

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"PURPURA TROMBOCITOPENICA AUTOINMUNE"

(Revisión de 30 casos en el Departamento  
de Pediatría del Hospital Roosevelt)

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la  
Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

POR:

MARIO ALFREDO PORRES ORTEGA

En el acto de su investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

## PLAN DE TESIS

- I. INTRODUCCION .
- II. ANTECEDENTES .
- III. OBJETIVOS .
- IV. MATERIAL .
- V. METODO .
- VI. PRESENTACION DE RESULTADOS Y DISCUSION .
- VII. CONCLUSIONES .
- VIII. RECOMENDACIONES .
- IX. BIBLIOGRAFIA .

## INTRODUCCION

El término Púrpura Trombocitopénica Autoinmune ha sido propuesto recientemente para describir un síndrome clínico caracterizado por trombocitopenia, disminución en la vida media de las plaquetas, presencia de un factor antiplaquetario en el plasma y un número normal o incrementado de megacariocitos en la médula ósea. Hasta 1951 el término se aplicaba a un desorden clínico de etiología desconocida caracterizado básicamente por la presencia de trombocitopenia y púrpura.

No fue sino hasta ese mismo año en que Harrington proporcionó la evidencia que el proceso era mediado por anticuerpos. Para probarlo se inyectó 250 ml. de plasma obtenido de un paciente con Púrpura Trombocitopénica, desarrollándose muy pronto en él un episodio de la enfermedad, la caída en el conteo de plaquetas ocurrió inmediatamente alcanzando su mínimo nivel en 2-3 horas y restableciéndose a su valor normal en 4-6 días. Esa misma prueba fue efectuada en voluntarios observándose los mismos resultados (1, 9, 18). Desde esta fecha muchos investigadores se han dedicado a demostrar la naturaleza de este anticuerpo, habiéndose acumulado gran cantidad de datos muy interesantes que serán expuestos posteriormente.

El concepto etiológico de la enfermedad ha cambiado mucho desde esta época, hasta el punto que varios autores han propuesto otros términos para definirla, así Baldini (7), propuso el nombre de la Púrpura Trombocitopénica Inmunológica y Karpatkin (2, 20) el de Púrpura Trombocitopénica Autoinmune, aunque otros autores prefieren mantener el nombre de Púrpura Trombocitopénica Idiopática mientras no se demuestre que el proceso en determinado paciente es de naturaleza auto-inmune. Clínicamente el proceso se caracteriza por petequias, equimosis y sangrado

más o menos intenso en diversos órganos de la economía y difiere en cuanto a su comportamiento clínico entre adultos y niños. En esta revisión se hará especial énfasis en la edad pediátrica y de aquí en adelante se utilizará el nombre de Púrpura Trombocitopénica Autoinmune (PTA).

## ANTECEDENTES

### Historia:

La enfermedad se encuentra descrita en los escritos Hipocráticos en donde se hace referencia a su asociación con las fiebres pestilentes. Mucho más tarde en los siglos 16 y 17 se menciona su presencia en ausencia de fiebre. No fué sino hasta 1735 en que Paul Gottlieb Werlhof médico alemán hizo una descripción del "morbus maculosus hemorrhagicus" una corta publicación en donde hace referencia de un caso presentado de una niña adolescente la cual se recuperó espontáneamente. Willan en 1808 clasificó la Púrpura en 1. Simple, 2. Hemorrágica, 3. Alérgica, y 4. Contagiosa, posteriormente Krauss en 1883 y Denis en 1887 describieron la disminución de las plaquetas, mientras que Hayem en 1895 notó la falta de retracción del coágulo en los afectos de la enfermedad. Duke, en 1912 demostró la prolongación del tiempo de sangría; la fragilidad capilar fué observada por varios autores en varios países, así se encuentra descrita "Le signe de Lacet" por Well, signo de Grocco-Furgonis y la más conocida como lo es la prueba del esfigmomanómetro de Rumpel-Leede. Las esplenectomía en el tratamiento de la púrpura fué iniciada en 1916 a sugerencia de Kaznelson (21).

Desde 1951 se han producido notables adelantos en el concepto global de la enfermedad, empezando por Harrington quien descubrió el factor antiplaquetario; en 1960 se inició el uso de los inmunosupresores en el tratamiento; Najean en 1967 estudió los sitios donde se destruyen las plaquetas (15); Karpatkin Garg y Siskind perfeccionaron técnicas para la detección del anticuerpo y su medición en plasma; Harker y Finch (6) efectuaron estudios trombocinéticos y Akroyd esclareció el mecanismo de la Púrpura producida por drogas (1, 8). Uno de los últimos adelantos

en el tratamiento de la enfermedad apareció en 1978 y se refiere al uso de plasmaféresis para la remoción del anticuerpo en los casos crónicos (10).

#### Frecuencia:

La Púrpura Trombocitopénica Autoinmune es un proceso bastante frecuente en niños, desde los 3 meses de edad alcanzando su máximo entre los 3-5 años y es en este grupo donde más se observa la forma aguda o post-viral (3, 1). Ambos sexos están afectados por igual, mientras que en adultos se observa con más frecuencia en la mujer alcanzando una relación de mujeres/hombres de 2-4:1. La incidencia familiar es rara.

#### Fisiología:

Las plaquetas constituyen componente esencial del mecanismo hemostático del organismo y cualquier disminución en número o decremento en su función tiene profundas repercusiones en la capacidad del organismo para responder al trauma. Las plaquetas provienen de los megacariocitos de la médula ósea en donde su producción es aparentemente regulada por una sustancia llamada trombopoyetina. El sitio donde se produce y la naturaleza de esa sustancia no ha sido determinada, pero parece que actúa aumentando la producción de megacariocitos por sus precursores y aumentando la cantidad de plaquetas producida por cada megacariocito. Las plaquetas son células en forma de disco que no poseen núcleo, con un diámetro que oscila entre 2-4 micrones (6, 21). Con el microscopio electrónico se han reconocido dos estructuras citoplásmicas; una granular y bastante densa que aparentemente contiene serotonina y otra más granular que parece ser el sitio de depósito del ADP (difosfato de adenosina), además se han identificado depósitos de glucógeno, gránulos y mitocondrias y una proteína contractil similar a la

que existe en el músculo esquelético que parece ser la responsable de la retracción del coágulo.

De acuerdo a Harker y Finch (6) a través de estudios trombocinéticos, la vida media de las plaquetas es de  $9.9 \pm 0.6$  días con una producción diaria de  $35,000 \pm 4,300$ . Los valores normales varían según los distintos laboratorios pero se ha propuesto que es de 150,000 a 400,000 o también  $250,000 \pm 40,000 \times \text{mm}^3$ . Estudios en personas trombocitopénicas revelan que se pueden mantener una adecuada hemostasia por arriba de  $50,000 \times \text{mm}^3$ . Las plaquetas juegan un papel muy importante en la coagulación en virtud de por lo menos 3 mecanismos:

1. Proporcionan integridad al endotelio de los vasos sanguíneos.
2. Son parte integrante del mecanismo hemostático de estos vasos.
3. Son fuente de fosfolípido (Factor plaquetario 3) que es parte integrante de la vía intrínseca de la coagulación. Cuando se ponen en contacto las plaquetas con la superficie de un vidrio o con sustancia colágena se produce el siguiente mecanismo:
  - Adherencia a la superficie.
  - Transmisión intracelular que implica consumo de glucosa con intervención del sistema Adenil-Ciclasa y 5 AMP cíclico.
  - Liberación de ADP de su depósito en los gránulos citoplásmicos.
  - Liberación de factor plaquetarios 3 (FP3) (6).

Patogenia:

Como se mencionó en un principio, Harrington y col. en 1951 descubrieron un factor antiplaquetario en el suero de pacientes con PTA que era capaz de producir trombocitopenia en receptores voluntarios. Este descubrimiento sumado a las observaciones que se producía trombocitopenia en recién nacidos cuyas madres habían padecido PTA, la asociación del trastorno con otros de naturaleza auto-inmune tales como el síndrome de Evans-Fisher (Anemia hemolítica más trombocitopenia) y Lupus eritematoso sistémico dieron amplia base para considerar PTA desde el punto de vista inmunológico. Este mismo investigador y su grupo empezaron a desarrollar una prueba para detectar y medir el anticuerpo encontrándolo presente en el 60% de los enfermos. Más tarde Shulman y col. en 1965 descubrieron que se trataba de una IgG y se encontraba presente en la porción 7S de las inmunoglobulinas, se descubrió también que posee un peso molecular de 150.000 y es capaz de atravesar la placenta (2, 7).

