

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POST GRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS**



**INFORME FINAL DE LA TESIS DE GRADUACIÓN
PERFIL CLINICO – EPIDEMIOLOGICO DE LOS PACIENTES CON PÚRPURA
TROMBOCITOPENICA INMUNE (PTI), MANEJADOS EN EL DEPARTAMENTO DE
HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM, ENTRE ENERO
DE 2010 Y DICIEMBRE DE 2017.**

**PRESENTADO POR:
DRA. CLAUDIA DINORA VIANA ZULETA**

**PARA OPTAR AL TÍTULO:
ESPECIALISTA EN MEDICINA PEDIÁTRICA**

**ASESOR:
DRA. ANA GLADIS MANCIA DE REYES**

**ASESOR METODOLÓGICO:
DRA. ILIANA HERNÁNDEZ**

SAN SALVADOR, NOVIEMBRE DE 2021

Índice

| | |
|---|----|
| RESUMEN..... | 2 |
| INTRODUCCIÓN | 4 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 5 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 7 |
| OBJETIVOS..... | 9 |
| GENERAL..... | 9 |
| ESPECÍFICOS..... | 9 |
| MARCO TEÓRICO | 10 |
| ANTECEDENTES | 10 |
| DEFINICIÓN | 11 |
| EPIDEMIOLOGÍA..... | 12 |
| HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD | 12 |
| FISIOPATOLOGÍA | 13 |
| CLASIFICACIÓN..... | 13 |
| DIAGNÓSTICO | 14 |
| MANIFESTACIONES CLÍNICAS | 15 |
| EXAMENES DE LABORATORIO | 16 |
| TRATAMIENTO | 16 |
| TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA | 17 |
| TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA..... | 18 |
| PTI crónica | 19 |
| PTI asociado a otras patologías | 20 |
| Investigación de PTI a nivel mundial y de la región | 21 |
| DISEÑO METODOLOGICO | 23 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| Tipo de diseño | 23 |
| Población | 23 |
| Muestra | 23 |
| Muestro | 25 |
| Método de recogida de datos | 25 |
| Fuentes de información | 25 |
| Plan de Análisis | 25 |
| Consideraciones éticas | 26 |
| PRESENTACIÓN DE RESULTADOS..... | 27 |
| ANÁLISIS DE DATOS | 41 |
| CONCLUSIONES | 45 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 46 |
| ANEXOS..... | 50 |
| Anexo 1..... | 50 |
| Anexo 2..... | 52 |
| Anexo 3..... | 54 |

RESUMEN

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida con presentación, características y curso clínico muy variables, lo que hace su diagnóstico, tratamiento y seguimiento especialmente conflictivos, afectando directamente a la calidad de vida de los enfermos.

La patogenia de esta enfermedad radica en una destrucción acelerada y en una producción inadecuada de plaquetas mediada por autoanticuerpos y no existe ninguna prueba específica que pueda facilitarnos su diagnóstico, que es siempre por exclusión. El tratamiento de la PTI de primera línea son los esteroides y la Inmunoglobulina, de acuerdo con protocolos ya establecidos.

En el cuadro clínico de la enfermedad se han asociado características de los pacientes como la edad, el sexo, antecedentes de infección aguda o vacunación reciente. Dichas características de han establecidos en protocolos de investigación en otros países, sin contar con datos en nuestro país al momento.

Con este estudio se establece el perfil clínico y epidemiológico de la PTI en nuestra población pediátrica, tomando como referencia a la población de pacientes del hospital pediátrico de referencia del país. Se estudió las características de la población de pacientes con PTI, estableciendo su evolución en el tiempo con seguimiento a 1 año del diagnóstico, con el fin de catalogarlos como evolución aguda o crónica.

Se tomaron en cuenta un número total de 165 individuos en estudio, por cumplir criterios de inclusión, recolectando datos por medio de la revisión de expedientes durante el primer ingreso, así como la evolución al primer año del diagnóstico, catalogándolos de esta forma en evolución aguda y crónica.

El estudio permitió describir un promedio de edad de presentación de la enfermedad de 5.2 años, así como la distribución por sexo, con una relación entre sexo masculino y femenino de 1:1.1. En cuanto a las características clínicas, se describen los antecedentes contributivos y asociados a la patología, como la vacunación reciente y la infección aguda, no representa un factor relevante. A su vez, se establece como las manifestaciones hemorrágicas más relevantes las mucocutáneas, asociadas o no a sangrado activo.

En cuanto a la evolución con el seguimiento en el primer año de diagnóstico, se observa que el 59% de los pacientes presentan resolución de patología en el primer año, con respecto al 41% que presenta evolución crónica.

El perfil clínico epidemiológico de la PTI permite conocer la población de pacientes del HNNBB y establecer las bases para investigaciones a futuro de variables específicas, tales como el tratamiento farmacológico.

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica inmune es uno de los trastornos primarios de la coagulación más frecuentes, que pueden comportarse desde una patología benigna autolimitada hasta una que pone en peligro la vida. La etiología se ha estudiado por años, atribuyendo como factor causal la autoinmunidad.

En estos años, se han desarrollado estudios extensos, incluido de cohorte de pacientes con esta etiología, estableciendo así un conocimiento general de la patología aguda. Por otra parte, existen muchos vacíos sobre el porqué de las diversas manifestaciones de la enfermedad, y los factores de riesgo de los pacientes con patología aguda de evolucionar a la cronicidad o a otra manifestación de autoinmunidad. Todo esto con el objetivo de lograr encontrar una terapéutica individualizada, que sea más efectiva y evite las complicaciones de la patología crónica.

El Hospital de Niños Benjamín Bloom, como hospital de tercer nivel, es el centro de referencia nacional, donde se concentran patología como esta, para el seguimiento por subespecialistas. Por tanto, nos permite estudiar la PTI de todos los tipos, en particular la crónica, comparando variables como el departamento de procedencia, el tratamiento que se inició, particularidades epidemiológicas de cada región, como por ejemplo presencia de un brote.

El presente estudio describe las características demográficas y clínicas de la población de pacientes que cursan a PTI al momento del diagnóstico, su manejo y su evolución en el tiempo, hasta un período de un año donde se catalogaron como evolución aguda y crónica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se entiende por púrpura trombocitopénica inmune (PTI), la condición clínica que se caracteriza por la disminución de plaquetas en la sangre periférica (SP), mediada por anticuerpos dirigidos contra antígenos plaquetarios que aceleran su destrucción periférica e incluso pueden inhibir la producción de las mismas. (1) Ésta representa la forma más frecuente de trombocitopenia en la infancia, con ausencia de un trastorno sistémico asociado identificable en la mayoría de los casos. (2)

La PTI en niños tiene una incidencia de 4.0– 5.3 por 100,000, afectando a niños y niñas por igual. La presentación en la infancia es de forma abrupta, con antecedente de infección viral o vacunación (SPR). La frecuencia alcanza su pico durante la primavera y su nadir durante el otoño. (3)

La actual clasificación de la PTI es de acuerdo a su duración, dividiéndose: de reciente diagnóstico con una duración de menos de 3 meses, persistente, entre 3 hasta 12 meses, y crónica si su evolución es mayor de 12 meses. (4). Es importante conocer que existen diferencias notables en el comportamiento y el manejo de la enfermedad en distintas poblaciones debido a diferencias étnicas, culturales, religiosas, de acceso a la salud, entre otras. (5)

Aproximadamente el 70% de los pacientes pediátricos alcanzan remisión en un plazo menor a 12 meses. El único factor clínico predictivo reconocido de remisión espontánea es la edad: a menor edad, mayor probabilidad de remisión. (5). La PTI crónica, ocurre según estudios en alrededor del 20% de los pacientes. (6)

Se han desarrollado estudios en busca de los factores que puedan predecir que pacientes tendrán una evolución aguda o crónica. En el Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia, se desarrolló un estudio sobre qué características de los pacientes con PTI representaban factores de

riesgo para una evolución crónica. Se realizó una cohorte histórica a lo largo de 20 años (1968-87). En ésta se clasificó la PTI según su evolución y se evaluaron variables como la edad, sexo, época del año en que iniciaron los síntomas, historia de enfermedad viral reciente; encontrando relevante una historia de más de 14 días del inicio de los síntomas ajustada con otras variables. (7) Otros estudios han identificado como predictores de cronicidad el sexo femenino, edad de igual o mayor a 10 años, púrpura húmeda (sangrado de mucosas), entre otros. (8)

Por otra parte, una PTI puede ser una presentación inicial de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, y explicar por tanto su evolución crónica. (2) También, ha habido reportes en que existe coincidencia entre pacientes con PTI con alguna inmunodeficiencia primaria. (9)

¿Cuál es el perfil clínico epidemiológico de los pacientes con PTI con evolución aguda y crónica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, en el periodo comprendido del 1° de enero de 2010 al 31 de diciembre del 2017?

JUSTIFICACIÓN

La PTI es una de las patologías más frecuentes en la consulta externa de hematología, con alrededor de 150 casos nuevos al año. Estos pacientes reciben seguimiento en la consulta externa, y manejo de acuerdo a su evolución. La PTI es una enfermedad con comportamientos variable en cuanto a manifestaciones clínicas, respuesta al tratamiento y evolución, como lo han demostrado múltiples estudios. Se ha demostrado por investigaciones exhaustivas, influencia de factores ambientales y étnicos, así como aspectos demográficos, de diagnóstico y tratamiento, en la evolución de la PTI. (10)

La historia natural de la PTI está bien establecida, con un porcentaje de remisión a los 6 meses del diagnóstico, de hasta un 75% de los casos. Un pequeño porcentaje de los pacientes tienen una evolución hasta la cronicidad. (8) Se ha estudiado a lo largo del tiempo, factores de riesgo que se puedan relacionar con la persistencia de esta patología, con resultados variables.

El estudio se centró en describir el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con PTI, con el objetivo de tener un panorama general de la realidad de la enfermedad en nuestro medio. Se han realizados estudios previos tipo cohorte de pacientes con PTI, los cuales se siguieron, en algunas investigaciones, hasta 20 años, involucrando variables como edad, sexo, conteo de plaquetas al diagnóstico o un mes posterior, que se suponían podían predecir que pacientes tendrían mejor evolución que otros. (8)

La investigación es importante para establecer las características de la población que consulta, y cómo influye en su evolución, así como analizar el manejo que se brinda de primera línea, evaluando costos y resultados a corto y mediano plazo.

El estudio es factible dentro del HNNBB por el seguimiento que se realiza por hematología en la consulta externa a todos los niños que ingresan con diagnóstico de PTI, permitiendo evaluar su evolución posterior al alta.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune, manejados en el departamento de hematología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, entre enero de 2010 y diciembre de 2017.

