

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS



Informe final de Investigación:

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ESTEROIDE E INMUNOGLOBULINA
HUMANA EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA
AGUDA EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM EN EL
PERIODO DEL 1 DE ENERO DE 2012 AL 31 DE DICIEMBRE DE 2017.**

Presentado por:

Deysi Lizeth Tobar Domínguez

Para Optar al Título de Especialista en:

Medicina Pediátrica

Asesor:

Dr. Armando Estrada

San Salvador, Octubre 2021

INDICE

Glosario	1
Resumen.....	2
Introducción.....	3
Objetivos.....	6
Marco Teórico.....	7
Definición	7
Terminología	8
Fisiopatología	9
Diagnóstico	10
Tratamiento	12
Respuesta al Tratamiento	17
Diseño Metodológico.....	18
Presentación de Resultados	21
Discusión....	32
Conclusiones.....	35
Recomendaciones.....	36
Bibliografía.....	37
Anexos.....	39

GLOSARIO

AMO: Aspirado de médula ósea

BMO: biopsia de médula ósea

CD (en linfocitos): cúmulo de diferenciación o cluster of differentiation,

d: día

dL: decilitro

ESDOMED: Estadística y Documentos Médicos

EV: endovenoso

FCy: receptor del tipo Fragment crystallizable

g: gramo

GM-CS: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

HNNBB: Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom

Ig: inmunoglobulina.

IgG: inmunoglobulina tipo G

IgIV: inmunoglobulina humana G intravenosa

IL: Interleucina

kg: kilogramo

L: litro

mg: miligramo

mm³: milímetro cúbico

PAMO: punción aspirativa de médula ósea

PTI: Púrpura trombocitopénica inmune (o idiopática)

SIMMOW: Sistema de MorbiMortalidad en la Web

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa

RESUMEN

La púrpura trombocitopénica inmune (en adelante PTI), anteriormente también llamada idiopática, es la enfermedad hematológica inmune más frecuente en los niños. Se caracteriza por trombocitopenia aislada de menos de 100 000 plaquetas x mm³, transitoria o persistente, y la ausencia de otra causa subyacente. Los signos y síntomas varían desde asintomáticos o con mínimas manifestaciones cutáneas, a episodios de sangrados severos como hemorragia gastrointestinal, hemorragia extensa de piel y mucosas, y hemorragia intracraneal; pudiendo incluso comprometer la vida del paciente. El objetivo del tratamiento es prevenir estas hemorragias con relevancia clínica, más que corregir las cifras de plaquetas hasta valores normales. Los corticosteroides son el tratamiento inicial estándar. Además, también pueden reducir el sangrado, independientemente del aumento del recuento de plaquetas por medio de un efecto directo sobre los vasos sanguíneos. La Inmunoglobulina humana logra respuesta en más de un 80% de los pacientes, siendo más rápido que el corticoide.

Objetivo: determinar la eficacia de tratamiento con esteroide e inmunoglobulina humana en pacientes con purpura trombocitopénica inmune aguda en el HNNBB en el periodo de enero de 2012 a diciembre de 2017.

Método: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, revisando expedientes de pacientes que fueron atendidos por 1ra vez en la consulta externa de Hematología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en los años 2012 a 2017 según registro en el Sistema De Morbi Mortalidad en la Web (SIMMOW) del Ministerio de Salud. Se realizó un análisis estadístico calculando ANOVA, prueba de Bartlett y/o Kruskal-Wallis según la variable o la relación entre variables.

Resultados: se obtuvo un predominio en el sexo femenino (54.5%) sobre el masculino. Al agrupar a los pacientes por rango en su conteo de plaquetas al momento del diagnóstico, la mayoría de pacientes (55%) se encontró en el grupo que tenía entre 10,000 a 50,000 plaquetas/mm³. El uso de esteroides como tratamiento fue más frecuente (51.5%). Un pequeño porcentaje (8%), requirió el uso de ambos tratamientos. Entre los pacientes que usaron inmunoglobulina, la mayoría requirió al menos dos dosis (hasta 65%), para alcanzar remisión; el número de dosis de IGIV no tiene relación estadísticamente significativa con el tipo de remisión. Ningún paciente que haya utilizado sólo IGIV como tratamiento, se consideró cómo crónico.