Este anticuerpo reacciona con un antígeno plaquetario de superficie, sensibilizando a las plaquetas que son removidas rápidamente de la circulación por el sistema reticuloendotelial (macrófagos) especialmente en el bazo, aunque se ha descubierto que el hígado puede contribuir a esta tarea. Respecto a esto último, Shulman, Baldini, Aster y Jandl han descubierto que las plaquetas que se encuentran débilmente unidas al anticuerpo y por lo tanto sensibilizadas, son removidas especialmente por el bazo, mientras que aquellas plaquetas que tienen una unión más fuerte con el anticuerpo son removidas por el hígado (2). Najean y col. han descubierto una relación entre secuestro esplénico y hepático y la edad del paciente. De esta manera encontraron que el 48% de pacientes por arriba de los 50 años tienen principalmente secuestro he-

pático, comparado con únicamente el 4% que lo presentan por abajo de los 15 años. Por otra parte encontraron 35% de pacientes con secuestro esplénico por arriba de los 50 años comparado con un 81% observado en menores de 15 años. Esta observación muy interesante nos explica porqué la esplenectomía mejora el proceso en los niños y adolescentes, más que en los adultos (2).

Este mismo anticuerpo es capaz de producir trombocitopenia en el recién nacido como ya se mencionó y esto se ha observado aún en niños cuyas madres habían entrado en remisión por esplenectomía o por corticoterapia muchos años antes de dar a luz (4).

El origen del anticuerpo en PTA se ha descubierto in vitro que puede ser producido por células del bazo en cultivo, éste interactúa de diferentes formas para la producción de púrpura así en la trombocitopenia inducida por drogas se piensa en el siguiente mecanismo:

- La droga y su proteína transportadora en plasma forman un antígeno primario.
- Este antígeno primario estimula la producción de anticuerpo.
- Formación de un complejo droga-anticuerpo.
- Se une el complejo droga-anticuerpo a la superficie plaquetaria.
- Produciéndose finalmente aglutinación plaquetaria y plaquetas inmunológicamente "dañadas" (1, 3).

Un mecanismo similar se ha propuesto cuando se observa trombocitopenia después de una enfermedad viral.

La asociación de PTA con otros desórdenes autoinmunes

tales como Lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica (Síndrome de Evans) hipertiroidismo, artritis reumatoide, nefritis, etc. Es frecuente en adultos; en niños se cuenta con pocos estudios para aseverarlo aunque se propone la cifra de 3% que desarrollarán posteriormente alguna de estas enfermedades. Sobre este tópicó Karparkin nos muestra el siguiente estudio: en 132, 135, admisiones al Hospital Universitario de Nueva York encontró una incidencia de 0.06% de Lupus Eritematoso en 10 años, en ese mismo período encontró 243 casos de PTA y 5 de ellos desarrollaron LUPUS eritematoso. De éstos 5, a 2 se les efectuó el diagnóstico de inmediato y a los otros 3 en un período de 4, 5 y 8 años post esplenectomía para PTA. Demostró una incidencia de 2% de Lupus en pacientes con PTA lo cual es significativamente más alto que para la población general. El ha propuesto que al efectuar esplenectomía para PTA esto produce una activación de algún mecanismo "dormido" que desarrolla el pronto apareamiento de lupus (2).

#### Clasificación y Curso Clínico:

De acuerdo a Harker y Finch los procesos trombocitopénicos se clasifican en: Trastornos de Producción, de distribución y de destrucción (6).

#### Trastornos de Producción:

En la práctica pediátrica se observan varios trastornos en los cuales está comprometida la trombopoyesis, estos pueden ser: 1. Congénitos, 2. Infiltración leucémica de la médula ósea, 3. Metástasis de tumores sólidos o la médula ósea tal como el neuroblastoma y 4. Aplasia de la médula ósea que puede ser constitucional secundaria a drogas, tóxicos o radiaciones (4).

Entre las causas congénitas de trombocitopenia se menciona un raro trastorno heredado como rasgo autosómico recesivo en el cual uno o ambos radios están ausentes, el cúbito es hipoplásico y pueden coexistir otras anomalías óseas. El sangrado es extremadamente serio en estos niños principalmente durante el primer año de vida, el aspirado de médula ósea revela escasos megacariocitos raros en forma. El tratamiento está orientado a la transfusión de plaquetas utilizando miembros de la familia como donadores para evitar el apareamiento de resistencia a las plaquetas. Otras causas congénitas de trombocitopenia incluyen la anemia de Fanconi (Pancitopenia, aplasia de la médula ósea y anomalías congénitas) y leucemia congénita que es un síndrome excesivamente raro (4).

Algunas drogas administradas a la madre durante el embarazo pueden estar asociadas con trombocitopenia en los recién nacidos. Se mencionan a las tiazidas que se cree suprimen la producción plaquetaria del feto, algunos piensan que podrían tratarse de un mecanismo de idiosincracia ya que no ha sido observado en todos los casos. Otro medicamento reportado como responsable de causar este trastorno es la tolbutamida (4).

El tratamiento de los incisos 2, 3 y 4 está encaminado hacia el trastorno subyacente. El uso de transfusiones de plaquetas será útil especialmente en el caso de las neoplasias, aunque se ha encontrado apareamiento de grave resistencia a las mismas culpándose a los inmunosupresores utilizados en el tratamiento de las mismas; por lo tanto su uso se restringirá a los casos estrictamente necesarios.

#### Trastornos de Distribución:

Pacientes que presentan Hiper esplenismo independiente-

mente de la causa, a menudo presentan trombocitopenia que raramente es causa de sangrado espontáneo. Hay evidencia que hasta el 85% de las plaquetas pueden ser secuestradas por un bazo aumentando de tamaño, también se observa un concomitante aumento en la trombopoyesis. El tratamiento se orientará a la causa de la esplenomegalia que hará elevar los conteos plaquetarios (6).

#### Trastornos de Destrucción:

Existen mecanismos que pueden aumentar la destrucción plaquetaria; mecanismos inmunológicos y mecanismos como por ejemplo relacionados con el aumento del consumo de las plaquetas durante la coagulación intravascular diseminada. Solo mencionaremos el primero ya que el segundo no es del objeto de este estudio. Dentro de la trombocitopenia de origen inmunológico consideraremos: 1. La que afecta a los recién nacidos y 2. La que afecta a los niños mayores y es la que más comúnmente conocemos.

Dentro del primer grupo existen 2 variedades que describiremos sucesivamente:

1. Niños cuyas madres padecen o han padecido de PTA no importando si se encuentra en remisión merced al tratamiento con esteroides o esplenectomía, presentan trombocitopenia al nacer. No es posible predecir antes del nacimiento si el niño estará afectado y en que grado, aunque un reciente estudio demuestra que si el conteo plaquetario de la madre se encuentra por arriba de  $100,000 \text{ xmm}^3$  el chance de que el niño nazca afectado es pequeño. El manejo de estos niños es difícil ya que el anticuerpo ataca tanto plaquetas de la madre, del niño o de donadores y comprende el uso de esteroides, transfusión de plaquetas que brindarán una mejoría transitoria mien-

tras son destruidas (4).

Usando el conteo plaquetario materno como guía, la operación cesárea será considerada cuando los niveles se encuentren por debajo de  $100,000 \text{ xmm}^3$  con el objeto de disminuir el riesgo de trauma a la cabeza del niño al pasar por el canal del parto y disminuir el sangrado durante el segundo período. Ya que el niño no produce el anticuerpo, la trombocitopenia se resolverá al desaparecer aquél, cosa que ocurre en pocas semanas, aunque se puede prolongar hasta 16 semanas (4).