ESPECÍFICOS

1. Detallar el perfil epidemiológico del grupo de pacientes que ingresan al servicio de hematología con diagnóstico de PTI.
2. Describir las características clínicas al momento del ingreso, de los pacientes con diagnóstico de PTI.
3. Identificar la proporción de casos de púrpura trombocitopénica inmune con evolución aguda y crónica en los niños atendidos en hematología del HNNBB, posterior al año del diagnóstico.
4. Determinar la evolución de los pacientes que ingresan al servicio de hematología con diagnóstico de PTI, de acuerdo con el plan terapéutico después de un año del diagnóstico.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

Las primeras observaciones sobre la aparición de petequias se remontan a la época greco-romana, con las descripciones de Hipócrates y Galeno sobre las “manchas o eminencias rojas” que se observaban en los pacientes con peste. Pero recién en el año 1025 se puede encontrar la descripción de un síndrome purpúrico compatible con PTI, hecha por Avicenna. (5)

Con el advenimiento del microscopio, inicia el descubrimiento de los componentes de la sangre. En 1842 el médico francés Alfred Donné describió tres partículas de la sangre, donde claramente se identificaron los eritrocitos y los leucocitos. En 1865 Max Schultze (1825–1874) publicó la primera descripción precisa de las plaquetas como parte del estudio dedicado a las células blancas. (11)

En 1874 William Osler (1849–1919), un joven médico canadiense, dio una descripción de las plaquetas como un elemento celular distinto y componente normal de la sangre. Fue hasta 1882, cuando Bizzozero demostró que las plaquetas eran parte de una línea celular independiente con una función especializada de hemostasia. (11)

El término de purpura tuvo variaciones con el tiempo, en el libro “On Cutaneous Disease”, publicado en 1808, el dermatólogo inglés Robert Willan (1757–1812) describió muchas formas de enfermedades de la piel.

William asignó el antiguo término de púrpura el significado que se tiene a la fecha y la clasificó en simple, hemorrágica, urticarial y contagiosa. La relación entre la púrpura simple de William y la trombocitopenia fue por primera vez reportada por Brohm en 1883 y publicada en la disertación de Krauss (Brohm, 1883). En 1887 al dermatólogo belga Denys, le llamó la atención el hecho que

las plaquetas estuviesen disminuidas durante la fase activa de la púrpura y aumentadas cuando la hemorragia cesaba. (11)

En cuanto al mecanismo fisiopatológico de la PTI, el primero en sugerir un mecanismo mediado por la inmunidad fue en 1905 por Marino, quien produjo un anticuerpo anti-plaquetas, de inyectar plaquetas de conejos en cerdos. En 1915 el médico alemán Ernest Frank postulo una marcada disminución en la producción de plaquetas por los megacariocitos, por resultado de una supresión tóxica de los mismos, Otras investigaciones se centraron en el aumento de la destrucción de plaquetas como causa de la trombocitopenia.

El experimento de Harrington y Hollingsworth pudo irrevocablemente demostrar que la PTI está caracterizada por la reducción en la supervivencia de las plaquetas de forma aguda por un factor humoral. En ese mismo año Evans surgió que este factor era un anticuerpo anti-plaqueta. (11)

DEFINICIÓN

La púrpura trombocitopénica inmune primaria es un desorden caracteriza por trombocitopenia aislada (conteo de plaquetas menos de 100,000/L, en ausencia de otras causas o desordenes que causen o estén asociado con trombocitopenia. El diagnóstico de PTI es por exclusión, sin parámetro clínico o de laboratorios fuertes no puede establecerse el diagnóstico con exactitud. El término “trombocitopenia inmune secundaria” o “PTI secundaria” ha sido propuesta en general para incluir todas las formas de trombocitopenias mediadas por causas de inmunidad excepto la PTI. (12)

La experiencia clínica muestra que 70 a 80% de los casos de purpura trombocitopénica suele ser primaria y el otro 20 a 30% restante, secundaria. (1) La distinción entre la trombocitopenia inmune primaria y secundaria es clínicamente relevante porque tienen una historia y tratamientos distintos. (12)

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia descrita en niños es de 1.6–5.3 por 100,000 personas-años. Un estudio reciente en Korea refleja una incidencia en todas las edades de 5.3 por 100,000 personas-años, mientras que esta asciende a 14.3 por 100,000 personas-años en menores de 15 años. (13)

En un estudio del British Journal of Haematology, se estableció una incidencia en la población pediátrica de 4.2 (95% CI: 3.7–4.8) por 100 000 personas-años. La mayoría de los pacientes pediátricos pertenecían al sexo masculino y se diagnosticaron antes de los 10 años (n= 197, 76.7%). (14)

La diferencia sobre el sexo en dicho estudio se modificó con las edades, con una incidencia 1.8 mayor en el sexo masculino en menores de 2 años, y 2.1 en edades de 2 a 5 años. Sin embargo, en edades mayores predominó la incidencia en el sexo femenino. (14)

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Un punto muy bien documentado de la epidemiología de la PTI es la predominancia del sexo femenino en pacientes adultos, contrario al comportamiento en la edad pediátrica. Generalmente, dicha predominancia del sexo femenino se asocia con la incidencia de enfermedades autoinmunes sistémicas en mujeres adultas. (15)

Otra distinción de la PTI en la población pediátrica y adultos es la incidencia de comorbilidades. El Pediatric and Adult Registry on Chronic ITP (PARC-ITP) muestra un porcentaje de comorbilidad de un 3.9% en niños y un 30% de los adultos. En cuanto a la remisión espontánea en PTI es mucho más frecuente en la población pediátrica. Por otra parte, en adultos, usualmente es de naturaleza insidiosa y crónica. (15)

FISIOPATOLOGÍA

Al momento se entiende que la fisiopatología de la PTI se centra en dos mecanismos, ya sea destrucción aumentada mediado por inmunidad o la disminución de producción. Como se mencionó el experimento de Harington probó el rol predominante de la inmunidad, y permitió el nacimiento de la hipótesis de factor anti-plaquetas, el cual se confirma más adelante. (16)

Las células B y T son parte integral de la cascada involucrada en la destrucción de plaquetas. Los anticuerpos anti-plaquetas opsonizan las plaquetas y después se unen a las células presentadoras de antígeno con la ayuda de los receptores FC, después son fagocitadas por los macrófagos. Las células T, al mismo tiempo, estimulan las células B a producir más anticuerpos anti-plaquetas, Además, recientes investigaciones sobre trombopoyetina y su rol, puede ayudarnos a entender el rol en la reducción de la trombopoyesis en pacientes con PTI. (16)

Los mecanismos de destrucción plaquetaria son mediados básicamente por anticuerpos anti-glicoproteínas plaquetarias (principalmente Iribú/Oí) pero también por citotoxicidad por células T CD8+. Estos mecanismos actúan también sobre los megacariocitos en médula ósea, inhibiendo así la síntesis de plaquetas. (5)

La mayoría de los casos de PTI se auto limitan y no requieren tratamiento porque frecuentemente el evento responsable de la producción de anticuerpos anti-plaquetas es una enfermedad viral. Al momento las drogas que se usan en PTI buscan la inmunosupresión, para mantener las cuentas de plaquetas (16)

CLASIFICACIÓN

El grupo de expertos reunidos en International Working Group (IWG), recomienda que el término agudo sea utilizado para describir una forma de enfermedad auto limitada. En la ausencia de

parámetros de laboratorio fidedignos como predictor de la duración de la enfermedad, el término de “reciente diagnóstico”. Otra categoría es la llamada “PTI persistente” que se define cuando se presenta por un período entre 3 a 12 meses desde el diagnóstico. Esta categoría incluye los pacientes que no han logrado remisión espontánea o no logran mantenerse después de suspender el tratamiento entre los 3 a 12 meses después del diagnóstico; pudiendo tener oportunidad de remisión durante este período.

El término de “PTI crónica se reserva los pacientes en los cuales la enfermedad tiene una duración mayor de 12 meses (12) y representa alrededor del 20% de los casos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de PTI es por exclusión, y el diagnóstico diferencial con otras causas secundarias es crucial porque estas causas la trombocitopenia puede tener una menor respuesta a la terapia convencional. (17)

La PTI puede ocurrir en cualquier momento de la infancia, pero en la edad neonatal debe ser distinguido de la PTI maternal y la trombocitopenia aloimmune. En niños mayores de diez años es más frecuente un curso crónico (18)

Es también importante investigar elementos sugestivos de trombocitopenia hereditaria, si hay antecedentes familiares de sangrados o cuadros similares. Durante la evaluación física, el clínico debe buscar sitios potenciales de sangrado e identificar signos sugestivos de una causa secundaria de trombocitopenia o de otras patologías, por ejemplo, la presencia de hepatoesplenomegalia, masas abdominales, linfadenopatías y dolor óseo. (17)

Una infección previa se ha reportado en el 55% de los casos de pacientes pediátricos, y se ha observado un aumento de riesgo de PTI asociado con la vacuna SPR o triple viral. Sin embargo, en adultos en un estudio de casos y controles, no se evidenció la asociación entre la vacunación y cuadros de PTI en los 6 a 12 meses previos (odds ratio, 1.0; 95% confidence interval, 0.7-1.4) (19)

El examen físico debe ser normal aparte de las manifestaciones de sangrado. La esplenomegalia moderada o masiva debe sugerir una causa alternativa. Síntomas constitucionales como pérdida de peso, fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia o adenomegalias, indican una enfermedad de base como VIH, hepatopatía, LES, enfermedades linfoproliferativas. (19)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La historia del sangrado sirve para orientar el diagnóstico. Cuando el problema es plaquetario, sea cuantitativo por ejemplo PTI o cualitativo ejemplo trombocitopenias, la hemorragia suele ser temprana, es decir inmediatamente después del trauma y de localización muco-cutánea, cuando es espontánea. (1)

En la forma aguda, la historia de poco tiempo de aparición de púrpuras y equimosis en un periodo de 24 a 48 horas. La cuenta de plaquetas es usualmente menor de 10 a $20 \times 10^9/L$. Niños con cuentas de plaquetas más altas, rara vez presentan síntomas. (18) En general, existen antecedentes de una infección viral o inmunización ocurrida 1-4 semanas antes del comienzo de la trombocitopenia. La exploración física es normal salvo por las petequias y la púrpura. La esplenomegalia es rara, al igual que las adenopatías, el dolor óseo y la palidez. (20)

La PTI asociada con varicela necesita especial cuidado porque está asociado a trastornos complejos de la coagulación y la formación de anticuerpos contra la proteína S y/o C. La PTI se puede producir

posterior la vacuna SPR, con un riesgo estimado de 1 en 24 000 dosis, usualmente ocurre entre las 6 semanas posterior a la vacunación. (18)

EXAMENES DE LABORATORIO

Entre las pruebas de laboratorio, se menciona la biométrica hemática con frotis de sangre periférica, si la cuenta de plaquetas no corresponde a la clínica se debe repetir estudio. Las pruebas de coagulación son necesario solo si existe la posibilidad de una infección por meningococo o si las características sugieren un trastorno hereditario de la coagulación adicional.

La biometría hemática es usualmente normal, salvo por la trombocitopenia aislada. Puede observarse anemia microcítica por pérdida sanguínea, si esta presente debe ser proporcional a la cantidad y duración del sangrado. Los reticulocitos pueden ser útiles para identificar la causa de la anemia. La deficiencia severa de vitamina B12 y folato puede producir trombocitopenia. El frotis de sangre periférica debe ser evaluado por un hematólogo o patólogo calificado. (19)

Los anticuerpos anti-plaquetas, pueden ser medidos sin embargo no son apoyo diagnóstico. Las pruebas para descartar infección por *H. pylori*, son pruebas opcionales por su asociación con PTI, sin embargo, dicha asociación no ha sido demostrada en la edad pediátrica. El aspirado de médula ósea excluye otras causas e trombocitopenia, (18)

TRATAMIENTO

El principal objetivo del tratamiento de PTI es proporcionar una cuenta segura de plaquetas, que evite sangrados mayores, más bien corrigiendo el conteo de plaquetas a valores normales. Las actuales guías sugieren iniciar el tratamiento solo en presencia de síntomas de sangrado. Las decisiones sobre tratamiento basadas en la cuenta de plaquetas son controversiales. La mayoría de

las guías sugieren considerar tratamiento con cuentas menores a $30 \times 10^9/l$ en adultos; en los niños sin síntomas de sangrado no requieren tratamiento, independientemente de las cuentas de plaquetas.