Conclusiones: Existe tendencia a usar IGIV como tratamiento de elección en los pacientes de menor edad. No se encontró relación entre el número de dosis de IGIV usada y la remisión alcanzada por los pacientes, estos pacientes tratados con IGIV pueden alcanzar remisión en menor tiempo que los pacientes tratados con esteroides.

INTRODUCCIÓN.

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI), es la enfermedad hematológica inmune más frecuente en los niños. Se caracteriza por trombocitopenia aislada de menos de 100×10^9 plaquetas $\times \text{mm}^3$, transitoria o persistente, y la ausencia de otra causa subyacente¹.

En los niños, habitualmente es de corta duración con recuperación espontánea a los 6 meses en 66% de los casos. El 90% de los pacientes se recupera a los 12 meses del diagnóstico. Los signos y síntomas pueden variar desde asintomáticos o con mínimas manifestaciones cutáneas, a episodios de sangrados severos como hemorragia gastrointestinal, hemorragia extensa de piel y mucosas, y hemorragia intracraneana. Recuentos plaquetarios menores a $10\,000 \times \text{mm}^3$, se correlacionan con sangrados más severos. La media de edad de presentación es 5,7 años, en un rango que va entre 1 y 10 años en un 70% de los casos, y sin diferencia de sexo².

El objetivo del tratamiento es lograr un recuento plaquetario hemostáticamente seguro, más que una corrección del recuento plaquetario. Se debe hospitalizar aquellos pacientes que al diagnóstico tenga menos de 20 000 plaquetas y/o presencia de sangramiento, hasta que sea evaluado por hematólogo o pediatra dedicado a la hematología, paciente con sangrado incoercible y paciente que estén cursando alguna emergencia, urgencia o evento traumático. La PTI no tiene cura, y las recaídas pueden ocurrir años después del manejo médico o quirúrgico aparentemente exitoso³. El manejo actual se basa en dos terapias farmacológicas: el uso de esteroides y el uso de inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV)⁴. La elección de un tratamiento sobre otro ha sido motivo de estudios sobre el tiempo que de remisión en los pacientes con PTI. A nivel internacional, existen múltiples publicaciones que comparan ambos tratamientos, así como tasas establecidas de recaída y efectividad para ambos medicamentos en estudios diversos.

Un estudio canadiense en 1993 con 55 niños encontró que la remisión de la trombocitopenia clínicamente importante (aumento del recuento a $>50,000 \text{ mm}^3/\text{L}$) fue significativamente más rápida en los niños asignados al azar para recibir IGIV

¹ Kühne T, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: An observational study *Lancet*, 358 (2001), pp. 2122-2125.

² Kühne T, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the intercontinental childhood ITP study group *J Pediatr.*, 143 (2003), pp. 605-608

³ Blanchette VS. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 1993 Dec;123(6):989-95.

⁴ Neunert CE. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura *Blood.*, 112 (2008), pp. 4003-4008

(mediana, 2 días; rango, 1 a 34 días) que en los que recibieron prednisona (mediana, 4 días; rango, 2 a 13 días; $p < 0,001$)⁵.

El estudio aleatorizado más importante en comparar los diferentes tratamientos en esta patología, en 1994 con 146 niños (> 6 meses y <18 años) con PTI aguda típica y recuentos de plaquetas de 20,000 mm³/L o menos fueron aleatorizados para recibir: una dosis alta de IGIV 1 g / kg en 2 días consecutivos, o 0,8 g / kg en una dosis, inmunoglobulina anti-D 25 microgramos / kg en 2 días consecutivos o prednisona oral 4 mg / kg por día con disminución e interrupción de prednisona el día 21. Se encontró que una sola dosis de IGIV ofrece la recuperación más rápida y que el uso de dosis adicionales de IGIV prednisona oral para pacientes que continúan teniendo recuentos de plaquetas de 20×10^9 / L o menos a las 48-72 horas después del inicio del tratamiento.⁶

En 2003 el Intercontinental Childhood ITP Study Group realizó el estudio con más pacientes a la fecha (2540 pacientes pediátricos entre > 6 meses y < 18 años) analizando el uso de distintos tratamientos para esta enfermedad. Encontraron que la terapia con IGIV se utilizó con mayor frecuencia en menores de 2 años y corticosteroides en pacientes mayores de 10 años de edad. Se dispuso de información de seguimiento a los 6 meses para 1742 niños (68,6%). La PTI crónica se observó con menos frecuencia en lactantes (23,1%) que en niños > 10 años (47,3%, $p < 0,0001$)⁷.

Cabe reconocer, que a pesar de buenos resultados descritos en la literatura con IGIV, su costo es un factor limitante en países con recursos limitados, por lo que el uso de esteroides continúa siendo un pilar importante del manejo de PTI.

En El Salvador, el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom (HNNBB) es el centro de referencia nacional para especialidades pediátricas. En el periodo de 2012 a 2017 el registro en el Sistema De Morbi Mortalidad en la Web (SIMMOW) del Ministerio de Salud registra 972 casos de Púrpura trombocitopenia inmune, todos tratados en el HNNBB. El Hospital habitualmente posee las dos opciones de tratamiento, las cuales son utilizadas a juicio del especialista en hematología pediátrica.

⁵ Blanchette VS. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 1993 Dec;123(6):989-95.

⁶ Blanchette V, Imbach P, Et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet.* 1994 Sep 10;344(8924):703-7.

⁷ Kühne T, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the intercontinental childhood ITP study group *J Pediatr.*, 143 (2003), pp. 605-608

A pesar de la cantidad importante de pacientes, al revisar las bases de datos de las bibliotecas de las universidades a nivel nacional no existen estudios que revisen la efectividad, criterios de uso y las recaídas utilizando estos medicamentos, por lo que este estudio será el primero en su tipo. El presente estudio es de beneficio para la institución pues puede identificar la ventaja de un tratamiento y permitir análisis de costo beneficio en el futuro. Así mismo al tratarse de un país con recursos limitados, este trabajo puede servir de referencia para países con escenarios similares.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la eficacia de tratamiento con esteroide e inmunoglobulina humana en pacientes con purpura trombocitopénica inmune primaria aguda en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo del 1 de enero de 2012 al 31 diciembre de 2017

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar el tiempo transcurrido en alcanzar remisión completa o parcial según el tratamiento utilizado en pacientes diagnosticados con purpura trombocitopenia inmune primaria aguda en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo del 1 de enero de 2012 al 31 diciembre de 2017.
2. Describir los criterios de laboratorio y clínicos para el uso de esteroide o inmunoglobulina humana en pacientes con trombocitopenia inmune primaria aguda en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo del 1 de enero de 2012 al 31 diciembre de 2017.
3. Identificar el porcentaje de pacientes con recaída utilizando metilprednisolona e inmunoglobulina humana en pacientes con trombocitopenia inmune primaria aguda en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo del 1 de enero de 2012 al 31 diciembre de 2017.
4. Conocer las características demográficas (edad, sexo) de los pacientes con trombocitopenia inmune primaria aguda en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo del 1 de enero de 2012 al 31 diciembre de 2017.

MARCO TEORICO

DEFINICIÓN

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI), es la enfermedad hematológica inmune más frecuente en los niños. Se caracteriza por trombocitopenia aislada de menos de 100×10^9 plaquetas $\times \text{mm}^3$, transitoria o persistente, y la ausencia de otra causa subyacente⁸.

TERMINOLOGÍA

El antiguo término de púrpura trombocitopénica idiopático ha sido reemplazado por Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI). Se reemplaza idiopático por inmune debido a su mecanismo fisiopatológico, y se refiere a primario al descartar otras causas que expliquen la trombocitopenia. Además, el término púrpura es inapropiado ya que en una gran proporción de casos los signos y síntomas hemorrágicos están ausentes⁹.

La nueva terminología incluye¹⁰:

- a) PTI de reciente diagnóstico, que se utiliza en todos los pacientes al momento del debut; no es apropiado el término agudo porque es una definición retrospectiva y vaga, y se refiere a evolución;
- b) PTI persistente, referida a pacientes que se mantienen con trombocitopenia entre los 3 y 12 meses del diagnóstico, ya sea que no alcancen una remisión espontánea o no mantengan la remisión lograda en este período;
- c) PTI crónico, pacientes con más de 12 meses de evolución de la trombocitopenia;

⁸ Kühne T, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: An observational study *Lancet*, 358 (2001), pp. 2122-2125

⁹ Rodeghiero F, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group *Blood.*, 113 (2009), pp. 2386-2393

¹⁰ Idem

d) PTI severo, aplicable sólo a pacientes con sangrado severo que requieran tratamiento o aumento de la dosis del tratamiento utilizado, independiente del recuento plaquetario y del tiempo de evolución;

La sociedad argentina de hematología considera además¹¹:

- La PTI primaria se define como trombocitopenia menor a $100 \times 10^9/L$ no asociada a patología reconocible.
- La PTI secundaria es aquella asociada a patología reconocible. Para definirla, debe asociarse el nombre de la misma al de PTI (p.ej., "PTI asociada a lupus").
- De acuerdo a criterios de temporalidad la PTI puede ser
 - De reciente diagnóstico (menos de 3 meses desde el diagnóstico)
 - Persistente (3-12 meses) y
 - Crónica (más de 12 meses)
- PTI severa es aquella en la que la magnitud clínica de la hemorragia exige tratamiento activo desde el comienzo de la enfermedad o requiere adicionar otros tratamientos al ya existente.
- PTI refractaria: se denomina así a la PTI severa luego de la esplenectomía
 - Los pacientes que cumplen criterios de PTI severa pero que no han sido esplenectomizados no deben considerarse refractarios sino no respondedores a los fármacos utilizados hasta ese momento.

EPIDEMIOLOGÍA

En los niños, habitualmente es de corta duración con recuperación espontánea a los 6 meses en 66% de los casos. El 90% de los pacientes se recupera a los 12 meses del diagnóstico. Los signos y síntomas pueden variar desde asintomáticos o con mínimas manifestaciones cutáneas, a episodios de sangrados severos como hemorragia gastrointestinal, hemorragia extensa de piel y mucosas, y hemorragia intracraneana; pudiendo incluso comprometer la vida del paciente. Alrededor de un 3% de los pacientes con PTI tienen manifestaciones clínicas de importancia. Recuentos plaquetarios menores a $10\ 000 \times \text{mm}^3$, se correlacionan con sangrados

¹¹ Donato, H. Fassi D, Rapetti MC. Consenso sobre Trombocitopenia inmune. Sociedad Argentina de Hematología.

más severos. La media de edad de presentación es 5,7 años, en un rango que va entre 1 y 10 años en un 70% de los casos, y sin diferencia de sexo¹².

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del PTI se ha ido descubriendo en los últimos años e involucra a todo el sistema inmunológico. El elemento central es la pérdida de auto tolerancia que lleva a la producción de autoanticuerpos dirigidos a los antígenos plaquetarios. Estos anticuerpos son principalmente del tipo IgG específicos contra las glicoproteínas IIb/IIIa y Ib/IX. Las plaquetas cubiertas con autoanticuerpos IgG aceleran su aclaramiento a través de receptores Fcγ expresados en macrófagos del bazo e hígado, principalmente. Un aumento compensatorio en la producción de plaquetas ocurre en la mayoría de los pacientes. En otros, su producción es detenida ya sea por destrucción intramedular de megacariocitos o por inhibición de la megacariopoyesis^{13,14}

El nivel de trombocitopenia no está aumentado. Desafortunadamente el estudio de los anticuerpos es difícil, no disponible de rutina y su negatividad no excluye el diagnóstico¹⁵.