II. Trombocitopenia isoimmune que depende de la sensibilización de la madre a un antígeno plaquetario que posee el niño. Cuando las plaquetas fetales atraviesan la placenta hacia el lado materno (cosa que puede ocurrir aún en embarazo temprano) se forma un anticuerpo que destruye las plaquetas de feto. Esta clase de trombocitopenia es similar a la isoimmunización Rh con la única diferencia que puede ocurrir en primigestas en un 50% (4, 19).

La incidencia de este trastorno es de 1 por 10,000 nacimientos, su curso en sucesivos embarazos no es predecible.

En cuanto a tratamiento se han ensayado los esteroides dados tanto a la madre como al niño, pero sus resultados no han sido muy alentadores. Las transfusiones de plaquetas deben de proceder de donadores compatibles, ya que como el antígeno es bastante frecuente será destruido prontamente. Las plaquetas de la madre no poseen el antígeno y se han utilizado en el tratamiento. Si el trastorno se sospecha pre-partum por el antecedente de un niño previo afectado, plaquetas de la madre se preparan por plasmaféresis y se efectúa la sección cesárea electiva (4).

A continuación se enumeran los procesos que afectan a los niños mayores y también a los adultos aunque en distinta forma.

#### Púrpura Trombocitopénica aguda o Post-Viral:

Se denomina así a la Púrpura Trombocitopénica que se observa principalmente en los niños, llamándosele trombocitopenia aguda.

Esta variedad se observa por lo menos el 50% de los niños con todos los tipos de PTA. Una historia de infección respiratoria superior viral antecede a su apareamiento en 1 a 2 semanas, implicándose también otras entidades virales frecuentes en la infancia, tales como rubeola, sarampión, varicela, parotiditis, vacunación contra la viruela, mononucleosis infecciosa, hepatitis, tos ferina, prueba intradérmica de tuberculina e infección por citomegalovirus (1, 6, 7, 3). PTA no debe confundirse con la trombocitopenia que ocurre durante el período de viremia en que se produce agregación y destrucción de las plaquetas y supresión de los megacariocitos en la médula ósea; en éste fenómeno no se encuentra involucrado el mecanismo auto-inmune. Por el contrario la enfermedad parece cuando ya no se detectan virus en la circulación e incluso puede retrasarse su apareamiento hasta 6 semanas después que ha desaparecido la infección. No hay relación entre la severidad de la enfermedad precedente y el grado de trombocitopenia.

Síntomas y Signos: El hallazgo más común encontrado es la hemorragia de la piel que se manifiesta en forma de petequias que son manchas de color violáceo, no elevadas, redondas, intradérmicas y que más tarde pueden volverse azules o amarillas, aparecen en lugares en que la presión capilar es elevada

como en las extremidades inferiores y superiores, aparece además quimosis y púrpura que son las manifestaciones cardinales de la enfermedad. Se observa también frecuentemente epistaxis, sangrado por las encías después del cepillado de los dientes.

El sangrado en otros sistemas de la economía incluye hematuria que puede hacer confundirnos con glomerulonefritis o neoplasia renal, hematemesis y melena, hemorragias retinianas y conjuntivales. La hemorragia en el oído medio; dentro de los músculos o articulaciones son raras. En ocasiones un episodio agudo se acompaña de fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias y dolor de espalda (1, 3, 14).

La complicación más seria de la enfermedad y que se presenta aproximadamente en el 1 a 2% de los casos es la Hemorragia Intracraneana. Su apareamiento está virtualmente limitado a las primeras 24-48 horas de enfermedad y cuando se presenta se observa hemorragias retinianas, convulsiones, meningismo, cefalea, cambios de personalidad hemiplejía y otros signos neurológicos focales (13).

El apareamiento de sangrado está directamente relacionado con el conteo plaquetario, así aparece espontáneamente con niveles de 20,000 plaquetas por  $\text{mm}^3$  y usualmente no aparecerá mientras los conteos se mantengan por arriba de 50,000  $\times \text{mm}^3$  (1, 6, 7).

Otros hallazgos asociados: Un ligero aumento del bazo y del hígado puede ser encontrado en el 10% de los pacientes; probablemente se deba a la infección viral precedente, anorexia y náuseas. El curso de esta variedad es auto-limitado y su pronóstico es bueno, el conteo plaquetario retorna lentamente a su valor normal entre 1 semana y 3 meses, aunque aproxima

madamente el 10-20% pueden permanecer trombocitopénicos por 6 meses y hasta 1 año, se propone que si los valores no retornan a la normalidad en 6 meses el caso puede clasificarse como crónico y en niños este curso no es tan frecuente como en adultos.

#### Púrpura Trombocitopénica asociada con drogas:

El tipo de trombocitopenia que se observa en la ingestión de medicamentos puede ser debida a lo siguiente:

- a.- Destrucción inmune de plaquetas.
- b.- Daño a los megacariocitos y depresión de la trombopoiesis.
- c.- Toxicidad directa contra las plaquetas. p. ej. Ristocetina.
- d.- Un mecanismo combinado tóxico e inmunológico.

Fué Akroyd quién primero describió este tipo de púrpura en pacientes que recibían alisopropilacetilurea (Sedormid) un tranquilizante. Eisner y Shahidi demostraron que la trombocitopenia podría ser debida a metabolitos del medicamento más que a la acción directa del mismo. La sensibilización del paciente puede ocurrir en períodos de tiempo que varían desde pocas horas hasta muchos años de iniciada su ingestión (8).

El mecanismo de producción de la trombocitopenia parece ser el siguiente:

La droga se combina con macromoléculas del plasma o transportadores formando un complejo antigénico, los anticuerpos se dirigen directamente contra el complejo o la droga misma. El complejo antígeno anticuerpo se deposita sobre la superficie de las plaquetas causando aglutinación, fijación del com

plemento y Lisis (1, 3).

Las manifestaciones clínicas de la PTA inducida por medicamentos son similares a las observadas en la variedad post-viral aunque a veces su apareamiento se acompaña de escalofríos, cefalea y vómitos. Esta variedad de PTA es rara en niños posiblemente por la rareza de administrar estos medicamentos en los niños, sin embargo en adultos es más frecuente.

#### Púrpura Trombocitopénica asociada a desórdenes auto-inmunes:

Ya se mencionó la asociación de PTA con otros trastornos auto-inmunes. Esta asociación no es comúnmente vista en niños y se cuentan con pocos datos para comprobarlos.

#### Púrpura Trombocitopénica Verdadera o Idiopática:

Cerca de la mitad de todos los pacientes con PTA pueden clasificarse como verdaderos. El curso clínico y pronóstico es idéntico a la variedad post-viral con la diferencia de no encontrar antecedente de enfermedad. No es posible predecir si aquellos pacientes que no tienen antecedentes de infección vírica vayan a desarrollar una forma más crónica que aquellos que si lo presentaron.

#### Datos de Laboratorio e Investigación:

- Conteo de plaquetas: Puede efectuarse con el microscopio óptico de fase y los conteos usualmente se encuentran por debajo de 40,000 por  $\text{mm}^3$  en el 80% de los casos.

- Frote periférico: Se observan 2 ó 3 grupos de plaquetas por campo de gran aumento, estos grupos de plaquetas pueden no observarse si el frote se hace con sangre autocoagulada con

EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y en cambio se observarán grupos de plaquetas individuales y un desproporcionado número de formas grandes. Este incremento en el tamaño de las plaquetas indica formas jóvenes (megatrombocitos) y su presencia en el frote nos indica activa trombopoyesis. En el 20% de los casos se observa anemia por pérdida de sangre, ocasionalmente se observa eosinofilia y linfocitos atípicos pero no son importantes para el diagnóstico.

- Examen de la Médula ósea: Nos ayuda a diferenciar aquellos casos en que la trombocitopenia es secundaria a destrucción periférica de plaquetas de aquellos que se debe a fallo en la producción, tales como leucemia y anemias hipoplásticas. Ya que la leucemia es un trastorno bastante común actualmente el aspirado de médula ósea debe efectuarse de rutina para descartar este diagnóstico. El sangrado en el sitio de la punción no es importante.

En la médula ósea teñida se observan abundantes megacariocitos, su citoplasma es escaso, vacuolado, pobremente granulado y basófilo, muchos megacariocitos tienen aumento en el número de lóbulos y prácticamente ausencia de citoplasma. Esto se ha interpretado como un decremento en la producción de plaquetas suponiendo que existe una inhibición del bazo hacia la médula ósea por vía de algún agente humoral. Karpatkin no está de acuerdo con esta proposición y arguye que el número aumentado de megacariocitos se debe a un aumento en la destrucción periférica y que estos cambios observados son simples alteraciones morfológicas en la maduración del megacariocito.

El número de megacariocitos y el promedio en tamaño está incrementado, la producción de plaquetas y su liberación está aumentada cerca de 8 veces su valor normal (2, 17, 21).

Tiempo de Sangría: Es un examen muy útil para estudiar la fase inicial de la hemostasia y formación del tapón de plaquetas. Es una medida de la interacción entre plaquetas y endotelio vascular dañado. Se encuentra prolongado cuando el nivel de plaquetas baja de 50,000 por  $\text{mm}^3$ , cuando la agregación y adhesión plaquetaria son anormales como por ejemplo en la enfermedad de Von Willebrand y en raros casos cuando existe anomalías de los vasos sanguíneos.

El tiempo de sangría de Duke (Duración del sangrado de una punción en el lóbulo de la oreja) es menos sensible que el de Ivy (punción en el brazo manteniendo el manguito del esfigmomanómetro en 40 mm de Hg). En PTA esta prueba no se encuentra tan baja como sería de esperarse debido a la acción compensadora de las plaquetas jóvenes, la prueba de Ivy actualmente no es aconsejable hacerla.

Retracción del Coágulo: Esta prueba puede encontrarse normal con valores tan bajos como 20,000 x  $\text{mm}^3$ . Esta mide la contractibilidad de las plaquetas entre la malla de fibrina y depende principalmente de la acción de la trombostenina.

Anticuerpos antiplaquetarios:

No existe actualmente una prueba in vitro para la demostración de los anticuerpos antiplaquetarios. Durante las pasadas 2 décadas se han propuesto cerca de 20 pruebas cuyos autores aseguran precisas y aplicables en todos los casos, sin embargo a la hora de ponerlas en práctica resultan inexactas, poco prácticas y llevan a falsos positivos en alto porcentaje.

Para mencionar algunas:

Test de consumo de antiglobulina. Similar a la prueba de Coombs se ha desarrollado el directo y el indirecto. El primero detecta anticuerpos fijos sobre la superficie plaquetaria y el segundo detecta los anticuerpos libres en el plasma. La técnica empleada es compleja, y la exactitud y sensibilidad depende del sistema empleado para medir el nivel de anti-gamma-globulina humana en el suero usado. Esta prueba ha sido abandonada por muchos.

Test de fijación del complemento. Desarrollado por Shulman y col. Es más sensible que otros para la detección de hetero-anticuerpos e isoanticuerpos plaquetarios. No se recomienda su uso para el diagnóstico de PTA y en cambio puede ser usado en el caso de Trombocitopenia inducida por drogas para detectar el complejo antígeno-plaqueta-anticuerpo (8).

Aster. Basado en la demostración que las plaquetas de pacientes con Hemoglobinuria paroxística nocturna son más sensibles al anticuerpo que las normales realizó lo siguiente: Plaquetas de un paciente con Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) marcadas con Cr<sup>51</sup> liberaban el isótopo en presencia de plaquetas de paciente con PTA. La prueba es complicada y requieren de un paciente con HPN (8, 15).

Hanna y Nelken. Desarrollaron un test específico para anticuerpos antiplaquetarios e incluso puede detectar anticuerpos "incompletos". En las manos de los autores ha dado buenos resultados y es simple y requiere pequeñas cantidades de plaquetas (8).

McMillan. Ha desarrollado una técnica para medir inmunoglobulinas asociadas con plaquetas humanas usando antisuero contra IgG f(ab)2, (8).

Karpatkin. Desarrolló dos técnicas una de aglutinación con dextrán y otra empleando el factor plaquetario 3 (FP3) (8).

En resumen, las pruebas para la detección del anticuerpo en el plasma son de interés meramente académico y no son útiles o prácticos para diferenciar el tipo de PTA.

Producción de plaquetas:

Es posible su determinación por el examen de la médula ósea. Se debe evaluar el número de megacariocitos, su tamaño y el número de núcleos por célula con el objeto de determinar la producción. La supervivencia, producción y distribución de las plaquetas ha sido calculado por la curva de desaparición del isótopo siguiendo a la inyección de plaquetas marcadas con Cr<sup>51</sup>.

Otros exámenes:

Todos los pacientes sin historia de ingestión de medicamentos o antecedente de infección viral deben ser investigados para detectar células LE, anticuerpos antinucleares y anticuerpos contra glóbulos rojos ya que el Lupus eritematoso y la anemia hemolítica son las enfermedades más comunes asociadas a PTA.

Encontrar niveles elevados de fosfatasa ácida en el plasma indica activa destrucción plaquetaria, pero es de poca importancia para hacer diagnóstico etiológico. Macrófagos conteniendo lípidos han sido observados en 5 a 35% de los pacientes con PTA (en el bazo) y se postula que puede estar relacionado con la terapia esteroide o por la remoción de las plaquetas por éstos macrófagos.

## Diagnóstico:

Karpatkin ha propuesto los siguientes criterios para el diagnóstico de PTA:

- 1.- Destrucción aumentada de plaquetas que se manifiesta por trombocitopenia o disminución de la vida media de las mismas. Ambas condiciones asociadas con un incremento en el porcentaje o en el número de megatrombocitos (plaquetas jóvenes).
- 2.- Número incrementado de megacariocitos en la médula ósea.
- 3.- Presencia de anticuerpos antiplaquetarios en ausencia de transfusiones previas de plaquetas o de sangre.
- 4.- Exclusión de cualquier trastorno clínico primario capaz de dar todos los anteriores criterios o de dar algunos de ellos pero en el antecedente de transfusiones de sangre o plaquetas: Lupus eritematoso sistémico, linfomas, Síndrome de coagulación intravascular, Hiperesplenismo, Púrpura trombocitopénica inducida por drogas. La distinción entre trombocitopenia inducida por drogas y PTA es crucial. Todos los medicamentos deben ser restringidos y los conteos plaquetarios observados de cerca. El fallo en retornar a un conteo normal de plaquetas en 7 a 10 días en ausencia de enfermedad renal o hepática seria, descarta el diagnóstico de trombocitopenia inducida por drogas.
- 5.- Ausencia de esplenomegalia.

Aunque el diagnóstico no debe hacerse únicamente en base a estos criterios sino guiados más que todo por el cuadro clínico y la historia, nos ayuda bastante a enmarcar la PTA (2, 11, 20).

## Tratamiento:

Este aspecto es uno de los más controversiales en PTA, sin embargo existen algunos criterios establecidos.

Como el proceso en muchos niños es auto-limitado y se observa recuperación espontánea en pocas semanas y tomando en cuenta que el riesgo de hemorragia intracraneana se presenta únicamente en el 1% de los casos, el tratamiento adecuado de estos pacientes se orientará más que todo al reposo y restricción de actividad. Deberá combatirse la fiebre si existe, con acetaminofén, se tratarán las infecciones intercurrentes, se corregirá la azoemia y se evitará el uso de medicamentos tales como la aspirina, se mantendrá la cabeza elevada cuando la hemorragia sea seria.

La actividad del paciente se guiará más que todo por la severidad de la hemorragia. Es poco racional dar transfusiones de plaquetas o de sangre fresca ya que la supervivencia es extremadamente corta y por lo tanto raramente alivian los síntomas hemorrágicos o conducen a un aumento importante en el conteo de plaquetas. En adultos, en quienes el proceso tiende a ser crónico y la vida media de las plaquetas más largo, la respuesta es diferente. Después de la esplenectomía la supervivencia de las plaquetas mejora aunque en casos severos puede aumentar poco. En estos casos las plaquetas pueden sobrevivir lo suficiente para asegurar la hemostasia (1,3,6,18).

## Esteroides:

La controversia acerca del uso o no uso de esteroides en niños con PTA (variedad post-viral) aún no ha sido resuelta, pero la tendencia general es restringir su uso.

Algunos autores como Zuelzer y Lusher no encuentran beneficio en administrarlos, aún en presencia de hemorragia intracraneana. No han encontrado que reduzcan el riesgo de presentarla, ni que reduzcan la tendencia del sangrado y que incluso pueden favorecer el curso de la enfermedad incrementando las recaídas. Mencionan el caso de un niño que presentó hemorragia intracraneana (HIC) y que fué tratado con reposo, protección de la cabeza contra golpes y reposición de la sangre perdida recuperándose bien. Es más, en los últimos cuatro años ellos no han tratado a ningún paciente con esteroides ni esplenectomía, siempre y cuando se tratara de la variedad aguda que se observa en niños.

Se mencionan los siguientes estudios; Walker y Walker en Inglaterra, revisando las causas de muerte, encontraron que 11 de 12 niños con HIC fallecieron, 8 de los cuales habían recibido esteroides. Los autores mencionados de primero, revisando 141 pacientes con PTA aguda, encontraron que 34 recibieron esteroides y 1 de ellos falleció por HIC a pesar del tratamiento. Benham y Taft, revisaron 132 niños, de los cuales 111 recibieron esteroides; hubo 2 casos de hemorragia intracraneana, 1 caso en el grupo que recibió tratamiento y 1 caso en el grupo no tratado (5).

Se ha propuesto que los esteroides mejoran la integridad capilar y que al administrarlos aumentan los conteos plaquetarios, sin embargo se ha observado que una disminución en el sangrado, previo a cualquier elevación en el conteo plaquetario es parte de la historia natural de PTA en niños. A pesar de ello, ésta teoría aún se mantiene vigente. Otro postulado dice que los esteroides disminuyen la fagocitosis de las plaquetas por el bazo y deprimen la producción del anticuerpo por este último órgano. No se han hecho objeciones a estos postulados (1, 3, 9, 14).

Por otra parte hay autores que mantienen una postura intermedia: Casos moderados de PTA con petequias escasas y equimosis no deberán tratarse, mientras aquellos que clasificados como "graves" con muchas petequias, epistaxis, hemorragia gastrointestinal y hematuria recibirán una dosis de prednisona de 1-2 mg por kilo de peso por día que no deberá prolongarse por mucho tiempo. Una recaída en el conteo de plaquetas no es indicación para usarlos de nuevo y el tratamiento se guiará por la gravedad del sangrado más que por los conteos. Únicamente en aquellos casos que se hacen crónicos y el sangrado es penoso y recurrente se pensara en usarlos de nuevo y en utilizar otro tipo de terapia como esplenectomía o inmunosupresores (9, 12).

Estos autores proponen el uso de los esteroides a la dosis antes mencionadas, reduciéndola semanalmente hasta 1 mes en que se suspenderán. Se ha descrito que al utilizar altas dosis de prednisona por largo tiempo, se observa una supresión en la producción de plaquetas y una inhibición en la función de las mismas.

En resumen la controversia acerca del uso de los esteroides en PTA de los niños continúa en vigencia hasta que no se demuestre algo más concreto. En la revista consultada se habla de un estudio que se efectúa juntamente con investigadores europeos y sus primeros resultados indican un beneficio de los esteroides sobre la fragilidad capilar y sobre los conteos plaquetarios. Hasta no demostrar algo nuevo, nosotros creemos conveniente utilizarlos juiciosamente en casos seleccionados o muy agudos y durante un período corto de tiempo, siempre con el pensamiento que el proceso en la edad pediátrica es autolimitado y de un pronóstico excelente en aproximadamente el 50% de los casos (5).

## Esplenectomía:

Su introducción en el tratamiento de PTA se inició en 1916 a sugerencia de Kaznelson quien propuso que el bazo actuaba como un filtro para la remoción de las plaquetas (21).

Un procedimiento abandonado para el tratamiento de PTA aguda en los niños según Zuelzer y Lusher, sin embargo de utilidad en los casos crónicos (5, 12).

Cuando se usa como primera medida terapéutica la esplenectomía produce remisión en el 85% de los casos. Su uso será considerado en aquellos niños cuya PTA permanece en forma severa por más de un período de 6 meses y que requieren cursos repetidos de esteroides para controlar los síntomas. En casos crónicos, la mejoría que sigue a la esplenectomía puede esperarse en un 60% por lo menos de los casos. Aunque la esplenectomía suprime el principal sitio de destrucción de plaquetas y producción de anticuerpos, la vida media de las plaquetas no necesariamente vuelve a ser el normal. Los anticuerpos persisten en la circulación y el secuestro de plaquetas puede ser tan grande que la trombocitopenia persista. El determinar la magnitud del secuestro de plaquetas por el hígado por pruebas de "surface scanning" puede prevenir el fracaso de la operación según lo ha demostrado Najean y col.

Una esplenectomía de urgencia podría estar indicada en la hemorragia intracraneana súbita, ya que esta sería una forma de aumentar los niveles plaquetarios en forma rápida. Si la esplenectomía no logra elevar estos niveles, el administrar transfusiones de sangre o plaquetas puede lograrlo (9, 12, 13).

## Inmunosupresores:

Por lo anteriormente expuesto sobre el pronóstico de PTA en niños, el uso de estos agentes pocas veces está indicado, excepto en aquellos casos crónicos que son refractarios a las medidas ya citadas. Su uso se aplica sobre todo en adultos, sin embargo se mencionaran aquí ya que se utilizan en pacientes pediátricos.

### Azatioprina y 6 Mercaptopurina:

Ambos medicamentos actúan inhibiendo la síntesis de purinas y llevan a la incorporación de bases anormales en el ADN y ARN y algunas coenzimas. La interferencia con la síntesis de ADN y subsecuente proliferación de linfocitos se ha propuesto como el mecanismo de su acción inmunosupresora.

Las propiedades de suprimir la síntesis de anticuerpos de esos 2 medicamentos ha sido confirmado por estudios en animales y en el hombre. Se ha demostrado que deprimen los niveles de inmunoglobulinas en conejos. En el hombre no se ha demostrado consistentemente este efecto. Un estudio demostró sensible decremento en la síntesis de IgG a IgM a pesar de no haber una reducción concomitante en los niveles plasmáticos. Estas drogas son capaces de inhibir reacciones inmunes mediadas por células, tienen una marcada actividad antiinflamatoria y habilidad de retardar la hipersensibilidad tardía. Suprimen la respuesta inflamatoria provocada por complejos antígeno-anticuerpo. Se ha demostrado también una baja en los monocitos circulantes e inhibición de la migración de las células mononucleares al sitio de inflamación (8).

### Ciclofosfamida:

Es el más efectivo inmunosupresor de los agentes alquilantes. Es convertido a su metabolito activo por las enzimas microsomas del hígado. Su mecanismo de acción es alquilando los ácidos nucleicos formando enlaces cruzados intramoleculares e interfiriendo con la síntesis de ADN. La sensibilidad de los linfocitos a su acción citotóxica posiblemente es la base de su acción inmunosupresora. En el hombre se ha observado que suprime la respuesta de los anticuerpos, es un potente inhibidor de la inmunidad celular y suprime la mitosis de los linfocitos cuando se administra a las dosis terapéuticas (8).

### Vincristina y Vinblastina:

El interés del uso de estos agentes en el tratamiento de PTA es relativo a su capacidad de producir trombocitosis en animales de experimentación y en el hombre. Los alcaloides de la vinca inhiben la formación de los microtúbulos en el huso mitótico con lo que resulta dificultad para la división celular en metafase. La vinblastina, administrada 3 días antes de la sensibilización con una gran variedad de antígenos, suprime la formación de anticuerpos en las ratas. El mecanismo por medio del cual inducen trombocitosis es, a la fecha, desconocido (8, 16).

### Toxicidad:

En general estos agentes, producen efectos secundarios comunes tales como: depresión de la médula ósea y leucopenia. Infecciones por gérmenes oportunistas tales como *Pneumocystis carinii*, citomegalovirus, herpes simple y herpes zóster, *Candida albicans*. En las mujeres se observa esterilidad por fallo del ovario y en el hombre azoospermia (Ciclofosfamida).

Específicas: La Azatioprina tiene efectos hepatotóxicos y puede causar ictericia. La lesión hepática es usualmente reversible y microscópicamente se observa estasis de bilis y necrosis hepática.

La Ciclofosfamida causa cistitis hemorrágica, fibrosis de la pared vesical y se ha descrito en algunos casos el apareamiento de carcinoma de la vejiga.

La Vincristina y Vinblastina son notables por su neurotoxicidad, la pérdida del reflejo aquiliano y parestesias son manifestaciones comunes.

### Elección del medicamento:

La vincristina tiene un efecto más rápido que la ciclofosfamida y azatioprina. Los incrementos en los conteos plaquetarios se observan en 5-12 días, mientras que con los otros agentes se necesitan 4 semanas. En un estudio, la vincristina indujo remisión en 3 de 8 pacientes que se habían hecho refractarios a la ciclofosfamida y azatioprina.

La azatioprina y la ciclofosfamida tienen la ventaja de ser administradas por vía oral y usadas por largo tiempo, la ciclofosfamida causa más inmunosupresión que la azatioprina.

Un esquema recomendado es el siguiente: Se inicia cualquiera de las tres drogas por un período de 4-6 semanas. Si no se obtiene respuesta en éste tiempo es poco probable que se logre y el medicamento debe discontinuarse. Si se obtiene respuesta se discontinúa el medicamento y se vigila. Si hay recaída se instituirá el mismo medicamento y a la misma dosis.

En un estudio efectuado en 121 mujeres y 51 hombres de

los cuales el 36% eran niños, y en el cual virtualmente todos se habían hecho refractarios al tratamiento con esteroides y 95 habían sido esplenectomizados; el 46% tuvo remisión con el uso de citostáticos, la mitad no necesitaron mantenimiento y el 33% se hicieron totalmente refractarios. Como conclusión se propone que la ciclofosfamida produce remisiones menos constantes que la azatioprina y que la vincristina y vinblastina requieren administración continua para lograrla.

Otros agentes inmunosupresores utilizados incluyen clorambucilo, metotrexato, asparginasa y actinomicina-D. Se han usado en pocos pacientes y su eficacia no está documentada. (8).

#### Dosis:

- Azatioprina: 1.2-.4 mg por kilogramos de peso (50-250 mg por día para un adulto)
- Ciclofosfamida: 50-200 mg por día.
- Vincristina: 0.025 mg. por kilogramos de peso
- Vinblastina: 0.125 por kilogramo de peso (8, 16).

## OBJETIVOS

1. Determinar la incidencia de Púrpura Trombocitopénica Autoinmune en el departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt durante los años 1970-73.
2. Determinar relación entre P.T.A. (Púrpura Trombocitopénica Autoinmune) y sexo, grupo étnico y procedencia.
3. Determinar los antecedentes más frecuentemente manifestados en especial uso de drogas, infecciones respiratorias inespecíficas, procesos exantematosos, vacunaciones pruebas intradérmicas de tuberculina, etc.
4. Síntomas y signos más frecuentemente encontrados.
5. Exámenes de laboratorio más frecuentemente efectuados en estos pacientes: Recuento de plaquetas- Frote periférico-Aspiración de médula ósea- Biopsia de Médula ósea- Pruebas de Coagulación- Anticuerpos antinucleares- Uroanálisis Coproanálisis. etc. Resultados que ofrecieron.
6. Complicaciones más frecuentemente encontradas.
7. Terapéutica empleada e indicaciones para su uso.

## MATERIAL

a) Humano: 30 pacientes hospitalizados en el Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt durante los años 1970-1973.

Médico asesor y revisor.

Investigador.

b) Bibliográfico: Archivo de Registros Médicos del Hospital Roosevelt.

Archivo de la Unidad de Hematología del mismo hospital.

Biblioteca Central de la USAC.

Biblioteca del INCAP.

Biblioteca del Hospital Roosevelt.

## METODO

- Se efectuó una revisión bibliográfica sobre el tema aparecido en la literatura mundial en los últimos cinco años utilizando para su referencia el Index Medicus.

- Se revisaron los registros clínicos de los casos aparecidos en el Hospital Roosevelt durante los años 1970-73, en el Departamento de Pediatría. Se analizaron los si-

güentes aspectos:

- Edad.
- Sexo.
- Epoca del año en que apareció la enfermedad.
- Sintomatología más frecuente.
- Antecedentes importantes tales como la ingestión de medicamentos, infecciones virales de la infancia, vacunaciones, pruebas intradérmicas de tuberculina.
- Exámenes de laboratorio y sus resultados.
- Terapéutica empleada y base clínica que se tomó para darla.

## PRESENTACION DE RESULTADOS Y DISCUSION

Los resultados obtenidos de la investigación de 30 pacientes se presentan a continuación:

TABLA No. 1

Distribución etárea y por sexo.

Edad años	Masculino	Femenino	Total
0 - 3	6 (19.3)%	1 (3.2)%	7 (22.5)%
4 - 7	4 (12.9)%	6 (19.3)%	10 (32.2)%
8 - 11	9 (29.0)%	2 (6.4)%	11 (35.4)%
Más de 11	1 (3.2)%	1 (3.2)%	2 (6.4)%
TOTAL	20 (100.0)%	10 (100.0)%	30

Se observa en la tabla No. 1 que la edad más frecuente en que se encontró la Púrpura Trombocitopénica fué entre los 4-11 años haciendo un total de 21 casos que corresponden al 68% de la serie. Estos datos están de acuerdo en lo reportado en la literatura, en donde sitúan el 85% de los casos por debajo de los 8 años de edad (Según Baldini). Otros estudios sitúan la máxima incidencia entre los 3-5 años de edad, lo

cual está en parte acorde con nuestro estudio (Según Shende y Lanzkiwsky). Con respecto al sexo, en nuestro estudio se encontró más frecuente en el sexo masculino (20 casos) lo cual difiere de lo reportado en la literatura que subraya igual incidencia para ambos sexos. Se señala un pronóstico favorable para éste grupo de edad con recuperación espontánea en 3 semanas como promedio, y la duración raramente excede los 6 meses, calificándose si excede de éste tiempo como Púrpura Trombocitopénica Crónica.

TABLA No. 2

Epoca del año en que se presentó la enfermedad, dividido en trimestres.

Trimestre	No. de casos	%
Enero-Marzo	7	22.5
Abril-Junio	14	45
Julio-Septiembre	6	19.2
Octubre-Diciembre	3	10
TOTAL	30	100

Se observa en la tabla que los meses del año con mayor incidencia de la enfermedad fueron de Abril a Junio, que en nuestro medio corresponde al inicio de los meses de invierno. No creemos que exista una relación directa entre época del año y el apareamiento de Púrpura Trombocitopénica, sin embargo es de hacer notar que es en estos meses cuando se eleva la incidencia de enfermedades virales tanto del tracto respiratorio superior como de otros sistemas del organismo y siendo éste tipo de enfermedades un antecedente frecuentemente

encontrado, creemos que existe una relación indirecta entre época del año y apareamiento de Púrpura Trombocitopénica.

TABLA No. 3

Se investigaron los antecedentes que pudieran tener relación causal con la Púrpura Trombocitopénica, incluyendo enfermedades virales de la infancia tales como catarro común (Infección respiratoria superior) rubeola, sarampión, varicela, parotiditis, viruela, mononucleosis infecciosa y hepatitis, también se investigó la ingesta de medicamentos poniendo especial énfasis en aspirina y antibióticos, así como antecedentes de inmunizaciones recientes y episodios anteriores de la enfermedad.

Antecedentes	Tiempo en semanas				Total
	(1)	(2)	(3)	(4)	
Infección respiratoria superior	7	1	-	-	8 (47)%
Varicela	-	-	-	1	1 (5.9)%
Ingesta de medicamentos.	10	1	-	1	12 (70.5)%
Vacunación contra el Sarampión.	1	-	-	-	1 (5.0)%
Diarrea.	1	1	-	-	2 (11.8)%

Se encontraron 8 casos de infección respiratoria superior a

parentemente de etiología viral precediendo en 1-2 semanas el aparecimiento de la Púrpura, asimismo 1 caso no complicado de varicela 4 semanas previas a la enfermedad. Se encontró dentro de los pacientes que recibieron medicamentos a 9 que tomaron aspirina, 1 que tomó cloranfenicol y 1 ampicilina. - Todos fueron administrados a las dosis terapéuticas usuales y por un período no mayor de 5 días. El tiempo que transcurrió entre la ingesta de la droga y el aparecimiento de la Púrpura fue de 1-2 semanas. Sin embargo no quiere decir esto que la aspirina fué el medicamento causal de la enfermedad, ya que los pacientes que la recibieron presentaron en algún momento de su evolución fiebre secundaria al proceso viral que se había instalado. En resumen se encontraron antecedentes que pudieron tener relación causal con la Púrpura en 17 casos, y en el resto, o sea 13 pacientes no se pudo comprobar su existencia.

TABLA No. 4

Se investigó el motivo de consulta más frecuente, así como signos y síntomas asociados.

Síntoma o signo	Número	Porcentaje
Petequias y Equimosis	27	87%
Lesiones en piel post-trauma leve	13	42%
Epistaxis-Gingivorragia	11	35.4%

El principal motivo de consulta fué la hemorragia en piel manifestada en forma de petequias y equimosis. Las lesiones en piel post-trauma leve se refieren a golpes o cortadu

ras que desencadenaron el aparecimiento de equimosis, la epistaxis asociada con hemorragia de las encías se observó frecuentemente.

Se reporta la hemorragia en piel y mucosas como el principal síntoma en la Púrpura Trombocitopénica; así McClure reporta que todos los pacientes presentarán petequias, el 30% epistaxis y de un 5 a 10% presentarán hematuria macroscópica. Los síntomas y signos de esta enfermedad están directamente relacionados con los conteos plaquetarios. Cuando el nivel de trombocitos es insuficiente para mantener la hemostasia aparece el sangrado y la púrpura; se observa con niveles entre 30,000 a 50,000 por  $\text{mm}^3$  y probablemente dependa de factores tales como la edad de las plaquetas y la integridad capilar. Los signos y síntomas se adecúan a lo observado en otras series presentadas de púrpura en la literatura y otras manifestaciones tales como hemorragia conjuntival, en el oído medio, hematemesis o melena, hemorragia en músculos o articulaciones no se observaron en nuestro estudio.

TABLA No. 5

Hallazgos más frecuentes encontrados en el frote periférico.  
Un mismo paciente puede presentar 2 ó más hallazgos concomitantes.

Dato	Número de pacientes	Porcentaje
Trombo citopenia	24	86%
Anemia Microcítica Hipocrómica	8	28.6%
Anemia Macroscítica	1	3.6%
Leucocitosis con Neutrofilia (Más de 10,000 x mm <sup>3</sup> )	7	25%
Linfocitosis	2	7.1%
Leucopenia (Menos de 5,000 x mm <sup>3</sup> )	1	3.6%

Los hallazgos de frote periférico más frecuentes fueron la trombocitopenia y la anemia microcítica hipocrómica. Este último hallazgo puede explicarse por dos mecanismos: Estado nutricional deficiente muy común entre los pacientes que acuden a nuestros hospitales y segundo debido a una pérdida crónica de sangre secundario al mismo proceso trombocitopénico que finalmente condujo a anemia por deficiencia de hierro. La leucocitosis se explica por infección bacteriana sobregada al proceso viral precedente. Varios autores reportan la linfocitosis como hallazgo frecuente en el frote periférico, en nuestro estudio se encontró en dos pacientes.

Es importante hacer notar que a dos pacientes no se le

efectuó frote periférico, siendo éste un examen de gabinete sencillo y rápido que nos provee de valiosa información.

TABLA No. 6

Se presentan los hallazgos más frecuentes reportados por el aspirado de la médula ósea, efectuado mediante la punción del hueso ilíaco y extendido en portaobjetos.

Hallazgo	Número de Pacientes	Porcentaje
Normocelular con aumento de megacariocitos	9	64.3%
Normocelular con megacariocitos normales	5	36%

Los hallazgos arriba apuntados son compatibles con el diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica. El examen de la médula ósea nos ayuda a diferenciar aquellas trombocitopenias secundarias a destrucción periférica de plaquetas, de aquellos debidos a un fallo en su producción, tal como se observa en la leucemia y en las anemias hipoplásicas, siendo la leucemia una enfermedad que cada vez se diagnostica con mayor frecuencia y a la cual muchos padres temen, es indiscutible la importancia de efectuar este examen de rutina en todo paciente con problema de Púrpura Trombocitopénica.

TABLA No. 7

Se presentan los resultados del conteo plaquetario efectuado mediante la técnica de Fonio que consiste en instilar 1 gota de solución de sulfato de magnesio en el área de punción con el objeto de evitar la aglutinación de las plaquetas. Posteriormente se coloca la muestra de sangre en un portaobjetos y se efectúa el conteo de las plaquetas.

Conteo plaquetario	Número de pacientes	Porcentaje
0-50,000 por mm <sup>3</sup>	6	31.6%
50,000-100,000 por mm <sup>3</sup>	10	52.7%
Más de 100,000 por mm <sup>3</sup>	3	15.7%
TOTAL	19	100%

TABLA No. 8

Se hace una relación entre los conteos plaquetarios y la sintomatología presentada.

Signo o Síntoma	Menos de 50,000 x mm <sup>3</sup>	Más de 50,000 x mm <sup>3</sup>	Total
Petequias	14	3	17
Equimosis	6	3	7
Epistaxis/Gingivorragia	7	1	8
Hemorragia gastrointestinal	1	-	1
Hematuria	1	-	1
Fiebre	1	-	1

Se observa en la tabla una mayor incidencia de sangrado cuando los conteos plaquetarios bajaron de 50,000 x mm<sup>3</sup>, sobre todo en la frecuencia de petequias y equimosis. Los niveles de plaquetas reportados como "seguros" en Púrpura Trombocitopénica son de 30,000 a 50,000 x mm<sup>3</sup> y siempre que se mantengan por arriba de 10,000 x mm<sup>3</sup> son lo suficientemente seguros para evitar la más temida de las complicaciones como lo es la hemorragia intracerebral que tiene una incidencia del 1 al 2% de los casos. En nuestro estudio, el comportamiento clínico siguió las pautas arriba enumeradas con sangrado más agudo por debajo de 50,000 x mm<sup>3</sup>. En un caso se tuvo la sospecha clínica de hemorragia intracerebral ya que el paciente presentaba cefalea y desorientación; su conteo plaquetario 48 horas después de haber ingresado y recibido tratamiento con esteroides fué de 30,000 por mm<sup>3</sup> y el estado general había mejorado bastante. No se comprobó plenamente el diagnóstico de Hemorragia Intracerebral en este caso y únicamente se tuvo la sospecha clínica, al final el paciente egresó en buenas condiciones.

TABLA No. 9

Se hace una relación entre el tratamiento empleado y el conteo de plaquetas.

Tratamiento	dé 50,000 x mm <sup>3</sup>	de 50,000 x mm <sup>3</sup>	Sin Conteo	Total
Esteroides (Prednisona)	9	1	4	14
Transfusión de sangre completa	3	-	3	6
Transfusión de células empacadas	1	-	-	1
Vitamina K	1	-	1	2
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>23</b>

El tratamiento empleado con mayor frecuencia fueron los esteroides suprarrenales bajo la forma de prednisona a razón de 1-2 mg por kilogramos de peso. Las transfusiones tanto de células empacadas como de sangre completa fueron utilizadas para elevar el nivel de hemoglobina. Se utilizó la vitamina K en dos pacientes que presentaban tiempo de protrombina prolongado.

En la serie revisada no se encontró el uso de citostáticos o esplenectomía.

Se menciona el beneficio de los esteroides en la Púrpura Trombocitopénica a nivel del mejoramiento de la fragilidad

capilar y la disminución de la producción de anticuerpos antiplaquetarios por el bazo. Su uso es controversial en la Púrpura Trombocitopénica de la infancia, aunque nuestra posición es el de utilizarlos cuando existen conteos plaquetarios por debajo de  $10,000 \times \text{mm}^3$  y existen riesgos de hemorragias amenazadoras para la vida.

CUADRO No. 1

Se propone una amplia lista de medicamentos que causan trombocitopenia, una clasificación racional incluye:

- I. Drogas que causan trombocitopenia como resultado de aplasia medular:
  - Agentes alquilantes: Ciclofosfamida, Busulfán, Clorambucil.
  - Antagonistas de las purinas: 6-Mercaptopurina y Azatioprina.
  - Alcaloides de la vinca: Vincristina y Vinblastina.
  - Antagonista de las pirimidinas.

II. Drogas que raramente causan trombocitopenia:

- Anticonvulsivantes:
- Metilhidantoína.
  - Trimetadiona.
  - Parametadiona.
  - Fenacemida.
  - Metosuximida.

- Antibióticos:
- Cloranfenicol.
  - Estreptomina.

- Tranquilizantes:
- Meprobamato.
  - Clordiazepóxido.
  - Clorpromazina.

III. Drogas que usualmente llevan a trombocitopenia:

- Antirreumáticos:
- Fenilbutazona.
  - Indometacina.
  - Sales de oro.
  - Colchicina.

- Hipoglicemiantes orales:
- Tolbutamida.
  - Clorpropamida.
  - Carbutamida.

- Diuréticos:
- Clorotiazida.
  - Acetazolamida.
  - Hidralazina (Hipotensor).

- Varios:
- Quinacrina.
  - Tripelenamina.
  - Quinina, Quinidina.
  - Cefalotina sódica.
  - Noboviocina.
  - Metil-dopa.

## CONCLUSIONES

1. La edad de presentación más frecuente de Púrpura Trombocitopénica en la serie fué entre los 4 a 11 años correspondiendo al 68% de los casos.
2. 17 pacientes correspondientes al 54% de los casos presentaron antecedentes importantes en la etiología de la Púrpura Trombocitopénica tomándose principalmente la ingestión de medicamentos e infecciones virales.
3. Dentro de los síntomas encontrados, el más frecuente fué la hemorragia en piel manifestada bajo la forma de petequias y equimosis en el 87% de los casos.
4. El hallazgo más frecuente asociado a la trombocitopenia en el frote periférico fué la anemia microcítica hipocrómica.
5. El conteo de plaquetas se encontró por debajo de  $50,000 \times \text{mm}^3$  en el 84% de los casos en que se efectuó éste procedimiento. Fué en éste grupo donde se presentó con mayor gravedad la hemorragia.
6. El tratamiento más frecuentemente empleado fueron los esteroides suprarrenales en el 87% de los casos. La conducta terapéutica se guió por el conteo plaquetario y sobre todo por el cuadro clínico del paciente.
7. Se tuvo la sospecha clínica de hemorragia intracerebral en 1 paciente, el cual se recuperó totalmente.

## RECOMENDACIONES

1. Utilizar las drogas capaces de producir trombocitopenia en la infancia, a las dosis adecuadas, en los casos en que están indicadas y por el tiempo estrictamente necesario.
2. Estandarizar como pruebas básicas en el estudio de Púrpura Trombocitopénica Autoinmune en la infancia, los siguientes exámenes de laboratorio: Frote periférico, Recuento de plaquetas y Aspirado de Médula ósea para que sean practicados de rutina en el estudio de éstos pacientes.
3. Recomendamos el uso de esteroides suprarrenales en los siguientes casos: Hemorragias amenazadoras para la vida (gastrointestinal, hematuria, epistaxis severa) que se acompañan de conteos plaquetarios inferiores a  $20,000 \times \text{mm}^3$ . Se utilizará a la dosis de 1 mg. por kilogramo de peso, por un tiempo no mayor de 1 mes.
4. En los casos no comprendidos en el inciso anterior, recomendamos como tratamiento básico: hospitalización, prevenir factores agravantes como fiebre, traumatismos e infecciones, evitar factores que elevan el metabolismo, la azoemia etc.
5. Divulgar más el uso racional de los componentes de la sangre para poder emplearlos adecuadamente. Tal es el caso de la transfusión de concentrados de plaquetas, los cuales se pueden preparar en nuestros hospitales, tomando en cuenta que la vida media de las plaquetas es de 7-10 días in vivo e in vitro si se conservan con técni-

cas especiales su vida media no es mayor de 48 horas. La dosis recomendada en una situación de emergencia es de 1 unidad de concentrado de plaquetas por 5 kilos de peso.

6. La esplenectomía será considerada como tratamiento en una situación de emergencia, como por ejemplo la hemorragia intracerebral.
7. Informar y hacer comprender a los padres de los niños afectados, la benignidad pero potencial letalidad de la Púrpura Trombocitopénica Autoinmune.
8. Dentro de las contraindicaciones durante el período de trombocitopenia está el uso de ácido acetilsalicílico y compuestos que contengan guayacolato de glicerilo por su conocido efecto en la disminución de la adhesividad plaquetaria.

## REFERENCIAS

1. P.D. McClure: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children: Diagnosis and Management. *Pediatrics* 55:68-74, 1975.
2. Karparkin.S: Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. *American Journal of Medical Science*. 261:127-137, 1971.
3. Shende.A., Lanzkowaky P. : Thrombocytopenia in Childhood. *Pediatric Annals*. 20:54-71, 1974.
4. Gill F.M.: Thrombocytopenia in the Newborn. *Pediatric Annals*. 15:71-83, 1974.
5. Zuelzer W.W., Lusher J.M. : Childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. To treat or not to treat. *Am. J. of Dis. Child*. 131:357-9, 1977.
6. Gilchrist G.S. : Platelet Disorders. *Symposium on Pediatric Hematology. The Ped. Clin N. Am. Vol. 19, 1047-1059, 1972.*
7. Baldini M.G. : Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and the ITP Syndrome. *Symposium on Hemorrhagic Disorders. The Med. Clin. of N. Am. Vol. 56, 47-61, 1972.*
8. Immunossupressive Therapy of ITP. *Symposium on Advances in Hematology. The Med. Clin. of N. Am. Vol. 60, 1976.*

9. Ahn Y.S. Harrington W.J.: Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Annual Review of Medicine. Vol. 28:299-309, 1977.
10. Novack R. Willimas: Plasmapheresis in catastrophic Purpura. The J. of Ped. 92 (3):434-6, 1978.
11. Boletín Médico del Hospital infantil de México. Púrpura Trombocitopénica Idiopática en niños, Evaluación Terapéutica. 35 (2): 389-96, 1978.
12. Ramos M.E.: Chronic Thrombocytopenia in Childhood. The Journal of Pediatrics. 92 (4): 584-6, 1978.
13. Lightsely AL, Jr.: Childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Aggressive management of life-threatening complications, JAMA. 232 (7): 734-6, 1975.
14. Lammi A.J, Lovric V.A.: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: An epidemiologic study. The Journal of Pediatrics. 83: 31-36, 1973.
15. Aster R.H., Keene W.R.: Sites of platelet destruction in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. The Brit. J. of Hemat. 16: 61-73, 1969.
16. Massimo L.: More on vincristine in treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children. N. Eng. J. of Med. 297: 397-8, 1977.
17. McMillan R.: Antibody against megacaryocytes in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. JAMA. 239: 2460-2, 1978.

18. Haddy. T.B.: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children an analysis of 25 cases. Lancet. 85:465, 1965.
19. Pearson H.A, Shulman N.R, Marder V.J.: Isoimmune neonatal thrombocytopenic purpura Clinical and therapeutic considerations. Blood. 23: 154, 1964.
20. Karpatkin S., Strick N., Siskind N.: Detection of splenic antiplatelet antibody synthesis in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. The Brit. J. of Hemat. 23: 167-76, 1972.
21. Wintrobe Maxwell. The purpuras. en su: Clinical Hematology. 5th. Edition, 1961 pp. 816-841.
22. Púrpura Trombocitopénica Idiopática. Mario Roberto Gutiérrez. Tesis de Graduación, 1969.

*M. Porres*

Br: MARIO ALFREDO PORRES ORTEGA.

*Eliz Fuentes*

Asesor  
ALFRIO CIFUENTES M.

*J. Cohen*

Revisor  
Dr. JAIME COHEN A.

*J. de Leon*

Ord de Fase III  
JULIO DE LEON.

*R. Castillo*

Secretario General  
Dr. RAUL A. CASTILLO R.

o.Bo.

*R. Castillo*

Decano  
Dr. ROLANDO CASTILLO MONTALVO.