (Galán A., Vite A. 2019)

Grupo etario	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Chi cuadrado valor p
18-30 años	8	3	4	3	1	0,285
31-45 años	19	11	7	1	0	
46-65 años	13	11	10	2	2	
> de 65 años	8	5	4	2	4	

Tabla 11. Asociación entre los grupos etarios y grados de hemorragia según la OMS, ($p=0.285$). (Galán A., Vite A. 2019)

Grado de Severidad OMS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulado
I	84	70,6	70,6	70,6
II	22	18,5	18,5	89,1
III	6	5,0	5,0	94,1
IV	7	5,9	5,9	100,0
Total	119	100,0	100,0	

Tabla 12. Frecuencia y porcentaje de los pacientes clasificados según el grado de severidad OMS. (Galán A., Vite A. 2019)

Grupo etario	I	II	III	IV	Chi cuadrado valor p
18-30 años	11	4	3	1	0,027
31-45 años	34	4	0	0	
46-65 años	25	9	2	2	
> de 65 años	13	5	1	4	

Tabla 13. *Relación entre los grados de severidad según la OMS con los grupos etarios, ($p=0.027$). (Galán A., Vite A. 2019)*



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Galán Velasco Ayrianna Katusca**, con C.C: # **0951480540** autora del trabajo de titulación: **“Eficacia del tratamiento farmacológico de la trombocitopenia inmune primaria en pacientes mayores de 18 años de edad que acuden al servicio de hematología del hospital Teodoro Maldonado Carbo desde enero 2013 hasta enero 2018”**, previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 4 de septiembre del 2019

f. _____

NOMBRE: **GALÁN VELASCO AYRIANNA KATIUSCA**

C.C: 0951480540



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Vite Tolozano Allisson Brigitte**, con C.C: # **0927067710** autora del trabajo de titulación: **“Eficacia del tratamiento farmacológico de la trombocitopenia inmune primaria en pacientes mayores de 18 años de edad que acuden al servicio de hematología del hospital Teodoro Maldonado Carbo desde enero 2013 hasta enero 2018”**, previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 4 de septiembre del 2019

f. _____

NOMBRE: **VITE TOLOZANO ALLISSON BRIGGITTE**

C.C: 0927067710



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	Eficacia del tratamiento farmacológico de la trombocitopenia inmune primaria en pacientes mayores de 18 años de edad que acuden al servicio de Hematología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde enero 2013 hasta enero 2018.		
AUTOR(ES)	Galán Velasco Ayrianna Katusca, Vite Tolozano Allison Brigitte		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Dr. Molina Saltos Luis Fernando		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	04 de septiembre del 2019	No. DE PÁGINAS:	48
ÁREAS TEMÁTICAS:	Medicina Interna, Hematología, Inmunología		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Trombocitopenia inmune primaria (TIP), plaquetas < 100.000micro/L, anticuerpos antiplaquetarios, corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa, rituximab, los agonistas del receptor de la trombopoyetina.		
RESUMEN/ABSTRACT:	<p>La púrpura trombocitopénica inmunitaria primaria (TIP) se caracteriza por trombocitopenia aislada (plaquetas < 100.000micro/L).(1–3). La mayoría de los adultos con TIP responden a los corticosteroides y la inmunoglobulina intravenosa los cuales forman parte del tratamiento de primera línea, pero la mayoría presentan recaídas por lo que requieren de un tratamiento adicional, (4,5) rituximab y los agonistas del receptor de la trombopoyetina. Los inmunosupresores y los fármacos citotóxicos se siguen utilizando en pacientes refractarios.(6,7) Objetivo: Evaluar los tratamientos farmacológicos actuales de la trombocitopenia inmune primaria. Materiales y Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo observacional. Los pacientes fueron seleccionados de manera aleatoria, considerando los criterios de inclusión (Diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria, atendidos en el servicio de consulta externa de Hematología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo entre el periodo de enero 2013 hasta enero 2018) y criterios de exclusión (Poseer enfermedades asociadas, pacientes embarazadas) obteniendo una muestra de 119 pacientes. Resultados: En el estudio se observó a los pacientes que mejoraron sus plaquetas por encima de 100000 (n=89), 55 (61.8%) eran mujeres y 34 (38.2%) varones (p=0.224). Al relacionar varias variables entre ellos, criterios de respuesta al tratamiento con el aumento o no de plaquetas se encontró que con mayor frecuencia, 61 (68.5%) personas, tuvieron respuesta completa(n=66) seguidos de "Corticodependientes" (n=30). Los efectos colaterales que más predominaron fueron los pacientes sin efectos secundarios. Conclusiones: Se determinó que el 68,5% de pacientes tuvieron una respuesta completa (plaquetas > 100.000micro/L) como criterio de calidad de esquema terapéutica en los tres controles de tratamiento, por lo que concluimos que el tratamiento farmacológico administrado fue efectivo en nuestra población de estudio. Los fármacos que se emplearon con mayor frecuencia fueron: prednisona como monoterapia (60,5%), seguido de prednisona con azatioprina como combinación (24,97%). Sin embargo, aunque de menor frecuencia, el esquema de segunda línea que se utilizó con mayor frecuencia fue el Eltrombopag (4,20%).</p> <p>Primary immune thrombocytopenic purpura (IPT) is characterized by isolated thrombocytopenia (platelets < 100,000micro/L). (1–3). Most adults with TIP respond to corticosteroids and intravenous immunoglobulin which are part of first-line treatment, but most have relapses for additional treatment, (4,5) rituximab and thrombopoietin receptor agonists. Immunosuppressants and cytotoxic drugs are still used in refractory patients. (6,7) Objective: To evaluate current pharmacological treatments of primary immune thrombocytopenia. Materials and Methods: Observational retrospective descriptive study. Patients were selected randomly, considering the inclusion criteria (Diagnosis of primary immune thrombocytopenia, attended at the External Hematology Consultation Service of Theodoro Maldonado Carbo Hospital between the period of January 2013 to January 2018) and exclusion criteria (Possession of associated diseases, pregnant patients) obtaining a sample of 119 patients. Results: Patients who improved their platelets above 100000 (n.89), 55 (61.8%) were observed in the study. were women and 34 (38.2%) males (p-0.224). By relating several variables between them, treatment response criteria with the increase or not of platelets was found to be more frequently, 61 (68.5%) had a complete response(n-66) followed by "Corticodependent" (n-30). The most prevalent side effects were patients without side effects. Conclusions: It was determined that 68.5% of patients had a complete response (platelets > 100,000micro/L) as a therapeutic scheme quality criterion in the three treatment controls, so we concluded that drug treatment administered was effective in our study population. The most commonly used drugs were: prednisone as monotherapy (60.5%), followed by prednisone with azathioprine as a combination (24.97%). However, although less frequently, the most commonly used second-line scheme was Eltrombopag (4.20%).</p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0967605721 - 0980893925	E-mail: ayrianna_galanvelasco@hotmail.com allisonvite@hotmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):::	Nombre: Dr. Andrés Ayón G.		
	Teléfono: +593 997572784		
	E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec		