



## PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

### **Título del proyecto:**

“Estudio para determinar la etiología y sensibilidad a los antibióticos de los pacientes con diagnóstico de neumonía comunitaria y nosocomial temprana, internados en el Hospital General de Pachuca “

### **Presentado por:**

Dr. Luis Cabrera Maltos

Médico Residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna  
(Investigador Principal)

### **Tutor Interno:**

Dr. Marco Antonio García Mendez

Médico Adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca

### **Tutor Externo:**

Dra. Lourdes C. Carrillo Alarcón

Lugar donde se desarrollará el estudio: Hospital General de Pachuca

Fecha de recepción del proyecto:

Calificación:

## ÍNDICE

I.-Objetivos. . . . .	2
II.-Antecedentes. . . . .	3
III.-Marco Teórico. . . . .	6
Definición. . . . .	6
Descripción y Epidemiología . . . . .	6
Patogenia. . . . .	7
Cuadro clínico. . . . .	8
Diagnóstico. . . . .	8
Historia Clínica . . . . .	8
Exámen Físico . . . . .	9
Laboratorio . . . . .	9
Tratamiento . . . . .	10
IV.- Planteamiento del problema. . . . .	12
V.- Justificación. . . . .	13
VI.- Hipótesis. . . . .	14
VII.- Sujetos, material y métodos. . . . .	15
Características del lugar donde se realizará el estudio. . . . .	15
Diseño del estudio . . . . .	15
Grupo de estudio . . . . .	15
Criterios de Selección . . . . .	18
VIII.- Factibilidad y aspectos éticos. . . . .	22
IX.- Recursos humanos, físicos y financieros. . . . .	23
XI.- Bibliografía. . . . .	24
XII.- Anexos. . . . .	27
Anexo 1 . . . . .	27
Anexo 2. . . . .	28
Anexo 3. . . . .	29
Anexo 4. . . . .	31

## **I.- OBJETIVOS**

### Objetivo General:

- \* Evaluar mediante cultivo de expectoración y hemocultivo la etiología y sensibilidad a los antibióticos de los agentes causales de neumonía comunitaria y nosocomial temprana en pacientes hospitalizados.

### Objetivos específicos:

- \* Determinar los agentes causales más comunes de neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial temprana de pacientes internados en el Hospital General de Pachuca.
- \* Determinar la prevalencia de cada agente causal según comorbilidad presente.
- \* Determinar la sensibilidad a los antibióticos de los agentes causales encontrados.

## II.- ANTECEDENTES

La trombocitopenia puede deberse a incremento en la destrucción plaquetaria o en su utilización, distribución anormal de las plaquetas, o disminución de su producción, como etiología fundamental de la patología, sin embargo son múltiples las causas asociadas al origen y que son de diversas índoles, como son inmunológicas, infecciosas, neoplásicas, asociadas a medicamentos, entre otras.

### Causas de Trombocitopenia

<b>INCREMENTO EN LA DESTRUCCIÓN O UTILIZACIÓN PLAQUETARIA</b>
<b>Destrucción Inmune</b>
Autoanticuerpos: PTI, Trombocitopenia inmune asociada a enfermedad (colagenopatía, desorden linfoproliferativo) Aloanticuerpos: Púrpura post-transfusión, Púrpura neonatal. TI inducida por drogas: quinidina, quinina, sulfonamidas, oro, etc. PTI aguda Infección—HIV, hepatitis, citomegalovirus, virus Epstein-Barr
<b>Destrucción o remoción plaquetaria No inmune</b>
Infección (bacteriana, viral, malaria) Púrpura Trombótica trombocitopénica/Síndrome hemolítico-urémico Coagulación intravascular diseminada Hemangiomas Perdida plaquetaria (hemorragia masiva)
<b>Redistribución plaquetaria (esplenomegalia)</b>
Esplenomegalia congestiva Otros (Linfoma no-Hodgkin, Enfermedad de Gaucher, etc.)
<b>PRODUCCIÓN PLAQUETARIA DISMINUIDA</b>
Desórdenes Mieloproliferativos (leucemias agudas o crónicas,mieloma multiple, mielofibrosis) Desórdenes Linfoproliferativos (Linfoma no-Hodgkin, CLL) Aplasia o hipoplasia (idiopática, inducida por drogas, radiación) Hematopoyesis inefectiva (mielodisplasia, deficiencia de vitamin B <sub>12</sub> o folatos) Mieloptisis (cáncer de próstata, pulmón, mama, gastrointestinal) Drogas (quimioterapia, tiazidas, alcohol, etc.) Desórdenes congénitos/hereditarios.

Asumiendo una función plaquetaria normal los signos y síntomas esperados con diferentes cuentas plaquetarias son los siguientes:

- \* Mayor de 50,000/ $\mu$ L no hay síntomas o signos, o pueden presentar mayor sangrado con un trauma severo.
- \* De 25,000 a 50,000/ $\mu$ L petequias y equimosis con un trauma menor.
- \* De 10,000 a 25,000/ $\mu$ L presentan petequias y equimosis espontáneas en las extremidades pélvicas y menorragia.
- \* Menores de 10,000/ $\mu$ L equimosis prominente, hemorragia de mucosas (epistaxis, gingivorragia, gastrointestinal o genitourinario), y riesgo de hemorragia a nivel de sistema nervioso central.

Desde la primera descripción en 1735 por Werlhof de una enfermedad hemorrágica como "morbus maculosus hemorrhagicus", el diagnóstico y tratamiento de la PTI ha estado en constante debate. En un principio y hasta no hace muchos años, la PTI, púrpura trombocitopénica idiopática, se consideraba una enfermedad hemorrágica que ocurría tanto en niños como en adultos y de la que se desconocía su etiopatogenia.

La primera esplenectomía con éxito se llevó a cabo en Praga en 1916, casi 200 años más tarde de su primera descripción, tal y como fue referida por Kaselson, actitud terapéutica actualmente vigente con un fin de matización en cuanto al momento oportuno para llevarla a cabo. A partir de 1950, la teoría del mecanismo inmunopatogénico de la PTI fue cada vez más convincente y así Harrington en 1951 después de autoadministrarse plasma de un paciente con PTI, desarrolló la enfermedad de forma transitoria. En 1980 se comprueba que la administración de Inmunoglobulinas intravenosas (IgG IV) aumentaba los recuentos plaquetarios tanto en las formas agudas como en las crónicas de la PTI. Posteriormente se comenzaron a detectar autoanticuerpos antiplaquetarios específicos que corroboraron este mecanismo como el desencadenante de la enfermedad.

Tradicionalmente la PTI se clasifica en cuanto a su forma de presentación en aguda con una evolución inferior a los seis meses y crónica, ambas formas, como hemos visto, se consideran secundarias a un fenómeno inmunológico.

Las manifestaciones de la enfermedad son consecuencia de la destrucción precoz de las plaquetas al estar estas unidas a anticuerpos específicos del propio paciente, de forma que estos inmunocomplejos van a ser captados

por la fracción Fc de los macrófagos del sistema reticuloendotelial (SER), principalmente del bazo, lo que producirá su destrucción precoz. La severidad de la trombocitopenia es reflejo del balance entre la producción por los megacariocitos y su acelerada destrucción, demostrada mediante técnicas radioactivas con Cr 51 o Indio 111 sobre las propias plaquetas.

En la PTI aguda los anticuerpos se producen como respuesta normal a la infección desencadenante. Estos anticuerpos, posiblemente tienen una reacción cruzada con las plaquetas o con los propios megacariocitos, acelerando su lisis. En la forma crónica los anticuerpos se dirigen contra las glicoproteínas de la membrana plaquetaria y son en estas formas donde se detectan con mayor frecuencia titulaciones altas y las recurrencias son más elevadas.

### **III.- MARCO TEÓRICO**

#### Definición

La Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) es un desorden autoinmune caracterizado por trombocitopenia persistente (cuenta plaquetaria periférica menor de 150000/mL) debida a la unión de un anticuerpo al antígeno plaquetario causando su destrucción prematura por el sistema reticulo endotelial y en particular por el bazo. Sin importar que la fisiopatología de la PTI es conocida desde hace más de 50 años, la literatura muestra que la investigación y el manejo de los pacientes con trombocitopenia varía ampliamente y aún hace falta evidencia con estudios clínicos y de mayor calidad. A pesar de los avances en su investigación, la PTI sigue siendo un diagnóstico de exclusión, aunque hay una serie de parámetros de laboratorio que apoyan el diagnóstico con precisión.<sup>1</sup>

#### Descripción y Epidemiología

Las trombocitopenias mediadas por inmunidad comprenden, entre otras: trombocitopenia inducida por fármacos, trombocitopenia aloinmune neonatal, purpura postransfusión, PTI, PTI aguda y PTI secundaria. La púrpura trombocitopénica idiopática del adulto tiene una incidencia al año de 5.8-6.6 casos nuevos por 100,000 personas en Estados Unidos, con una incidencia similar en Inglaterra y México.

Esta forma de PTI afecta predominantemente a mujeres con una relación de 3:1 y en los niños la incidencia es de 4.0 a 5.3 por 100000.<sup>4</sup>

La presentación aguda de la PTI se presenta sobre todo en niños y puede ser seguida de una enfermedad viral o inmunización. La mayoría de los niños no requiere tratamiento y en el 80-85% de los casos el desorden se resuelve en los siguientes 6 meses. Hasta el 15-20% de los niños desarrollan la forma crónica y en algunos casos es igual a la enfermedad típica del adulto. Las trombocitopenias inmunes secundarias ocurren en pacientes con otros desordenes autoinmunes de base (como Lupus Eritematoso sistémico) o a enfermedad maligna (como Leucemia linfocítica crónica).<sup>4</sup>

## Patogenia

La Púrpura Trombocitopénica Idiopática del adulto es una enfermedad hemorrágica adquirida de autoinmunidad órgano específica. Es atribuida a la destrucción temprana de las plaquetas por activación del sistema reticuloendotelial seguidos de la sensibilización de las plaquetas por autoanticuerpos de sus glicoproteínas. Otros mecanismos contribuyen como la lisis mediada por el complemento, trombopoiesis inefectiva o citotoxicidad directa por células T.<sup>9</sup>

La disfunción celular mediada por inmunidad es considerada importante en la fisiopatología de la PTI. Algunos estudios han mostrado la presencia de células T autoreactivas activadas específicamente contra las plaquetas y reconocen y responden con antígenos autólogos de plaquetas y llevan a la generación de anticuerpos por células B en la sangre periférica de los pacientes con PTI. El proceso autoinmune se lleva a cabo en el bazo, y las células T con memoria específica por las plaquetas y son liberadas a la circulación periférica.<sup>9</sup>

A pesar de que la secreción de anticuerpos antiplaquetarios de los Linfocitos B autoreactivos se ha considerado el defecto inmunológico primario en la PTI, serias anormalidades en los Linfocitos T se han descrito. La citotoxicidad mediada por células contra las plaquetas ha sido demostrada usando linfocitos y clones de células T de pacientes con PTI. Además las anormalidades han sido descritas en el análisis de subpoblaciones de células T, predominando un decremento en la población de CD4 e invirtiendo la relación CD4/CD8, altas cuentas de CD45RA y bajas cantidades de CD45RO, lo que se asociada a la trombocitopenia de la infección por VIH o a otro fenómeno autoinmune, como el lupus eritematoso sistémico, que su presentación inicial puede ser como PTI.<sup>24</sup>

Las muestras obtenidas de pacientes con PTI contienen autoanticuerpos contra las glicoproteínas plaquetarias IIb/IIIa (integrina  $\alpha$ II $\beta$ 3), Ib/IX, Ia/IIa (integrina  $\alpha$ 2 $\beta$ 1) y otros diversos determinantes. Es común encontrar estos anticuerpos a varios antígenos plaquetarios. La detección de anticuerpos en las muestras se estima que tiene una sensibilidad de 49% a 66%, una especificidad de 79% a 92% y un valor predictivo positivo de 78% a 92%. Sin embargo, interlaboratorialmente se acordó del 55% al 66%

por lo que la determinación de estos autoanticuerpos circulantes es menos usado. Una prueba negativa no excluye el diagnóstico de PTI, el valor predictivo se usa sobre todo para excluir otras enfermedades como mielodisplasia, lupus eritematoso sistémico, hepatitis crónica, y otras condiciones que no han sido determinadas. De esta forma la PTI sigue siendo un diagnóstico de exclusión y es prematuro dejar a la determinación de estos anticuerpos la confirmación de la PTI o su exclusión.<sup>18</sup>

### Cuadro clínico

La Púrpura trombocitopénica Idiopática en adultos es distinta del desorden típico observado en los niños. En adultos, la PTI típicamente tiene un comienzo insidioso, no se precede de una enfermedad viral o de otro tipo. Los síntomas y signos son muy variables desde un paciente asintomático o con leves equimosis o sangrado en mucosas (oral o tracto gastrointestinal) hasta la franca hemorragia de algún sitio, el más serio es a nivel intracraneal. Los síntomas de sangrado no son comunes a menos que la trombocitopenia sea severa (cuenta plaquetaria < 30,000). La PTI en adultos es una enfermedad predominante en mujeres en edad reproductiva. La historia natural de la enfermedad ha sido pobremente definida pero los estudios se están conduciendo para ver a largo plazo en términos de morbilidad y mortalidad de PTI.<sup>4</sup>

### Diagnóstico

#### *Historia Clínica*

- \* Determinar el tipo de sangrado y distinguir si es sangrado plaquetario o de tipo coagulación, tanto la hemorragia de mucosas y los hematomas.
- \* Valorar la severidad la extensión y la duración del sangrado. Una historia de sangrado en cirugía previa, procedimiento odontológico o trauma puede ser usado para determinar la duración de trombocitopenia crónica en ausencia de recuentos sanguíneos.
- \* Determinar la presencia de otras condiciones médicas a las que se les pueda atribuir la causa de la trombocitopenia como:
  - a) Mecanismos inmunes, como antecedente reciente de transfusión.
  - b) Mecanismos no inmunes como historia de consumo de alcohol o historia familiar de trombocitopenia.
  - c) Datos de anemia aplástica.
  - d) Infiltración medular con leucemia aguda.
  - e) Enfermedad tipo IIB de von Willebrand.

- \* Determinar condiciones médicas que puedan asociarse con trombocitopenia autoinmune, por ejemplo fármacos, infección por VIH y otros desórdenes autoinmunes, neoplasias (como desórdenes linfoproliferativos).
- \* Condiciones en que pueda incrementarse el riesgo de sangrado, como anormalidades en los sistemas gastrointestinal, genitourinario o sistema nervioso central.<sup>25</sup>

### *Exámen Físico*

- \* Valorar el tipo, severidad y extensión del sangrado.
- \* Exclusión de condiciones que pueden causar trombocitopenia no inmune como infección severa, púrpura trombocitopénica trombótica, linfadenopatía que sugiera enfermedad linfoproliferativa y esplenomegalia, tomando en cuenta que menos del 3% de los adultos con PTI presentan esplenomegalia.
- \* Determinar la presencia de otras condiciones médicas que puedan asociarse con trombocitopenia autoinmune.<sup>4</sup>

### Laboratorio

El hallazgo de trombocitopenia en una cuenta sanguínea de rutina puede ser la primera indicación de trombocitopenia autoinmune. La trombocitopenia debe ser confirmada por un frotis de sangre periférica en donde se descarte la aglutinación plaquetaria dependiente de EDTA como la causa de una cuenta plaquetaria baja de forma esporádica; esto ocurre en cerca del 0.1% de los pacientes adultos y es fácilmente confirmado al encontrar cuenta plaquetaria normal en una muestra simple comparado con una que contiene anticoagulante como el EDTA.<sup>25</sup>

El frotis de sangre debe ser examinado minuciosamente para excluir otras trombocitopenias no inmunes como las asociadas a leucemia aguda o crónica, mielodisplasia, anemia megaloblástica, anemia microangiopática, trombocitopenias hereditarias y pseudotrombocitopenia. Un perfil autoinmune debe realizarse para excluir otras patologías autoinmunes de base.<sup>25</sup>

Con la historia clínica, la exploración y los hallazgos en la cuenta sanguínea y el frotis de sangre periférica son consistentes para el diagnóstico de PTI que no cuente con hallazgos no típicos, estos pueden evitar realizar investigaciones adicionales como exámen de médula ósea y determinación de antígenos plaquetarios. Si se presentan hallazgos atípicos particularmente los que sugieren diagnósticos hematológicos alternativos,

las investigaciones adicionales como exámen de médula ósea deben realizarse.

La reducción de la vida plaquetaria es lo esencial en todos los pacientes con PTI porque la aclaración acelerada de los anticuerpos plaquetarios por los receptores Fc son expresados en los macrófagos tisulares. La producción de plaquetas esta aumentada hasta más de 5 veces, haciendo un gran número de jóvenes y reticuladas plaquetas. Sin embargo, en otros casos la producción de plaquetas parece no compensarse, quizá porque los macrófagos intramedulares las destruyen o por que impiden la diferenciación megacariocítica y liberación de plaquetas.<sup>14</sup>

Los niveles de trombopoietina son normales o mínimamente elevados en contraste con los desordenes hipomegacariocíticos. La mayoría de los autoanticuerpos se unen a glicoproteínas que se encargan de importantes funciones hemostáticas, sólo hay un pequeño número de pacientes que mantiene cuentas tan altas de plaquetas como de 50,000 como resultado de una deficiencia de autoanticuerpos o una función defectuosa. En raros casos, los anticuerpos antiplaquetarios causan una trombostenia adquirida o un desorden parecido al síndrome de Bernard-Soulier.

### Tratamiento

El objetivo del tratamiento es el alcanzar lo antes posible un recuento de plaquetas lo suficientemente adecuado para evitar las consecuencias más graves que derivan de la trombocitopenia y que no es otra que la hemorragia cerebral. Ante el mejor conocimiento de la inmunopatogénesis de la PTI, se han revisado nuevas pautas de tratamiento que se han potenciado en los últimos años: IgIV, inmunoglobulina anti-D, alfa interferón, etc. sin olvidar los corticoesteroides, citostáticos y por supuesto la esplenectomía.<sup>26</sup>

Son cuatro las pautas de tratamiento randomizadas en los mejores estudios realizados: anti-D, dos esquemas de IgIV y corticoides orales. Dosis de IgIV de 0.8 a 1 gr./kg., el tiempo que tarda la cifra de plaquetas en alcanzar valores por encima de 20.000 mm<sup>3</sup> fue de 1 a 3 días en comparación con los 3 a 5 días para los no tratados. El uso de esteroides como la prednisona a 2-4 mg/kg./día, metilprednisolona a 30 mg/kg. por 3 días, dexametasona a 0.5 mg/kg/día por 3 días; IgIV a 0.8 gr./kg./día x 1 o 2 días y anti-D a 75 microgramos/kg. son las pautas que mas acortan la duración de la

trombocitopenia severa al compararlos con pacientes que no reciben tratamiento. La combinación de IgIV y corticoides pueden tener efectos sinérgicos. Recomiendan en general PTI aguda y cifras por debajo de 20.000 mm<sup>3</sup> tratarlos con IgIV y metilprednisolona o dexametasona 1-3 días hasta alcanzar recuentos superiores a 20-30.000 mm<sup>3</sup>.<sup>17</sup>

Las transfusiones de plaquetas deben reservarse para hemorragias agudas graves. En cuanto a la evolución, se prefiere seguir el tratamiento con corticoides a 1-2 mg/kg durante 2-3 semanas considerándolo aceptable desde el punto de vista económico y poco tóxico, e incluso aplicar dicho tratamiento en días alternos. Cuando las dosis de esteroides se mantienen a 0.2 mg/kg. durante más de dos meses, piensan que la anti-D IV o las IgIV son las pautas de elección, y opinan que estas terapias se requerirán a demanda sin establecer una periodicidad concreta, pudiendo prolongarlas hasta los doce meses si se mantiene la respuesta y retrasando en la medida de lo posible la esplenectomía. De este modo se pueden rescatar un número elevado de pacientes que remiten espontáneamente. Danazol, alcaloides, azatioprina, etc... son pautas más utilizadas en fase crónicas y en adultos que evitarán cirugías precoces.<sup>26</sup>

#### **IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

##### Pregunta de Investigación:

¿Con cuál esteroide se obtiene mejor respuesta terapéutica en la Púrpura Trombocitopénica inmunológica, comparando metilprednisolona contra dexametasona?

¿La velocidad de respuesta en la Púrpura Trombocitopénica Inmunológica es diferente comparando metilprednisolona contra dexametasona?

¿La presencia de efectos adversos es diferente utilizando metilprednisolona contra dexametasona en el tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmunológica?

¿La severidad de efectos adversos es diferente utilizando metilprednisolona contra dexametasona en el tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmunológica?

¿El costo del tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmunológica es diferente utilizando metilprednisolona contra dexametasona?

## V.- JUSTIFICACIÓN

En nuestro hospital, se atienden personas de nivel socioeconómico medio y bajo, con lo que el poder adquisitivo de los medicamentos o la posibilidad de realizar estudios diagnósticos es muy baja, por lo que siendo la PTI una enfermedad en la que el diagnóstico es básicamente clínico y de exclusión frente a otras patologías en que el pronóstico suele ser peor, debemos utilizar los datos clínicos concretos para realizar el diagnóstico de la enfermedad.

Una vez establecido el diagnóstico, el enfoque del tratamiento a pesar de las guías de manejo que se han establecido de forma nacional e internacional, debemos seguirlas de un modo distinto, con el mismo objetivo de lograr el aumento rápido del recuento plaquetario y evitar las complicaciones vitales (básicamente hemorragia a nivel de SNC). Fundándonos en el mecanismo etiopatogénico de la enfermedad y como parte de las líneas de tratamiento, se utilizarán corticoides a dosis terapéuticas convencionales, comparando dos medicamentos del mismo grupo pero que en el costo y la velocidad de respuesta, trataremos de demostrar la mejor opción.

El uso de Inmunoglobulinas IV así como de anti D por el costo no están dentro de las posibilidades de tratamiento de nuestros pacientes y la última opción quirúrgica es la esplenectomía la cual, dentro de las guías aunque con diferentes indicaciones, se recomienda retrasar por lo menos 12 meses o evitarla.

En nuestro estudio no se trata de establecer guías de manejo para la PTI, ya que estas ya están establecidas, sino de encontrar la mejor opción para el tratamiento que se encuentre dentro de las posibilidades económicas de nuestra población sin menguar la respuesta adecuada en velocidad y posibilidad de cura de la enfermedad.

## **VI.- HIPÓTESIS**

La respuesta terapéutica en la Púrpura Trombocitopénica Inmunológica es distinta utilizando dos esteroides intravenosos como dexametasona y metilprednisolona.

La velocidad de respuesta en la Púrpura Trombocitopénica Inmunológica es diferente comparando dos esteroides intravenosos: metilprednisolona contra dexametasona.

La presencia de efectos adversos es diferente utilizando metilprednisolona contra dexametasona en el tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmunológica.

La severidad de efectos adversos es diferente utilizando metilprednisolona contra dexametasona en el tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmunológica.

El costo del tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmunológica es diferente utilizando metilprednisolona contra dexametasona.

## **VII.- SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS**

### Características del lugar donde se realizará el estudio:

Hospital General de Pachuca, hospital de segundo nivel y el cual tiene influencia que comprende a los estados de Hidalgo, Estado de México, Tlaxcala, Puebla y Veracruz; donde se captarán pacientes hospitalizados en el área de urgencias y en el servicio de Medicina Interna/Hematología, con diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática los cuales lleguen por sus propios medios o referidos por las unidades de salud de primer nivel.

### Diseño del estudio:

Se trata de un estudio experimental ya que se presencian los fenómenos intentando modificar las variables intencionalmente con intervención terapéutica, prospectivo por la captación de información, longitudinal por que se realizaran diferentes mediciones para vigilar la respuesta, comparativo por que se contará con 2 grupos de estudio comparando los resultados entre ellos, abierto, aleatorizado por que se designará de esta forma la indicación terapéutica a cada sujeto estudiado.

### Grupo de estudio:

Se captarán pacientes hospitalizados en el área de urgencias o en los diferentes servicios (Medicina Interna, Cirugía General, Traumatología, Ginecología) mayores de 15 años con diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática de acuerdo a los criterios señalados.

Se realizara historia clínica completa y exploración física completa enfocándose principalmente a búsqueda intencionada de síndrome hemorrágico, así el descarte de los diagnósticos diferenciales. Así también como toma de citometría hemática, frotis de sangre periférica, perfil inmunológico y toma de médula ósea al momento del ingreso previo al inicio de la terapéutica correspondiente al número de paciente. Se solicitará ultrasonografía abdominal enfocado principalmente a hígado y bazo en busca de organomegalias.

Para realizar esto se deberá:

- Explicar el procedimiento, beneficios, riesgos y alternativas.
- Obtener el consentimiento informado ante testigos.
- Dejar órdenes escritas para los procedimientos.
- El siguiente material debe estar presente para la realización de los procedimientos:

Torundas.

Jeringas de 10 cc, 20cc y de insulina con aguja

Laminillas.

Lidocaína simple al 2% en solución.

Guantes y gasas estériles.

Equipo para toma de muestra estéril.

Cubreboca.

Antiséptico líquido.

Torniquete para facilitar toma de muestra.

Tiras para rotular muestras.

Tubos de recolección de muestras.

Solicitudes de laboratorio y estudios de gabinete.

### **Procedimiento para la realización de exploración física.**

-La exploración física debe practicarse estando cómodos tanto el explorador como el paciente, descubriendo tórax, abdomen y extremidades de acuerdo al momento de exploración.

-Inspección para obtener datos como forma y volumen, estado de superficie, cambios de coloración, lesiones sugestivas de síndrome hemorrágico como hematomas, equimosis o petequias.

-Palpación para determinar características de las lesiones purpúricas, su comportamiento ante la presión, bordes, sensibilidad. Así como palpación en búsqueda de adenopatías en cadenas ganglionares y a nivel abdominal organomegalias predominantemente esplenomegalia.

-Percusión como parte de la exploración física para descartar esplenomegalia.

-Auscultación como parte complementaria a la exploración completa enfocándose predominantemente al área abdominal.

### **Procedimiento para la toma de muestras sanguíneas.**

-La muestra sanguínea para la realización de hemocultivo será obtenida de venas superficiales de brazo o antebrazo utilizando torniquete, jeringa de 10 cc y aguja de 27 mm X 10 mm.

-La persona que toma la muestra deberá cumplir con todas las normas de asepsia y antisepsia, colocándose gorro, cubre-bocas, bata y guantes estériles, así como realizar antisepsia de la región donde se tomara la muestra con yodopovidona y colocación de campos estériles.

-Se obtendrán 15 mls de sangre, la que se depositara en los tubos recolectores de muestra para estudios básicos completos como citometría hemática, tiempos de coagulación, pruebas de función hepática, química sanguínea, y perfil inmunológico.

### **Procedimiento para la toma de aspirado de médula ósea.**

-Se colocará al paciente en decubito supino, con los brazos a los lados y la cabeza en extensión para proceder a realizar asepsia y antisepsia de la región esternal superior localizando el ángulo de Louis como punto de referencia inicial hasta localizar el reborde esternal superior como punto en donde se aplicará anestésico local simple y posteriormente se realizará punción medular y aspiración de material necesario 1.0 ml.

- \* Cómo sitios alternativos a la toma de muestra se toma cresta iliaca anterosuperior o posterosuperior, en caso de lesiones en sitio de primera elección o por decisión del paciente.

La muestra se colectará en laminillas realizando frotis para tinción con azul de metileno y ser vistas al microscopío.

### **Procedimiento para toma de Ultrasonografía.**

-Se llevará al paciente a área de ultrasonografía previa solicitud aceptada y se solocará al paciente en decubito supino y decubito lateral de acuerdo a indicación de especialista para realización de estudio y se colectará reporte al final de la revisión.

## Criterios de selección

### *Criterios de inclusión*

- \* Pacientes de 15 años cumplidos y más ingresados al servicio de Hematología/Medicina Interna.
- \* Género indistinto, masculino y femenino.
- \* Trombocitopenia severa (Cuenta de plaquetas de 50,000 o menor).
- \* Aspirado de médula ósea compatible con PTI (serie megacariocítica normal o aumentada).
- \* Ausencia de esplenomegalia.
- \* Descartar patología de fondo relacionada con trombocitopenia.
- \* Firmar el consentimiento informado para participar en el protocolo.

### *Criterios de exclusión*

- \* Pacientes menores de 15 años
- \* Trombocitopenia severa relacionada a patología específica.
- \* Presencia de esplenomegalia.
- \* Aspirado de médula ósea con alteraciones de serie megacariocítica.
- \* Patología inmunológica pura confirmada.
- \* No aceptar participación en el protocolo.

### *Criterios de eliminación*

- \* No aceptar continuar el protocolo.
- \* Muerte.
- \* No completar el seguimiento a 30 días.
- \* Suspender el tratamiento por efectos adversos severos.

## Determinación del tamaño de la muestra

Todos los pacientes que ingresen al hospital con el diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática y los pacientes hospitalizados a quienes se realice el diagnóstico en el período comprendido de junio a agosto del año 2009.

## VARIABLES DE ESTUDIO

### Metodológicas

<b>Independiente</b>	<b>Dependiente</b>
-Púrpura trombocitopénica idiopática.	-Respuesta a terapéutica con esteroide IV comparando metilprednisolona versus dexametasona. -Velocidad de respuesta a terapia con esteroide comparando metilprednisolona versus dexametasona. -Presencia y severidad de efectos adversos severos ante terapia con esteroides. -Costo-eficacia del tratamiento comparando metilprednisolona versus dexametasona.

### Nivel de Medición

<b>NOMBRE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERATIVA</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>CLASIFICACIÓN</b>	<b>FUENTE DE DATOS</b>
EDAD	Años cumplidos	Cuantitativa	Mayor a 15 años	Cédula de registro.
GÉNERO	Característica biológica que diferencia hombre-mujer	Cualitativa	Masculino Femenino	Cédula de registro.
CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE SÍNDROME HEMORRAGÍPARO	Presencia de equimosis y petequias, sangrado en mucosas.	Cualitativa	Leve Moderada Grave	Explorador
ULTRASONIDO	Estudio de gabinete para determinar mediante ecos la presencia de esplenomegalia	Cualitativa	Normal Esplenomegalia	Reporte de ultrasonido.
CITOMETRÍA HEMATICA	Estudio de laboratorio para recuento sanguíneo completo	Cualitativa Cuantitativa	Normal Citopenias Trombocitopenia	Reporte de laboratorio.
FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	Estudio de laboratorio para determinar las características morfológicas de las plaquetas	Cualitativa Cuantitativa	Normal Alteraciones morfológicas o cuantitativas.	Reporte de laboratorio.

ASPIRADO DE MEDULA OSEA	Estudio para determinar las características medulares del paciente	Cualitativa	Normal Infiltración maligna, grasa u otra.	Reporte de hematología.
PERFIL INMUNOLÓGICO	Estudio de laboratorio con reactivos para anticuerpos propios de patología inmune.	Cualitativa cuantitativa	Negativo Positivo	Reporte de laboratorio.

### Descripción general del estudio

El paciente llegara al servicio de urgencias por sus propios medios o referido de unidades médicas de primer nivel. A su ingreso será valorado por un médico del servicio de urgencias quien hará el diagnóstico presuntivo. Se nos notificara de ese caso por medio de una inter-consulta y acudiremos al servicio donde realizaremos historia clínica y exploración física completas, de ser compatible con el diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática se ingresará al servicio de Hematología.

Al integrarse el diagnóstico, el paciente será invitado a participar en el proyecto de investigación explicándosele los objetivos del mismo así como los beneficios y riesgos inherentes a la enfermedad y al tratamiento. Así mismo se mostrará y explicará a cada paciente el consentimiento informado (Anexo 3) de dicho proyecto.

Al aceptar participar, se tomarán los datos generales de cada paciente siendo manejados en hoja de recolección para cada uno de ellos (Anexo 2); posteriormente el paciente será sometido a toma de muestras sanguíneas, ultrasonografía y aspirado de médula ósea por parte del investigador o sus colaboradores, una vez tomadas las muestras base, se iniciará tratamiento con esteroide indicado de acuerdo a número aleatorizado asignado al paciente.

El concentrado general de datos informativos se realizara mediante la hoja de recolección de datos que lleva un número progresivo, el nombre del paciente, reporte de los estudios de laboratorio y gabinete del Hospital General de Pachuca.

Con la recolección de datos se iniciara el análisis de los mismos así como la aplicación de pruebas estadísticas, finalmente se obtendrá y analizarán los resultados de la investigación para la impresión y publicación de los mismos.

### Análisis de datos

La información proveniente de las cédulas de registro, se concentrara y será capturada en hoja de cálculo del programa Excel.

## VIII.- FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se considera con un riesgo mínimo mencionado en los artículos 13, 14, 16 y 17 (Fracción II) de LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD.

Artículo 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea objeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 14.- La investigación que se realiza en seres humanos deberá desarrollarse con las bases en la ética médica.

Artículo 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y este lo autorice.

Artículo 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de la investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

I.- Investigación sin riesgo: son estudios en los que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención.

II.- Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamiento rutinarios.

III.- Investigación con riesgo mayor al mínimo: Son aquellas en las que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas y en los que se deberán emplear métodos de aleatorización a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

## **IX.- RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS**

Se interrelacionarán los servicios de urgencias, medicina interna y en los que se encuentren pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática, así como laboratorio (citometría hemática, frotis de sangre periférica, perfil inmunológico) y ultrasonografía del Hospital General de Pachuca.

La realización de historia clínica y exploración física se realizaran en el área de urgencias u hospitalización.

Los recursos humanos que participarán en el proyecto de investigación son el personal médico y de enfermería del servicio donde se encuentre el paciente al momento de su captación, así como el personal de laboratorio y ultrasonografía.

### Colaboradores:

- 1.-Dr. Juan Manuel Núñez Cortés.
- 2.-Dra. Fabiola Cristina Bernal Badillo.

Los recursos materiales utilizados son hojas para recolección de datos, estetoscopio, lámpara de exploración, tubos de recolección de muestras, laminillas estériles, tinción de azul de metileno, hojas para informes y software para el análisis de datos.

Los recursos financieros serán proporcionados por el investigador, así mismo, se estableció un convenio con la dirección del hospital quien condonará el pago de los estudios de laboratorio y ultrasonido realizados en el hospital de los pacientes participantes en este protocolo. (Anexo 4)

## XI.-BIBLIOGRAFIA

1. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy British Journal of Haematology, 2003, 120, 574–596.
2. Akoglu, T., Paydas, S., Bayik, M., Lawrence, R. & Firatli, T. (1991) Megadose methylprednisolone pulse therapy in adult idiopathic Thrombocytopenic purpura. Lancet, 337, 56.
3. Andersen, J.C. (1994) Response of resistant idiopathic thrombocytopenic Purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. New England Journal of Medicine, 330, 1560–1564.
4. Hoffman Hematology Basic Principles and Practice 2008. James Bussel, Douglas B. Cines Chapter 18. Immune Thrombocytopenic Purpura.
5. Cohen, Y.C., Djulbegovic, B., Shamai-Lubovitz, O. & Mozes, B. (2000) The bleeding risk and natural history of idiopathic Thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet Counts. Archives of Internal Medicine, 160, 1630–1638
6. Gereige, R.S. & Barrios, N.J. (2000) Treatment of childhood acute Immune thrombocytopenic purpura with high- dose methylprednisolone, Intravenous immunoglobulin, or the combination. Puerto Rico Health Sciences Journal, 19, 15–18.
7. Kappers-Klunne, M.C. & van't Veer, M.B. (2001) Cyclosporin A for The treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic Purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. British Journal of Haematology, 114, 121–125.
8. Portielje, J.E., Westendorp, R.G., Kluin-Nelemans, H.C. & Brand, A. (2001) Morbidity and mortality in adults with idiopathic Thrombocytopenic purpura. Blood, 97, 2549–2554.
9. Yang, R. & Zhong, C.H. (2000) Pathogenesis and management of Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: an update. International Journal of Hematology, 71, 18–24.
10. Platelet Kinetics in Patients With Idiopathic Thrombocytopenic

Purpura and Moderate Thrombocytopenia By David Stoll, Douglas B. Cines, Richard H. Aster, and Scott Murphy 2005 65: 584-588.

11. Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from literature analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(5 Suppl):653–6.
12. Segal J, Powe N. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006;4(11):2377–83.
13. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346(13): 995–1008.
14. Gernsheimer T. Pathophysiology and thrombokinetics in autoimmune thrombocytopenia. *Blood Rev* 2002;16(1):7–8.
15. Michel M, Kreidel F, Chapman ES, et al. Prognostic relevance of large-platelet counts in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2005;90(12): 1715–6.
16. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic Purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005;90(1):72–7.
17. Bussel J. Treatment of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Semin Hematol* 2006; 43(Suppl 5):S3–10.
18. Bethan Psaila, MD, et al. Immune Thrombocytopenic Purpura Immune Thrombocytopenic Purpura *Hematol Oncol Clin N Am* 21 (2007) 743–759.
19. Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, et al: Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol* 2004; 76(3):205.
20. George JN, Woolf SH, Raskob GE: Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88:3.

21. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, et al: Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: A prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003; 122:966.
22. R, Amadori S, Osborn J, et al: Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med* 2006; 3(3):e24.
23. McMillan R, Bussel J, George J, et al: Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic. *Am J Hematol* 2008; 83(2):150.
24. McMillan R: Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000; 2000(37):239.
25. Chong BH, Keng TB: Advances in the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000; 37:249.
26. Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, et al: Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1999; 320:974.
27. George JN: Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2006; 4(8):1664.
28. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, et al: High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991; 77:31.
29. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, et al: Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* 2005; 90(6):829.
30. Cheng Y, Wong RSM, Soo YOY, et al: Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003; 349:831.
31. Borst F, Keuning JJ, van Hulsteijn H: High-dose dexamethasone as a first- and second-line treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Ann Hematol* 2004; 83(12):764.

*Anexo 1*

**Cronograma de actividades**

	<b>Enero- Febrero</b>	<b>Marzo- Abril</b>	<b>Abril- Mayo</b>	<b>Junio- Agosto</b>	<b>Septiembre- Noviembre</b>
<b>Búsqueda de información</b>	X				
<b>Elaboración de protocolo</b>		X			
<b>Revisión de protocolo</b>			x		
<b>Selección de pacientes</b>				X	
<b>Toma de laboratorio</b>				X	
<b>Análisis de datos obtenidos</b>					X
<b>Conclusiones</b>					X

Anexo 2

Hoja de Identificación del Paciente

Iniciales:	Fecha:	No. Identificación:
Edad:	Sexo:	Domicilio:
Enfermedades previas: No:  Si, cuales:	Hospitalización previa: No:  Si, Cuando:	Citometría hemática Interpretación:
Frotis de sangre periférica Interpretación:	Perfil inmunológico Interpretación:	Ultrasonido abdominal Interpretación:
Aspirado de Médula Ósea Interpretación:	Investigador colaborador:	o Firma:

## HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Pachuca, Hgo. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2009.

No. de registro \_\_\_\_\_

Yo, \_\_\_\_\_ en

pleno uso de mis facultades, autorizo ingresar al protocolo de estudio que se llevara a cabo en el Hospital General de Pachuca dependiente de la Secretaria de Salud de Hidalgo, teniendo como título “Estudio Comparativo de la respuesta terapéutica en la Púrpura Trombocitopénica Idiopática usando metilprednisolona versus dexametasona” el cual es un estudio que tiene como objetivo determinar cuál es el tratamiento de mayor efectividad y menor riesgo de presencia y severidad de efectos adversos comparando dos métodos de tratamiento con esteroides intravenosos, terapéutica empleada de primera elección en esta patología. Para realizar el siguiente estudio tendré que responder a una serie de preguntas acerca de mi persona, como edad, lugar donde nací y donde vivo, antecedentes de enfermedades en mis familiares, si tomo o fumo, así como si padezco alguna enfermedad. Tendré que ser revisado por el médico investigador, además se me tomaran muestras sanguíneas, ultrasonido de abdomen y aspirado de médula ósea con el fin de determinar el diagnóstico y descartar otras causas posibles.

Se me explica que dentro de los estudios y los procedimientos que se me realizarán ninguno tiene riesgo mayor, solo se me hace saber que en el caso de la toma de sangre así como el aspirado de médula ósea puede producirse un moretón como parte de las alteraciones sanguíneas con que me encuentro que desaparecerá en 2 semanas sin que me presente molestias, los demás estudios no tienen ningún riesgo ni molestia durante su realización.

Se me hace saber que dentro de los beneficios que voy a tener están los estudios y tratamiento que se me realizarán sin costo (estudios sanguíneos, aspirado de médula ósea, ultrasonido y aplicación de medicamento asignado) además de recibir atención especializada, dándome a conocer mi estado de salud actual, los hallazgos de las posibles alteraciones; y en caso de tener alguna alteración se me indicará un tratamiento específico y consulta subsecuente.

Así mismo se me informa que en caso de que yo elija abandonar el estudio en el momento que yo decida lo podré hacer sin que se me cuestione mi decisión y podré seguir disfrutando de la atención médica sin que se me condicione.

Se me informa que se me integrara un expediente clínico donde se archivarán todos los resultados de los estudios que se me realicen y se manejará de manera confidencial y únicamente tendrán acceso a los datos de mi expediente el investigador principal, al Dr Luis Cabrera Maltos y el Dr. Marco Antonio Garcia Mendez del Hospital General de Pachuca y en caso de que se publiquen los resultados del estudio en revistas médicas se mantendrá la confidencialidad de mi persona.

Se me hace saber que en caso de que tenga alguna duda ó pregunta al inicio del estudio ó durante el estudio podré preguntar sobre los estudios que se me realizarán así como los resultados y seguimiento que se le dará a mi caso.

Por lo tanto yo declaro que acepto de manera VOLUNTARIA participar en este estudio y seguir las instrucciones y tratamiento médico cuando se me solicite.

Nombre, firma y dirección del paciente:

---

---

Nombre y firma del investigador:

---

Firma testigo 1 y parentesco:

---

Dr Luis Cabrera Maltos

Dr. Marco Antonio Garcia Mendez

Cto. 11 de Julio 10-204

Col. 11 de Julio

Pachuca, Hgo. Tel: 71-895-18 Pachuca, Hgo. Tel:

Dr. Francisco J. Chong Barreiro

Presidente de las comisiones de investigación y ética del Hospital General de Pachuca.

Carretera Pachuca-Tulancingo No 101. Col. Ciudad de los niños.

Pachuca, Hidalgo

Teléfono 71-4-38-90

Pachuca De Soto, Hgo. a 27 de abril del 2009

HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

DR. FRANCISCO J. CHONG BARREIRO  
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA  
PRESENTE:

Por medio de la presente el que suscribe Dr. Luis Cabrera Maltos R4MI le solicita de la manera más atenta su apoyo para la realización de 12 estudios de gabinete y laboratorio, que consisten en cultivos de expectoración, hemocultivos y tele de torax , todo ello para la realización del proyecto de investigación denominado “Estudio para determinar la etiología y sensibilidad a los antibióticos de los pacientes con diagnóstico de neumonía comunitaria y nosocomial temprana, internados en el Hospital General de Pachuca “ y que servirá como tesis de titulación; dicho proyecto se encuentra registrado en el Dpto. de Enseñanza e Investigación y la asesoría del mismo está a cargo del Dr. Marco Antonio Garcia Mendez médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

Sin más por el momento y esperando una respuesta favorable al presente, me despido de usted enviándole un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

---

Dr Luis Cabrera Maltos

c.c.p. Jefe de Laboratorio clínico.  
c.c.p. Jefe de Ultrasonido.