Entre 80 a 90% de los casos corresponde a niños y suele evolucionar espontáneamente, con una tasa de hemorragia intracraneana muy baja (<1%), por esto muchos especialistas proponen mantenerse en expectativa armada que consiste en no intervenir farmacológicamente y recomendar a los padres que restrinjan la actividad física del niño a lo mínimo necesario. (1)

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

- Prednisona/ Prednisolona

Todas las guías apoyan el uso de corticoesteroides como tratamiento de primera línea en PTI: La prednisona oral es a menudo efectiva en inducir respuesta en pacientes pediátricos con dosis entre 1–2 mg/kg por 7–14 días y mantiene su eficacia con altas dosis (4 mg/kg/día) por 3 o 4 días. Sin embargo, por los efectos adversos en niños, estos se utilizan solo por períodos cortos. El tratamiento induce aumento de la cuenta de plaquetas arriba de 50, 000 en alrededor del 70 al 80 % de los pacientes. (17)

- Inmunoglobulina Endovenosa.

Se ha utilizado desde 1981, por el efecto de la modulación del sistema inmune. El tratamiento induce aumento del conteo de plaquetas en 80% de los pacientes pediátricos, obteniendo efecto en las primeras 48 horas, más frecuente que con los corticoesteroides. (17)

- Inmunoglobulina Anti-D

Los niños Rh positivo pueden recibir infusiones cortas de inmunoglobulina Anti-D, a dosis recomendada entre 50 a 75 µg/kg. Esta estrategia terapéutica tiene una respuesta mayor del 50% y actúa más rápido que la IVIG. (17)

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

- Corticoesteroides en altas dosis

La metilprednisolona ha sido una alternativa con tasas de respuesta comparables con las inmunoglobulinas. Además, la dexametasona (28–40 mg/m²/día) ha sido utilizado en pacientes pediátricos con PTI crónica refractaria, obteniendo respuesta en mas del 80/ de los casos, con una media de duración de la respuesta de 26 meses. (17)

- Rituximab (Anticuerpo Anti-CD20)

Es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humano) anti CD20 (Anti linfocito B) que inicialmente fue usado para tratar neoplasias de estirpe B (LLC, Linfomas NH). Se ha utilizado en PTI crónico con una respuesta completa (plaquetas $\geq 150 \times 10^3$) en el 44% y respuestas parciales (plaquetas $> 50 \times 10^3$) en 19% con una duración menor a un año, en pacientes con PTI crónico. (1)

- Agonista de los receptores de trombopoyetina (TPO-RAs)

Actualmente existen dos en el mercado: Eltrombopag para uso oral y el Romiplostim para uso subcutáneo. Este último es un péptido que actúa en los dominios externos del receptor de la TPO, al igual que la trombopoyetina natural; fue el primero en ser usado en pacientes con PTI crónico que habían fracasado con las terapias convencionales. La dosis usual varía entre 1µgr /kg SC semanal, pudiendo llegar hasta 10 µgr /kg semanal.

- Inmunosupresores

Hay pocos estudios sobre los agentes inmunosupresores solos o combinados, en pacientes con PTI refractaria, y la experiencia en niños no es suficiente para recomendarlos. La Azatriopina es usada en múltiples enfermedades autoinmunes en pediatría, y sigue siendo una opción.

- Esplenectomía

La esplenectomía es la opción terapéutica que claramente puede curar y la fuerza de la recomendación (1C) está avalada por más de 50 años de experiencia a nivel mundial. En la actualidad con la precaución de vacunar a los pacientes antes de la cirugía contra neumococo, *Haemophilus* y meningococo, el uso de nuevos antibióticos y la difusión de la cirugía laparoscópica, las complicaciones se han reducido mucho.

PTI crónica

En la población pediátrica se estima una prevalencia de 4.6/100.000 niños, esta es más frecuente en los que recibieron el diagnóstico antes de los 10 años y con una cuenta plaquetaria menor de 20,000/mm³. El límite que se utiliza para PTI es una reducción de 150 a 100 x10⁹ para el diagnóstico y por un tiempo límite de 12 meses. (21)

Los pacientes con PTI crónica pueden mostrar un curso cíclico o se refractario o dependientes de fármacos. Además, es de considerar en cada control, la etiología de la trombocitopenia, aunque ya haya sido evaluada previamente. Alrededor del 50% de los pacientes logra remisión espontánea dentro de los primeros 4 años del diagnóstico. (21) De hecho, alrededor del 10 al 15% del paciente, por año, logran normalizar su cuenta plaquetaria. El sexo, la edad y la cuenta plaquetaria al momento del diagnóstico no ha podido utilizarse como factor pronóstico de resolución espontánea en niños con PTI crónica. (6)

En todos los casos se debe descartar un origen genético, en especial en pacientes que tengan historia familiar de trombocitopenia o leucemia mieloide aguda; pacientes refractarias al tratamiento con esteroide o inmunoglobulina, diagnóstico en edad neonatal, no datos de cuentas normales de plaquetas, persistencia de trombocitopenia moderada a lo largo del tiempo y la presencia de otras manifestaciones no hematológicas. (21)

En cuanto a la terapéutica, se recomienda que el tratamiento de emergencia o sintomático puede brindarse ocasionalmente como en la PTI aguda, asignando diferente valor a la cuenta plaquetaria en relación con la clínica. Por otra parte, se recomienda como tratamiento de mantenimiento la observación o fármacos, para evitar o retrasar la esplenectomía, cuando el control de la sintomatología es insatisfactorio. El uso de esteroides no se recomienda por los efectos adversos a largo plazo. Una opción terapéutica para la remisión consiste en la esplenectomía que debe considerarse en niños mayores de 5 a 6 años, en particular los que tienen evolución mayor de 4 años, con síntomas que condicionan mala calidad de vida o que dependen de fármacos con algo grado de toxicidad. (21)

PTI asociado a otras patologías

La coincidencia entre las enfermedades autoinmunes como la PTI con inmunodeficiencias ha sido reportado previamente en pacientes que sufren deficiencia primaria de anticuerpos. En un estudio desarrollado en el Centro de Investigación de Inmunodeficiencia del Children's Medical Center Hospital, Irán, de tipo casos y controles, se investigó a pacientes con diagnóstico de deficiencia primaria de anticuerpos en comparación con la población normal. Se concluyó que la deficiencia en pacientes con PTI más frecuente fue la deficiencia de anticuerpos específica, y que tal desregulación de la inmunidad dirigía la producción de anticuerpos anti-plaquetas y por consiguiente la destrucción autoinmune de estas. (9)

Por otra parte, se han encontrado asociaciones con enfermedad de tipo autoinmune como el lupus eritematoso sistémico (LES). El LES es una enfermedad que hasta en el 25% de los casos inicia con trombocitopenia. La relación entre PTI y LES se ha estudiado, especialmente en la población adulta. En niños, se realice un estudio de tipo cohorte de 87 niños con PTI, donde se encontraron como factores de riesgo de desarrollar LES: la edad, sexo femenino y ANA positivo. (22)

Investigación de PTI a nivel mundial y de la región

La PTI es una patología hematológica frecuente en la edad pediátrica, que ha variado en cuanto a sus definiciones y manejo en la literatura internacional. En la región Latinoamérica, así como en otras latitudes, se ha investigado las características de la población afectada por esta patología, a la cual se ha diagnosticado excluyendo otras causas secundarias en descenso plaquetario.

Se pueden citar un estudio realizado en la ciudad de Bogotá, Colombia. Esta investigación de catalogó como un estudio observacional, de corte transversal con componente analítico en pacientes pediátricos con púrpura trombocitopénica, atendidos durante el periodo del 1 junio del 2014 hasta el 1 junio del 2018 en la Fundación Cardio Infantil. Se desarrolló en estudio dividiendo a los pacientes con patología primaria y secundaria, y se establecieron las características más importantes en ambos grupos, como predominancia de sexo femenino en ambos casos, edad media de 8 años y en la presentación clínica predominio de sangrados menores. (23)

En la Universidad de Managua, se desarrolló un estudio de corte transversal sobre las características clínicas y evolución. Entre los resultados relevantes se encuentran que el porcentaje de pacientes con diagnóstico de PTI que evolucionó a PTI crónica fue del 12%, Predominó en el sexo femenino, con estado nutricional eutrófico y procedente de Managua. Los niveles más bajos de plaquetas fueron menores de 10,000/UL con celularidad C3 y con el 97% de los casos con

megacariocitos en AMO. Las manifestaciones hemorrágicas en el 90% de los casos fueron las manifestaciones mucocutáneas. (24)

DISEÑO METODOLOGICO

Tipo de diseño

El diseño que se utilizó es descriptivo, transversal.

Población

El universo que se incluyó es la población de pacientes que ingresó al servicio de hematología en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, desde enero 2010 a diciembre de 2017 con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune.

N=960

Muestra

Para la muestra se utilizó una fórmula para población finita, conociendo previamente un número de 960 pacientes egresados con diagnóstico principal de Púrpura Trombocitopénica Idiopática (CID10 D69.3), del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

Usando el programa de OpenEpi, versión 3, se tomó la muestra para un N de 960 pacientes

Equation

$$\text{Sample size } n = \frac{DEFF * Np(1-p)}{[(d^2/Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p * (1-p))]}$$

N=960

Frecuencia hipotética = 24% +/- 5

Límite de confianza = 95%

Por medio de esa fórmula se consideran como muestra 195 pacientes.

Criterios de inclusión:

- Paciente entre 0 a 5 años
- Paciente de 5 a 12 años, con pruebas que descarten neoplasias o autoinmunidad.
- Plaquetas menores de 150,000
- Manifestaciones de sangrado: en piel, mucosa o en órganos
- Nacionalidad salvadoreña
- Exclusión de otra etiología de la trombocitopenia

Criterios de exclusión:

- Paciente con causa demostrable de trombocitopenia previa (enfermedad infecciosa, autoinmune, fármacos)
- Comorbilidades (cardiopatía, neumopatías, etc)

Muestro

El tipo de muestreo que se utilizó fue aleatorio simple, mediante un código que se asignó a cada paciente, se eligió al azar a cualquier paciente, considerando los criterios de inclusión y exclusión.

Método de recogida de datos

La fuente de donde se obtuvieron los datos fue la revisión del expediente médico. Se revisaron los expedientes utilizando un instrumento, donde se recopilaron datos generales del paciente, antecedentes, manifestaciones clínicas al momento de ingreso y evolución hasta el momento. La información se recopiló en una tabla dinámica utilizando el programa operativo de Excel 2016. Se graficaron variables, tales como la edad, sexo, procedencia, entre otras.

Fuentes de información

Primarias:

- Expediente clínico
- Libros de texto de Hematología Pediátrica.
- Artículos científicos de las temáticas relacionadas con PTI

Plan de Análisis

Para el análisis de datos se realizó una descripción de las características de la población de pacientes con PTI, utilizando medidas de tendencia central. Para el cruce de las características del perfil

clínico y epidemiológico, en los pacientes con evolución aguda y crónica, se utilizaron tablas 2 x 2, la prueba no paramétrica de chi cuadrado (χ^2) para establecer si existe relación entre variables, sustentable estadísticamente, utilizando al paquete de software Lauch Epi Info 7.

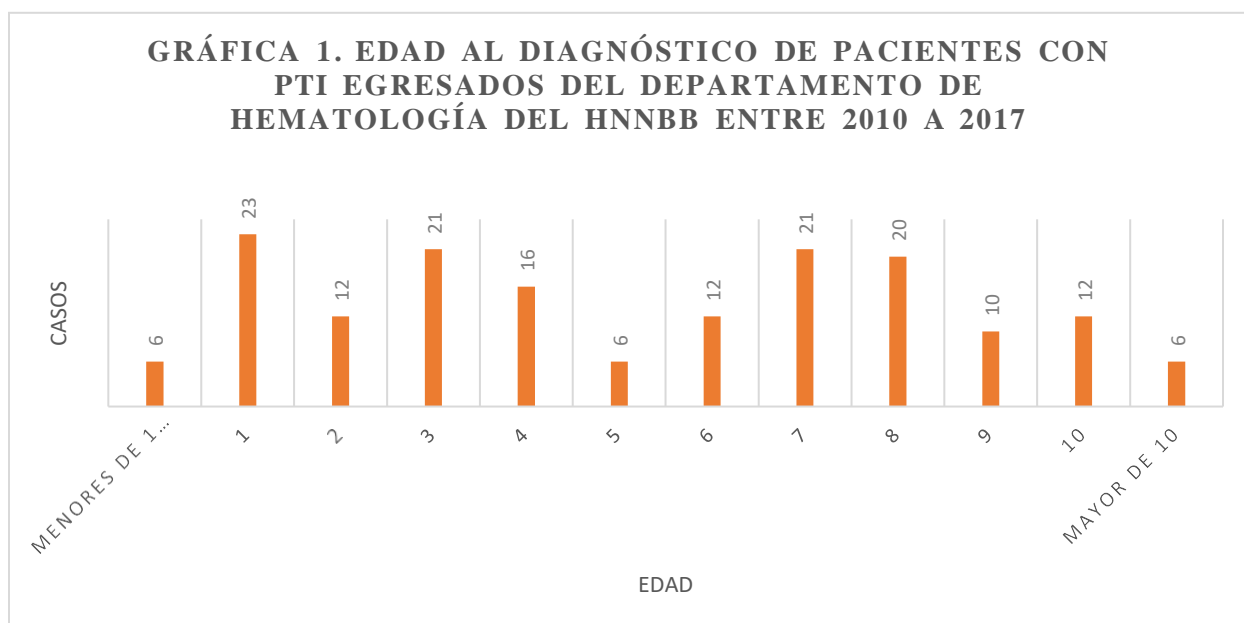
Consideraciones éticas

El presente estudio respeta los principios éticos contemplados en la declaración de Helsinki (v2008), protegiendo la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. Lo anterior mencionado se le dará cumplimiento por medio de la aplicación del consentimiento informado a los niños que ingresen en el estudio. El estudio implica revisión de expediente para indagar antecedentes y evolución médica., sin hacer uso de otra información confidencial o privada que atente contra la seguridad de los participantes, el probable beneficio correspondería a la eventual detección de un déficit del desarrollo neurológico en los niños evaluados, los cuales serían referidos para una valoración.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Se hizo revisión de los expedientes de pacientes egresados del departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de enero de 2010 a diciembre de 2017, con un total de 960 con diagnóstico principal de Púrpura trombocitopénica idiopática (CID 10. D69.3), tomando como muestra 195, de los cuales 165 cumplían con los criterios de inclusión y contenían toda la información necesaria para ser incluido en el presente estudio.

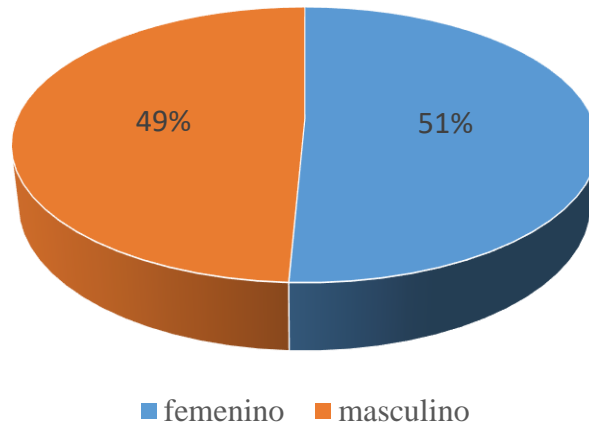
OBJETIVO 1



Fuente: Base de datos de Perfil clínico epidemiológico de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune, manejados en el departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, entre enero de 2010 y diciembre de 2017 (n=165)

La población incluida en el estudio comprendía edades de 0 a 12 años. El grupo de estudio presentó un promedio de edad de 5.2 años, con una desviación estándar de 3.1 años. La edad menor de los pacientes incluidos fue de 3 meses y el límite superior de 11 años.

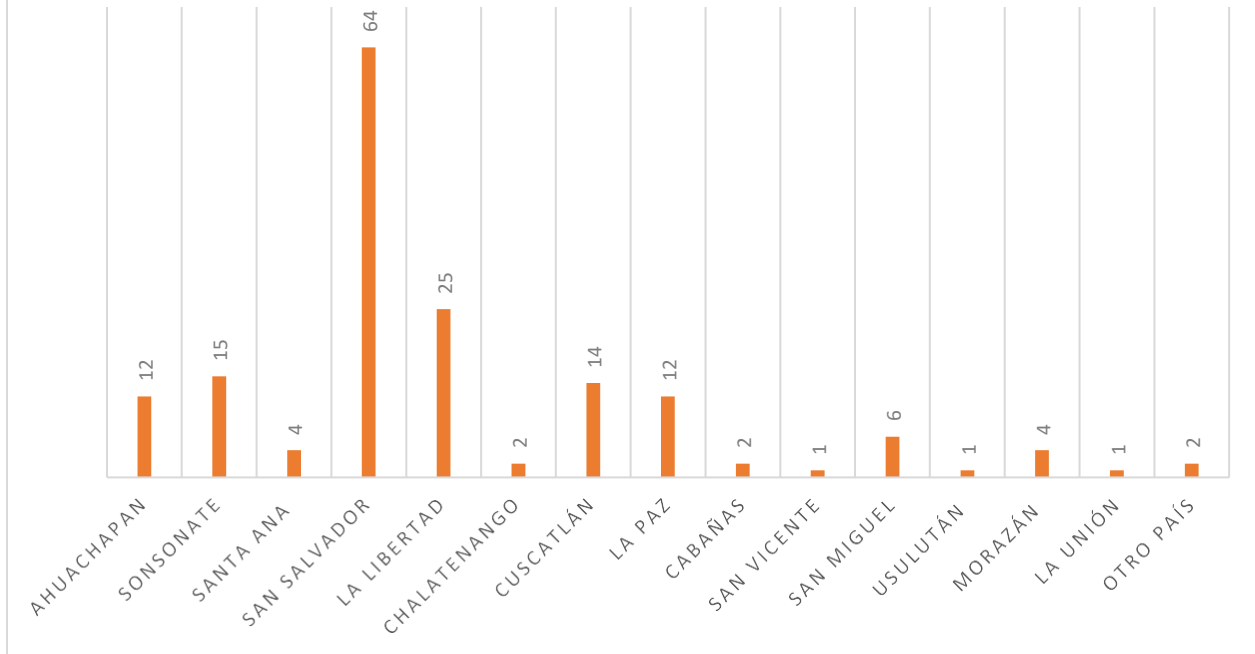
Gráfica 2. Distribución por sexo de los pacientes con diagnóstico de PTI, egresados del servicio de Hematología del HNNBB entre 2010 y 2017.



Fuente: Base de datos de Perfil clínico epidemiológico de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune, manejados en el departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, entre enero de 2010 y diciembre de 2017 (n=165)

Dentro del grupo 89 (51%) de los participantes son del sexo femenino, y 76 (49%) del sexo masculino, con una relación entre ambos sexo femenino y masculino de 1:1.1, en la población total del estudio.

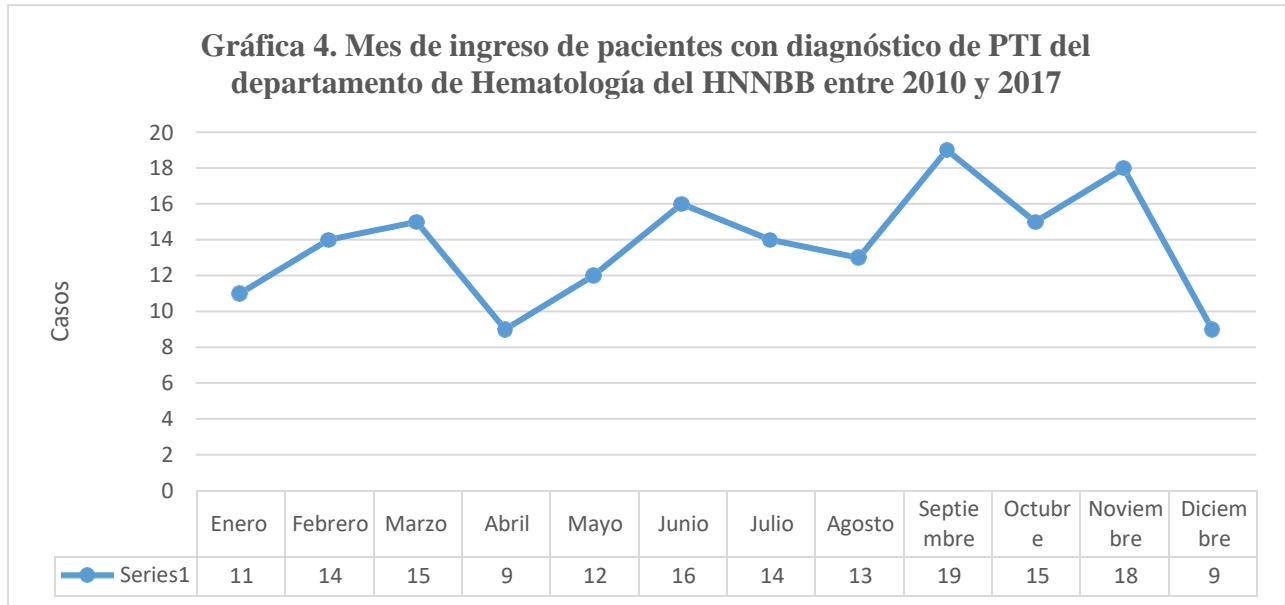
Gráfica 3. Procedencia (por departamentos) de los pacientes que egresados con diagnóstico de PTI del HNNBB entre los años 2010 y 2017



Fuente: Base de datos de Perfil clínico epidemiológico de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune, manejados en el departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, entre enero de 2010 y diciembre de 2017 (n=165)

Se observa que el departamento de procedencia con mayor número de casos es San Salvador con 38% de los casos. Le siguen los departamentos de La Libertad y Sonsonate, con 25 y 15 casos, respectivamente.

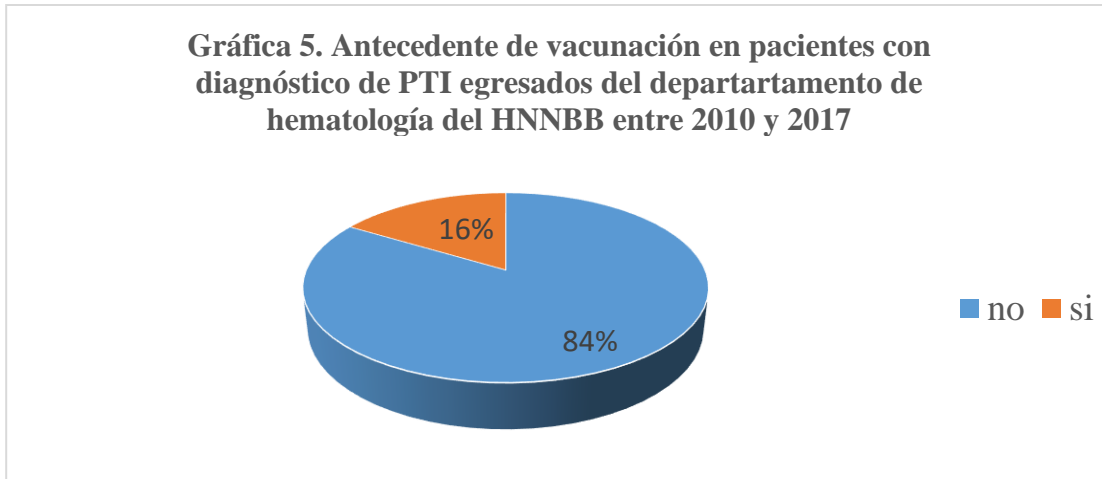
Gráfica 4. Mes de ingreso de pacientes con diagnóstico de PTI del departamento de Hematología del HNNBB entre 2010 y 2017



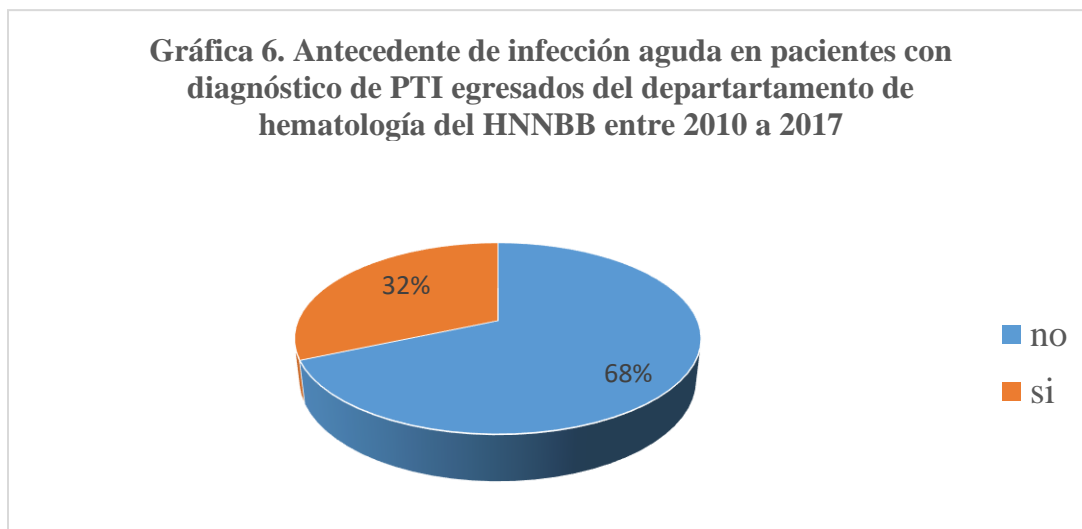
Fuente: Base de datos de Perfil clínico epidemiológico de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune, manejados en el departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, entre enero de 2010 y diciembre de 2017 (n=165)

En cuanto al mes de debut de la PTI se observa que el mes donde se presentan más casos fue septiembre con 19 pacientes, seguido de noviembre y junio, con 18 y 16 paciente, respectivamente.

OBJETIVO 2



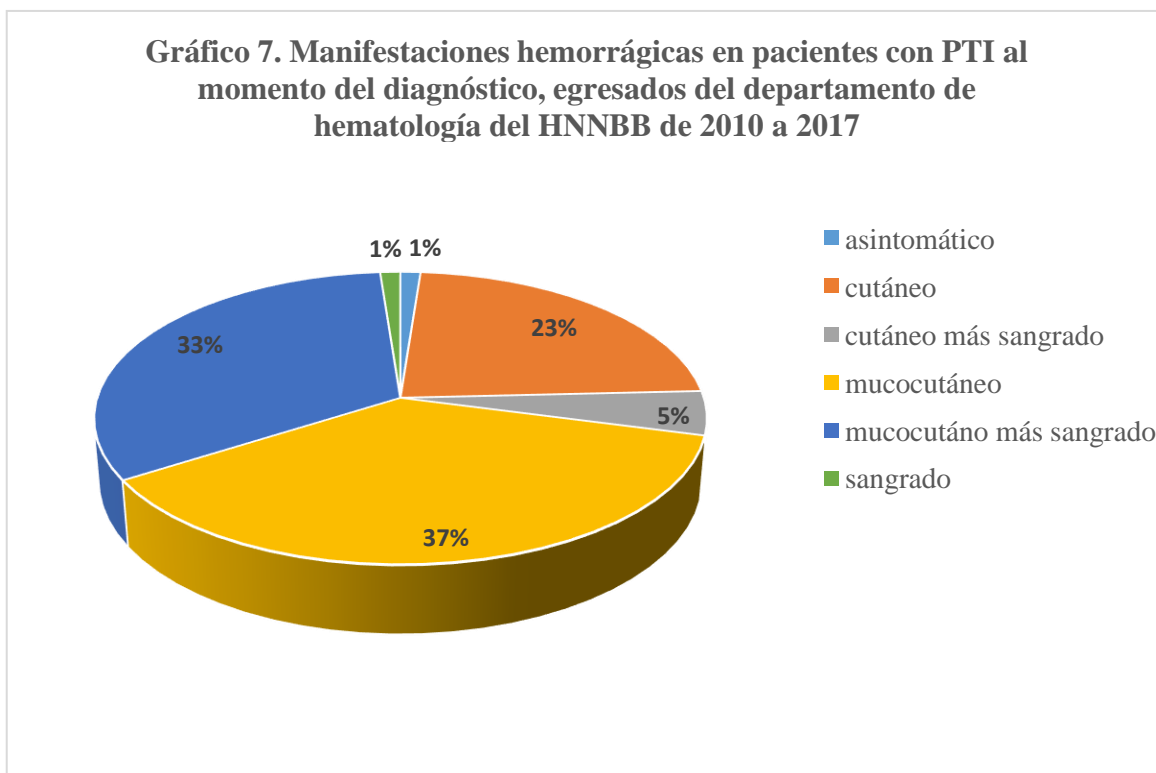
Fuente: Base de datos de Perfil clínico epidemiológico de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune, manejados en el departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, entre enero de 2010 y diciembre de 2017 (n=165)



Fuente: Base de datos de Perfil clínico epidemiológico de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune, manejados en el departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, entre enero de 2010 y diciembre de 2017 (n=165)

En el grupo de estudio se evidencia que el antecedente de vacunación y de infección aguda se encuentra en el 16 % y 32%, respectivamente dentro del grupo de estudio.

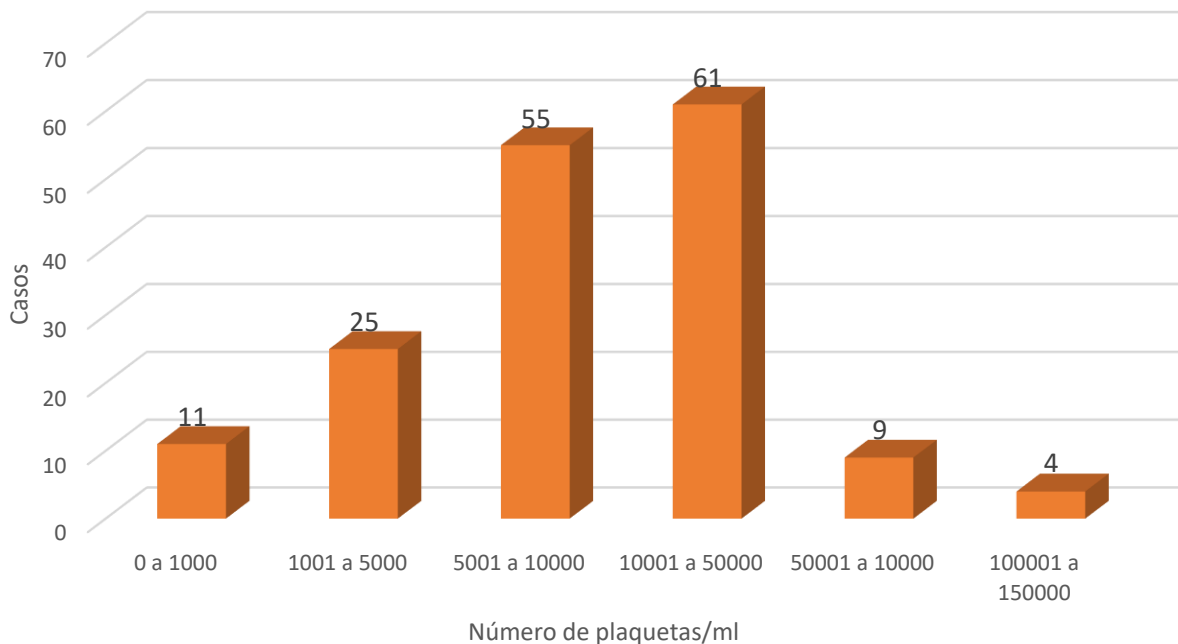
Gráfico 7. Manifestaciones hemorrágicas en pacientes con PTI al momento del diagnóstico, egresados del departamento de hematología del HNNBB de 2010 a 2017



Fuente: Base de datos de Perfil clínico epidemiológico de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune, manejados en el departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, entre enero de 2010 y diciembre de 2017 (n=165)

Dentro de las características clínicas al momento del diagnóstico, se presentan las manifestaciones hemorrágicas las cuales se dividieron por el grado de afectación en piel (purpuras, petequias), en mucosas (hematomas, petequias en cavidad oral) y sangrado (gingivorragia, epistaxis, hematemesis). Se observa que un 70% de los pacientes presentaron manifestaciones mucocutáneas. En los pacientes incluidos no se observó sangrado que comprometieran la vida, como en sistema nervioso central, tubo digestivo.

Gráfica 8. Recuento plaquetario en hemograma al momento del diagnóstico en pacientes con PTI egresados del departamento de Hematología del HNNBB entre enero de 2010 a diciembre de 2017.

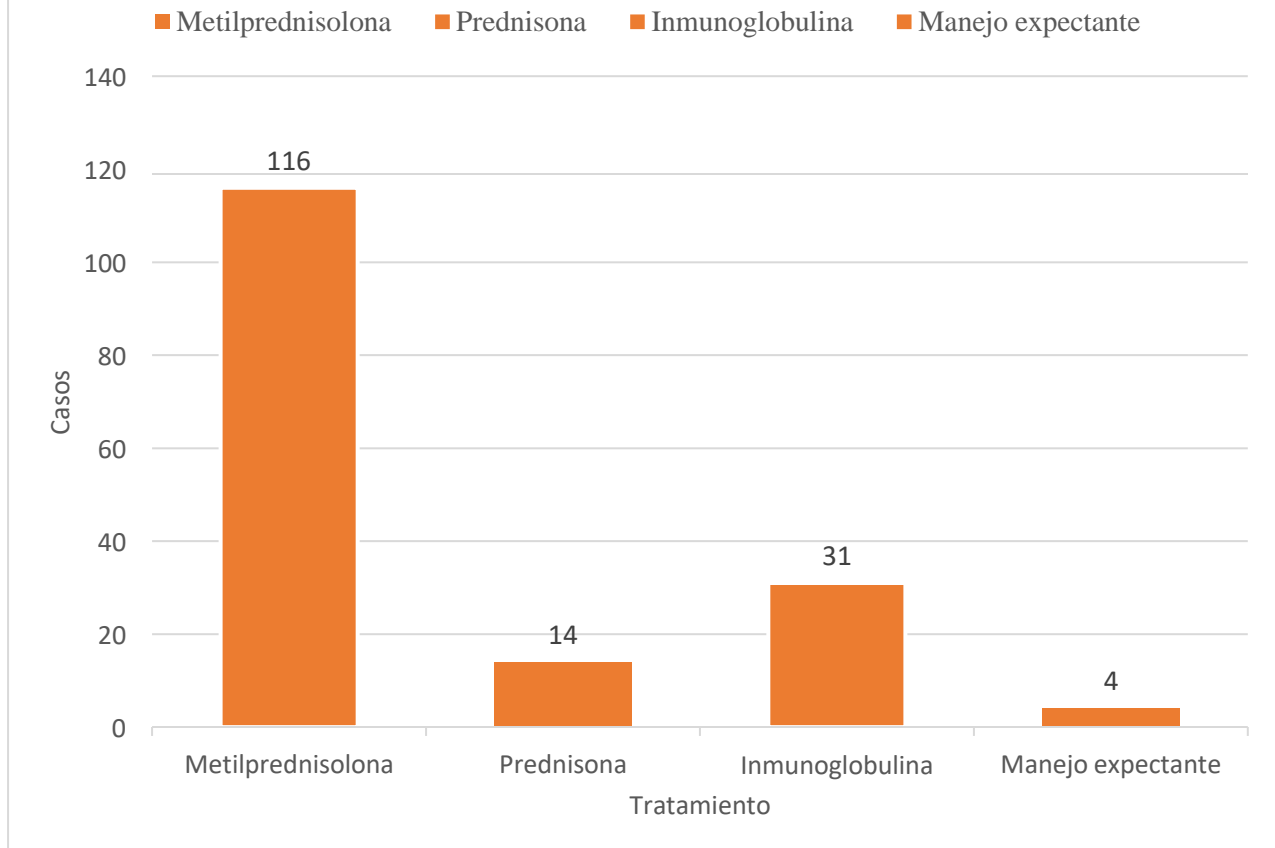


Fuente: Base de datos de Perfil clínico epidemiológico de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune, manejados en el departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, entre enero de 2010 y diciembre de 2017 (n=165)

Para la evaluación de la clínica al diagnóstico se tomaron en cuenta el recuento plaquetario al momento del diagnóstico, con un valor mínimo de 450 plaquetas, con una media de 24, 279. Se observa que más de un 90% de los casos se diagnosticaron con recuento de plaquetas menores a 50,000, con 61 de los casos entre el rango de 10 001 a 50 000 plaquetas.

En cuanto a los otros valores de laboratorio, se observa un valore de hemoglobina promedio de 11.5. Con respecto al valor absoluto de leucocitos se observa una media de 10,978.

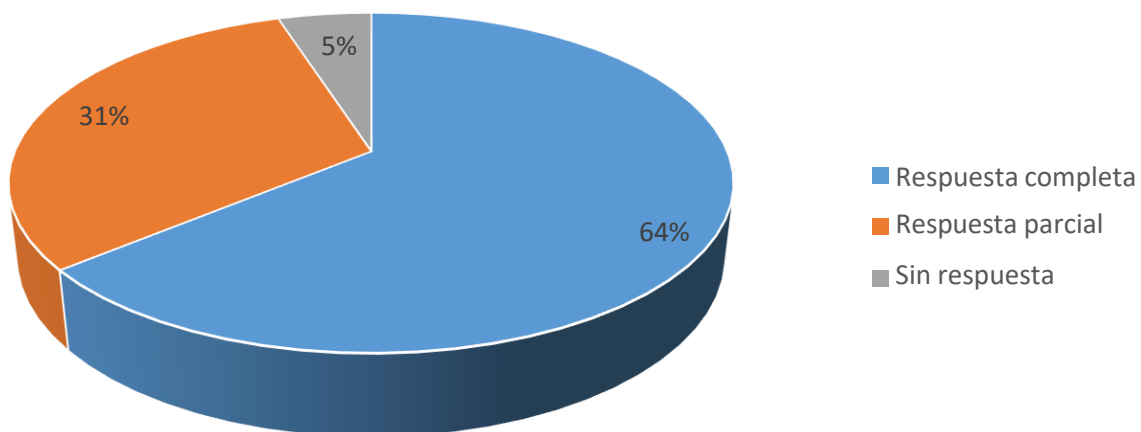
Gráfica 9. Primer tratamiento al momento del diagnóstico en pacientes con PTI egresados del departamento de Hematología del HNNBB entre enero 2010 a diciembre de 2017



Fuente: Base de datos de Perfil clínico epidemiológico de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune, manejados en el departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, entre enero de 2010 y diciembre de 2017 (n=165)

En cuanto al tratamiento inicial, el 70% se manejó con metilprednisolona durante el ingreso y el 19% con inmunoglobulina, como primer esquema de tratamiento con respuestas variables.

Gráfica 10. Respuesta al primer tratamiento farmacológico de los pacientes con PTI egresados del departamento de Hematología del HNNBB de enero de 2010 a diciembre de 2017



Fuente: Base de datos de Perfil clínico epidemiológico de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune, manejados en el departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, entre enero de 2010 y diciembre de 2017 (n=165)

Con respecto a la respuesta al primer tratamiento farmacológico administrados a los pacientes con PTI al diagnóstico, se considera completa en un 64%, llegando a valores normales al momento del alta. Sin embargo, los pacientes con respuesta parcial o no respuesta, ameritaron uso de otro tipo de medicamentos de primera como de segunda línea para alcanzar valores de plaquetas seguros.

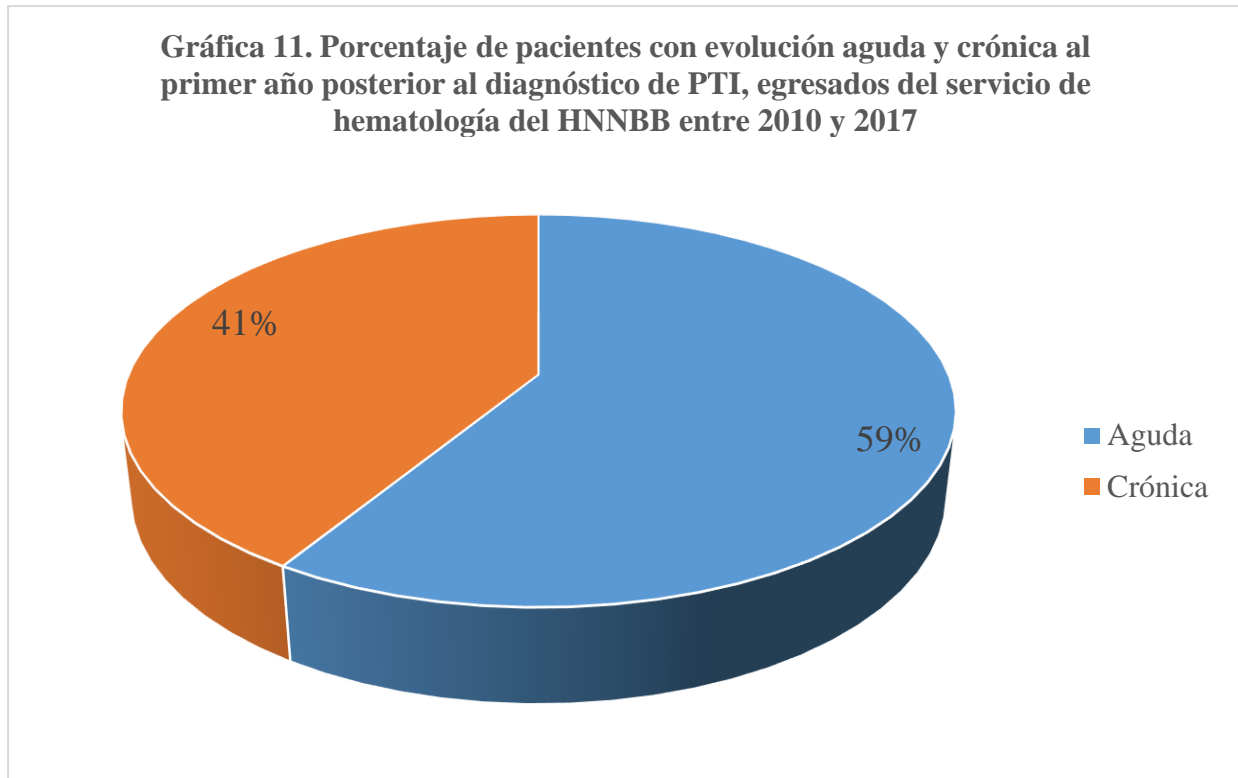
OBJETIVO 3

| Tabla 1. Seguimiento en el primer control posterior al alta en pacientes egresados con diagnóstico de PTI del servicio de hematología del HNNBB, entre 2010 y 2017 | | |
|--|---------------|-------------|
| | PLAQUETOPENIA | TRATAMIENTO |
| SÍ | 63 (38%) | 97 (58%) |
| NO | 102 (62%) | 68 (42%) |

Fuente: Base de datos de Perfil clínico epidemiológico de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune, manejados en el departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, entre enero de 2010 y diciembre de 2017 (n=165)

Posterior al alta, se dio seguimiento al estado del paciente al momento del primer control, entre las 4 a 6 semanas del alta. Se observa que el 62% de los pacientes al primer control presentaron adecuada respuesta al manejo con valores de plaquetas mayores a 150,000, y un 38% presentaron plaquetopenia. Además, en la primera consulta el 58% continuaba con tratamiento ambulatorio.

OBJETIVO 4



Fuente: Base de datos de Perfil clínico epidemiológico de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune, manejados en el departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, entre enero de 2010 y diciembre de 2017 (n=165)

Se continuo con el seguimiento del grupo de estudio al año del diagnóstico, estableciéndose en este momento la clasificación como agudo o crónico, de acuerdo con su estado en este momento de la observación. Se observa que el 59% presentan resolución completa de PTI catalogándose como evolución aguda y un 41% como evolución crónica por persistir con valores menores a 150,000 a pesar del manejo con fármacos de primera y segunda línea, a los 12 meses de diagnóstico de la patología.

| Tabla 3. Resumen de características clínico-epidemiológicas de los pacientes con evolución aguda y crónica egresados con diagnóstico de PTI del HNNBB de 2010 a 2017 | | | |
|---|----------------------|----------------------|-------------------------------------|
| | AGUDO (97) | CRÓNICO (68) | CHI CUADRADA (X²) |
| Edad (años) | 4.5 | 6.7 | N/A |
| Sexo | | | 0.43 |
| • Femenino | 55 (57%) | 35 (51%) | |
| • Masculino | 42 (43%) | 33 (48%) | |
| Antecedente de vacunación | | | 0.23 |
| • Sí | 17 (18%) | 10 (15%) | |
| • No | 80 (82%) | 58 (85%) | |
| Antecedente de infección aguda | | | 11.9 |
| • Sí | 42 (43%) | 12 (18%) | |
| • No | 55 (57%) | 56 (82%) | |
| Recuento plaquetario | | | N/A |
| • Menos de 1000 | 3 (3%) | 2 (3%) | |
| • 1000 a 5000 | 12 (12%) | 13 (19%) | |
| • 5000 a 10 000 | 43 (44%) | 15 (22%) | |
| • 10 000 a 50 000 | 36 (37%) | 25 (37%) | |
| • 50 000 a 100 000 | 4 (4%) | 9 (13%) | |
| • Mayor de 100 000 | 0 (0%) | 4 (6%) | |
| Manifestaciones hemorrágicas | | | N/A |
| • Asintomático | | | |
| • Cutáneas | 0 (0%) | 2 (3%) | |
| • Cutáneas más sangrado | 24 (24%) 6 (6%) | 15 (22%) 2 (3%) | |
| • Mucocutáneas | | | |
| • Mucocutáneas más sangrado | 37 (38%) 30 (31%) | 20 (29%) 28 (41%) | |
| • Sangrado | 1 (1%) | 1 (2%) | |

| | | | |
|---|--|---|-------|
| Tratamiento <ul style="list-style-type: none"> • Metilprednisolona • Prednisona • Inmunoglobulina • Manejo expectante | 72 (74%) 0 (0%) 24 (24%) 2 (2%) | 45 (66%) 13 (19%) 8 (12%) 2 (3%) | |
| Respuesta al tratamiento (primer tratamiento) <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta completa • Respuesta parcial • Sin respuesta | 69 (72%) 16 (17%) 10 (11%) | 26 (40%) 30 (45%) 10 (15%) | 19.12 |
| Seguimiento en primer control <ul style="list-style-type: none"> • Plaquetopenia • Tratamiento ambulatorio | 10 (10%) 40 (41%) | 53 (78%) 57 (83%) | N/A |
| Seguimiento al año <ul style="list-style-type: none"> • Resuelta • Crónica | 97 0 | 0 68 | - |

Fuente: Base de datos de Perfil clínico epidemiológico de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune, manejados en el departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, entre enero de 2010 y diciembre de 2017 (n=165)

Se estableció comparación de las variables del estudio en los pacientes con evolución aguda y crónica al año de diagnóstico. Se puede observar que el promedio de edad varía entre ambos grupos, con un promedio de 4.5 y 6.7 en el grupo de evolución aguda y crónica, respectivamente.

Se calculó chi cuadrada, estableciendo relación de variables en antecedente de infección aguda y la respuesta al primer tratamiento, con un chi cuadrado de 11.9 y 19.12, respectivamente (para un grado de libertad, p 0.005).

Entre otros datos de los pacientes estudiados, se observó que en los pacientes que resolvieron al año, considerándose de evolución aguda, el 12% presentó una recaída resolviendo el cuadro en el primer año; sin embargo, en 2 casos presentaron recaídas más adelante, siguiendo a la cronicidad. Por el contrario, en el segundo grupo, el 100% presentó recaídas, el 63.3 % de los casos con recaídas en el primer mes posterior al alta, el 20% dentro de los primeros 6 meses y el resto posterior a los 6 meses del diagnóstico.

ANÁLISIS DE DATOS

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida con presentación, características y curso clínico muy variables, lo que hace su diagnóstico sea por exclusión y su tratamiento en ciertos casos complicados, afectando directamente a la calidad de vida de los enfermos. La patogenia de esta enfermedad radica en una destrucción acelerada y en una producción inadecuada de plaquetas mediada por autoanticuerpos y no existe ninguna prueba específica que pueda facilitarnos su diagnóstico, que es siempre por exclusión. (12)

El presente estudio se desarrolló en la población de pacientes del departamento de hematología que se catalogaron con cuadro de PTI en su primer ingreso, evaluando sus características iniciales y su evolución al año del diagnóstico.

Tomando en cuenta las edades de los pacientes que ingresan a este servicio entre 0 a 12 años, se observó una media de 5.2 años entre los pacientes con PTI, coincidiendo con el punto máximo de la enfermedad en la edad preescolar, observándose predominio del sexo femenino. En estudios de otros países se observa una media de edad que ronda la obtenida entre 3 a 4 años, con predominio de sexo dependiente de la edad que se considere. (14) En otros estudios en la región se ha observado predominio del sexo femenino en edad pediátrica, así como una media de presentación en la edad escolar, alrededor de los 8 años. (23)

En cuanto a la procedencia de los pacientes, por la mayor densidad poblacional y la ubicación del HNNBB predomina el departamento de San Salvador, seguido de La Libertad y Sonsonate. Se evaluó además el mes de debut de la patología sin observar predominio estacional a lo largo del

año, como se reportan en estudios de países con estacionalidad, donde se observa predominantemente en los meses de invierno y otoño.

En la literatura sobre PTI se citan importantes antecedentes como la infección aguda y la vacunación, principalmente con la vacuna SPR, sin observar evidencia de la relación entre estos factores y el desarrollo de PTI en estudios de caso y controles de la American Society of Hematology (10). En nuestro grupo de estudio el antecedente de infección y vacunación estuvo presente en el 16% y el 32, respectivamente. No se pudo establecer relación con el tipo de vacuna por falta de datos escritos en el expediente clínico.

En cuanto a las manifestaciones clínicas del grupo de estudio al momento del diagnóstico, se observan que predominan las manifestaciones hemorrágicas mucocutánea, en un 70%, con y sin sangrado, como epistaxis y gingivorragia principalmente. Este alto porcentaje en las manifestaciones hemorrágicas menores se ha evidenciado en otros estudios de la región como el citado de la Universidad de Managua. (24)

Considerando las pruebas de laboratorio, observamos en el hemograma valores de plaquetas en 90% por debajo de 50,000; con valores tan bajos de 400, en las cuales se indicaron transfusiones de plaquetas al diagnóstico, sin llevar a hemorragias que comprometieran la vida del paciente. Con respecto del resto de datos del hemograma, se observan en 13 pacientes datos de Hb menor de 10g/dl.

El manejo farmacológico de los pacientes con PTI al diagnóstico tuvo predominio de esteroides IV como primer esquema de tratamiento, seguido por la inmunoglobulina, de acuerdo con las guías de manejo de PTI. Posterior al primer tratamiento se observa una adecuada respuesta con aumento de

recuento plaquetario en el 64% de los pacientes; sin embargo, un 31% con respuesta parcial ameritaron mayor tiempo, y en ciertos casos un nuevo esquema de tratamiento.

En cuanto a la evolución de los pacientes posterior al alta, se tomó como primer momento el primer control entre 4 a 6 semanas del alta donde se observó que el 38% de los pacientes presentaban plaquetas por debajo de 150,000 y un 58% continuaban con tratamiento con esteroides orales u otros fármacos de segunda línea.

El segundo momento donde se evaluó la evolución fue al año del egreso por PTI, observándose un porcentaje elevado para los pacientes de curso crónico, de un 41%, los cuales tuvieron múltiples recaídas o un curso de difícil manejo desde el inicio. De acuerdo con lo obtenido en la revisión bibliográfica, en la edad pediátrica es más frecuente una evolución aguda, incluso remisión espontánea, la cual puede pasar desapercibidas a las estadísticas, con una incidencia de evolución crónica menor, alrededor de 12%, según algunos estudios (23) (12). Sin embargo, las características del hospital del estudio, como centro de referencia pediátrico único en el país, hace que se concentren la población con PTI de más difícil manejo.

Se tomó en consideración las variables del estudio entre el grupo de evolución aguda y crónica, observándose ciertas asociaciones a considerar. En cuanto la edad, el promedio para pacientes de curso agudo fue de 4.5 años, comparado con 6.7 para pacientes de curso crónico. Dicha diferencia concuerda con lo descrito, que la edad mayor se asocia a un curso crónico.

En cuanto al sexo y los antecedentes de vacunación, no se observa asociación estadísticamente demostrable, con un chi cuadrado de 0.43 y 0.23 respectivamente. Sin embargo, el antecedente de

infección aguda, con un chi cuadrado de 11.9 si demuestra asociación de variables, para 1 grado de libertad.

Con respecto al recuento plaquetario, se observa que pacientes con evolución aguda presentan valores de plaquetas menores de 50,000 en un 96%, con respecto a los pacientes de evolución crónica con un 81%. En cuanto a las manifestaciones hemorrágicas, no se observan diferencias considerables en ambos grupos.

CONCLUSIONES

La PTI es una causa importante de ingreso dentro del servicio de hematología, observándose en el grupo de pacientes del HNNBB mayor prevalencia de cronicidad con respecto a estadísticas de otros países. Sin embargo, dentro del análisis es conveniente incluir características institucionales por ser el único hospital de referencia pediátrico infantil.

Con respecto a lo plantearon objetivos de estudio, se puede observar el promedio edad preescolar, como se plantea en nuestra revisión de datos. La diferencia en la edad de ambos grupos es mínima, observando evolución crónica en pacientes de mayor edad. En lo referente al sexo, no se observa diferencia entre ambos grupos, con ligero predominio femenino, con una relación 1:1.1. Considerando los antecedentes de vacunación e infección, destaca el último como relevante entre el grupo de evolución aguda. Al ingreso, los valores del hemograma relevantes evidenciaron valores de plaquetas menores en pacientes con evolución aguda, con respecto al otro grupo.

En el grupo estudiado, predominaron las manifestaciones mucocutáneas en ambos grupos, con casos de pacientes asintomáticos, correspondientes a pacientes con evolución crónica. Con respecto al tratamiento, la gran mayoría se manejó con esteroides endovenosos u orales, con poco uso de inmunoglobulina como tratamiento inicial, sin embargo, con ligera predominancia en pacientes de evolución aguda. El análisis de la resolución con respecto al tratamiento no es posible por resultados sesgados, porque el tratamiento se establece en base a las manifestaciones hemorrágicas y el grado de plaquetopenia, teniéndose que considerar otras variables de confusión.

Conociendo el perfil de los pacientes que consulta, permite nuevos estudios de carácter prospectivos tipo cohorte, evaluando nuevas variables y su verdadera asociación con respecto a la evolución de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnóstico y tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunológica. Gil, Wilson Ruiz. 2015, Rev Med Herad, Vol. 26, págs. 246-255.
2. Lupus Eritematoso Incompleto con inicio como Púrpura Trombocitopénica Autoinmune en una Lactante de 5 meses de edad. Battaglia Silvia, Morel Zoilo, Batista Jorge, Centurión Yolanda. 39, Asunción : s.n., 2009, Petriatr. Asunción, Vol. 36.
3. Childhood immune thrombocytopenic clinical presentatin and management. Osman, Mohamed El Faki. 1, Saudi Arabia : s.n., 2012, Sudanese Journal of Paediatrics, Vol. 12.
4. Definitions and Terminology in ITP. 11, 12 de March de 2009, BLOOD, Vol. 113.
5. PTI. Según pasan los años. H, Donato. Extraordinario, 2017, HEMATOLOGÍA, Vol. 21, págs. 197-151.
6. Management od Chronic Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: AIEOP Consensus Guidelines. Domenico De Mattia, Giovanni Carlo Del Vecchio, Giovanna Russo, Attilio De Santis, Ugo Ramendhi, Lucia Notarandelo, Momcilo Jankovic. Bari, Italy : Karger, 2010, Acta Haematologica, Vol. 12, págs. 96-109.
7. Idiopathic thrombocytopenic purpura: predictors of chronic disease. L G Robb, K Tiedeman. Melbourne, Australia : Archives of Disease in Childhood, 1990, Vol. 65.
8. Childhood immune thrombocytopenia: A nationwide cohort study on condition management and outcomes. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Leblanc T, Abenhaiam L, Allali S, Armanri-Alla, Berger C, Courcoux M-F, Fouyssac F, Guillaumat C, Guitton C, Moine P Le, Mazingue F, Podarré C, Thomas C, Pasquet M, Perel Y, Levenger G, Aladjidi N. 2016, Pediatric Blood Center, Vol. 0, págs. 1-8.

9. Evaluation of Humoral Immune Function in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Mohammad Saeid Rahiminejad, Mehrdad Mirmohammad Sadeghi, Payam Mohammadinejad, Bamdad Sadeghi², Hassan Abolhassani², Mohammad Mehdi Dehghani Firoozabadi², Seyed Mohammad Fathi, Hamid Rezvani, Gholamreza Bahoush, Mohammad Ali Ehsani, Mohammad Faranoush. 1, Iran : s.n., March de 2013, J Allergy Asthma Immunol, Vol. 12, págs. 50-56.
10. Demographic Data, Natural History, and Prognostic Factors of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children: A Multicentered Study From Argentina. Hugo Donato MD, Armando Picón MD, Mónica Martínez MD, María Cristina Rapetti MD, Amadeo Rosso MD, Sergio Gomez MD, Nestor Rossi MD. s.l. : Wiley-Liss, Inc., 2009, *Pediatr Blood Cancer*, Vol. 52, págs. 491-496.
11. ITP: a historical perspective. Roberto Stasi, Adrian C. Newland. Abril de 2011, *British Journal of Haematology*.
12. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children:report from an international working group. Francesco Rodeghiero, Roberto Stasi, Terry Gernsheimer Marc Michel, Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel, Douglas B. Cines, Beng H. Chong, Nichola Cooper, Bertrand Godeau, Klaus Lechner. 11, 12 de March de 2000, *BLOOD*, Vol. 113.
13. Epidemiology and Viral Etiology of Pediatric Immune Thrombocytopenia through Korean Public Health Data Analysis. Lim, J. H, y otros. 1656, s.l. : MDPI, March de 2021, *J. Clin. Med*, Vol. 10.
14. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. Yong, Melissa, y otros. s.l. : Blackwell Publishing, 2010, *British Journal of Haematology*, Vol. 149.
15. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? Jenny M. Despotovic, Amanda B. Grimes. 1, Houston, TX : *Hematology Am Soc*, 30 de Noviembre de 2018, Vol. 2018, págs. 405-411.

16. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura: An Update. Rajasekharan Warriar. MD, Aman Chauhan, MD. New Orleans, LA : Academic Division of Orchsner Clinic Foudation, 2012, The Oshsner Journal , Vol. 12, págs. 221-227.
17. The Centenary of Immube Thrombocytopenia: Revising Diagnostic and Therapeutic Approach. Consolini R, Costagliola G, Spatafora D. 179, Frontiers in Pediatrics, Vol. 5.
18. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, childre and in pregnancy. British Committee for Standars in Haematology General. 574-596, s.l. : Blackwell Publishing Ltd, 2013, British Journal of Haematology, Vol. 120.
19. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Provan Drew, Arnold Donald, Bussel James, and col. 22, United States : American Society of Hematology, 26 de Nov de 2019, Blood, Vol. 3.
20. Nelson. Textbook of Pediatrics . Robert M. Kliegman, B. S. Barcelona, España : Elsevier, 2016, Vol. 2.
21. Chronic immune thrombocytopenia in childhood. Giovanni C. Del Vecchio, Attilio De Santis, Lora Accettura, Domenico De Mattia, Paola Giodano. s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2014, Blood Coagulation and Fibrinolysis , Vol. 25, págs. 297-299.
22. Rick Factors for Future Development of Systemic Lupues Erythematosus in Children With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Rawi Hazzan, 1 Mashaand Mukamel,2 Joanne Yacobovich,3 Isaac Yaniv,3 and Hannah Tamary, MD. s.l. : Wiley-Liss, Inc, 2006, Pediatr Blood Cancer , Vol. 47, págs. 657-659.
23. Renfigo, Lyda y Medina, Daniel. Púrpura Trombocitopenica en niños. Bogotá : Universidad del Rosario , 2018.

24. Dra. Chavez, Helia. Características clínicas y evolución de pacientes con diagnóstico de PTI crónica en Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera entre enero 2006 a diciembre de 2016. Managua, Nicaragua : Universidad de Managua, 2018.

25. Protocolo de estudio y tratamiento de trombocitopenia inmune primaria: PTI -2018. Emilio Monteagudo, Itziar Astigarraga, Áurea Cervera. 2, Barcelona : Elsevier, junio de 2019, Anales de Pediatría , Vol. 91. 127.

ANEXOS

Anexo 1

| Tabla 1. Definiciones (12) | |
|-----------------------------------|---|
| PTI primaria | La PTI primaria es un desorden autoinmune caracterizado por trombocitopenia aislada (conteo periférico de plaquetas menor de 100,000/L) en ausencia de otra causa asociada a trombocitopenia. |
| PTI secundaria | Todas las formas mediadas por inmunidad excepto la forma primaria (por ejemplo: LES) |

| Tabla 2. Fases de la enfermedad (12) | |
|---|---|
| PTI de reciente diagnóstico | Dentro de los 3 meses desde el diagnóstico |
| PTI persistente | Entre los 3 a 12 meses desde el diagnóstico |
| PTI crónica | Duración por más de 12 meses |
| PTI severa | Presencia de sangrado a la presentación, o aparición de estos después del tratamiento, que requiera adicionar nuevos fármacos o incrementar dosis |

CRITERIOS DE EVALUACIÓN CLÍNICA

| Tabla 3. Criterios de evaluación clínica (25) |
|--|
| Asintomático |
| Clínica cutánea |
| Clínica cutánea-mucosa |
| Sangrado activo |
| Epistaxis |
| Hematuria macroscópica |

Hemorragia digestiva macroscópica

Menorragia

Gingivorragia importante

Cualquier hemorragia con riesgo razonable de precisar trasfusión de hematíes o que condicione un daño orgánico grave

Tabla 4. Criterios de respuesta al tratamiento. (25)

Remisión completa. Recuento igual o superior a 100.000/ _L mantenido más de 6 semanas tras la supresión del tratamiento.

Remisión parcial. Elevación sobre la cifra inicial con recuento entre 30.000 y 100.000/ _L mantenido más de 6 semanas tras la supresión del tratamiento.

Ausencia de respuesta. No se modifica clínica ni biológicamente.

Respuesta transitoria. Mejoría inicial (clínica o biológica) con nueva clínica o recuento inferior a 30.000/ _L antes de 6semanas de haber finalizado el tratamiento.

Recaída. Recuento inferior a 30.000/ _L después de 6 semanas de haber finalizado el tratamiento, habiéndose obtenido previamente una remisión completa o parcial.

Anexo 2

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POST GRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS**



**PERFIL CLINICO – EPIDEMIOLÓGICO DE LOS PACIENTES CON PÚRPURA
TROMBOCITOPENICA IDIOPÁTICA (PTI), MANEJADOS EN EL DEPARTAMENTO DE
HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM, ENTRE
ENERO DE 2010 Y DICIEMBRE DE 2017**

Objetivo: Determinar el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de PTI en el servicio de hematología de HNNNBB, y su evolución.

1) IDENTIFICACIÓN:

Código: _____

Edad: _____

Sexo: _____

Dirección completa: _____

Fecha de 1° consulta: _____

B. ANTECEDENTES

1. Antecedente de vacunación (últimas 4 semanas)

Sí _____ No _____Cuál? _____

C. PATOLOGÍA ATUAL

1. Sintomatología infecciosa previa (últimas dos semanas: fiebre, rinorrea, tos)

Sí _____ No _____

2. Hemogrma

Hb: _____

Neutrofilos: _____

Plaquetas: _____

3. Grado de sangrado:

4. Tratamiento utilizado al diagnóstico

Inmunoglobulina: _____ dosis: _____

Esteroides: _____ dosis: _____

Otros: _____

5. Evolución

Plaquetas a las 48 horas: _____

Plaquetas a las 72 horas: _____

Plaquetas en el primer control: _____

Plaquetas 12 meses: _____

6. Clasificación de la PTI a los 12 meses

Resuelta: _____

Crónica: _____

Anexo 3

Variables

1. Edad
2. Sexo
3. Procedencia (Municipio)
4. Mes de inicio de síntomas
5. Antecedente de enfermedad 4 semanas previas
6. Antecedente de vacunación
7. Grado de severidad del sangrado
8. Fiebre
9. Conteo de plaquetas
10. Hemoglobina
11. Conteo de neutrófilos
12. Tratamiento al ingreso
13. Respuesta al tratamiento
14. Evolución a los 12 meses del diagnóstico

Operativización de variables

| Objetivo | Variable | Definición operacional | Indicador | Tipo de variable | Valor |
|--|--------------------------------------|--|--|-------------------|--|
| Describir el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de PTI al momento del ingreso. | Edad | Tiempo que ha vivido una persona | Años de vida al momento del diagnóstico | De razón discreta | Años y meses |
| | Sexo | Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras | Sexo biológico del individuo | Nominal | Femenino Masculino |
| | Procedencia | Cualidad de la zona de donde procede alguien | Departamentos de El Salvador | Nominal | Santa Ana, Ahuachapan, Sonsonate... |
| | Mes de consulta | Cada una de las doce partes que se divide el año | Mes del año | Nominal | Enero, febrero |
| | Grado de sangrado | Evaluación del grado de las manifestaciones de sangrado al ingreso | Tipo de sangrado | Nominal | Cutáneo, mucocutáneo, epistaxis, otros |
| | Tratamiento utilizado al diagnóstico | Terapéutica utilizada al momento del diagnóstico | Tratamiento al diagnóstico | Nominal | Expectante Inmunoglobulina humana Esteroides iv Esteroides vo |
| | Sintomatología infecciosa previa | Sintomatología de infección | Enfermedad en las 2 semanas previas al inicio de | Nominal | Sí No |

| | | | | | |
|---|--|--|---|--------------|--|
| | | | sintomatología | | |
| | Antecedente de vacunación | Aplicación de vacuna en las últimas 4 semanas | Vacunación en las 4 semanas previas al cuadro | Nominal | SPR Neumococo Otros |
| | Conteo de plaquetas al diagnóstico | Cantidad de plaquetas por mm cuadrado | Plaquetas por mm ³ | De intervalo | Número de plaquetas por mm ³ |
| | Hemoglobina | Compuesto complejo de proteínas y hierro presente en los glóbulos rojos de la sangre | Valor de hemoglobina | De intervalo | g/dl |
| | Conteo de neutrófilos | Leucocitos en forma de granulocitos | Neutrófilos por mm ³ | De intervalo | Número de neutrófilos por mm ³ |
| | Tratamiento | tratamiento al ingreso | 1° opción e tratamiento al ingreso | Nominal | Prednisona Pulsos de metilprednisolona Inmunoglobulina |
| <ul style="list-style-type: none"> Determinar la evolución de los pacientes que ingresan al servicio de hematología con diagnóstico de PTI, de | Conteo de plaquetas a las 48 horas | Cantidad de plaquetas por mm cuadrado | Plaquetas por mm ³ | De intervalo | Número de plaquetas por mm ³ |
| | Respuesta al alta | | | | |
| | Conteo de plaquetas en el primer control | | | | |
| | Conteo de | | | | |

| | | | | | |
|--|--------------------------------|---|--|----------------|--------------------------|
| <p>acuerdo al plan terapéutico.</p> | <p>plaquetas a los 6 meses</p> | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Identificar la proporción de casos de púrpura trombocitopénica inmune con evolución aguda y crónica en los niños atendidos en hematología del HNNBB. | <p>Evolución de la PTI</p> | <p>Desarrollo de la enfermedad en el tiempo</p> | <p>Clasificación de acuerdo a su evolución</p> | <p>Nominal</p> | <p>Aguda Crónica</p> |