Los mecanismos celulares inmunes juegan un rol principal en el PTI. Es posible que en algunos casos los linfocitos T citotóxicos participen en la destrucción plaquetaria. El gatillo, probablemente una infección viral o una toxina, lleva a la producción de complejos inmunes/anticuerpos que atacan a las plaquetas. Las plaquetas cubiertas de anticuerpos se unen a la célula presentadora de antígeno a través de receptores de baja afinidad, son internalizadas y degradadas. La célula presentadora de antígeno activada, expresa nuevos péptidos en la superficie celular y con ayuda coestimuladora facilita la proliferación de antígenos plaquetarios específicos (CD 4 positivos, clones de células T). Estos clones de células T dirigen la producción de anticuerpos por clones de células B antígeno-plaquetario específicas. Como parte del proceso de destrucción de plaquetas en el PTI, son expuestos epítopes crípticos

¹² Kühne T, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the intercontinental childhood ITP study group *J Pediatr.*, 143 (2003), pp. 605-608

¹³ Provan D, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia *Blood.*, 115 (2010), pp. 168-186

¹⁴ Rodeghiero F, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group *Blood.*, 113 (2009), pp. 2386-2393

¹⁵ Idem

de los antígenos plaquetarios, llevando a la producción de clones secundarios de células T, con la estimulación de nuevos clones de células B y la ampliación de la respuesta inmunológica¹⁶. Además de la estimulación antigénica, los linfocitos T helper producen una variedad de citoquinas que modulan la respuesta inmune. Se han descrito 2 principales perfiles de citoquinas de linfocitos T helper: Th1 y Th2.

Las células Th1 producen IL2, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y TNF α , y están involucrados en la respuesta inmune mediada por células, reacciones de hipersensibilidad retardada y la producción de anticuerpos IgG que fijan complemento. Las células Th2 producen IL4, IL5, IL10, IL13 y están involucradas en las respuestas inmunes supresoras y las reacciones anafilácticas. Se ha descrito que en el PTI existe un aumento de la actividad Th1 y disminución de la actividad Th2. La estimulación de linfocitos T helper por los antígenos plaquetarios, puede resultar ya sea en una producción de anticuerpos antiplaquetarios o en la generación de linfocitos T citotóxicos, manifestándose como destrucción plaquetaria o inhibición de su producción¹⁷.

Si bien el aumento de la destrucción plaquetaria juega un rol principal en la patogénesis del PTI, actualmente se reconoce que la disminución de la producción plaquetaria es también importante en muchos casos. Existe evidencia que los autoanticuerpos plaquetarios inhiben la producción de plaquetas. Además, los niveles de trombocitopenia circulantes están normales o levemente aumentados. Con lo anteriormente expuesto, podemos decir que existe fuerte evidencia que la trombocitopenia del PTI crónico es debida a una destrucción plaquetaria o a una supresión en su producción. La importancia relativa de estos 2 mecanismos varía de un paciente a otro¹⁸.

DIAGNOSTICO

En el recuento completo de células sanguíneas, la trombocitopenia aislada es el sello distintivo de la PTI. La anemia y / o la neutropenia pueden indicar otras enfermedades¹⁹.

¹⁶ Idem

¹⁷ Medeiros D, Buchaman GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: Immediate response to therapy and long-term outcome J Pediatr., 133 (1998), pp. 334-339

¹⁸ Rodeghiero F, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group Blood., 113 (2009), pp. 2386-2393

¹⁹ Idem

El diagnóstico de PTI se realiza fundamentalmente por exclusión y deben descartarse otras causas de plaquetopenia.

Si la plaquetopenia se acompaña de otras citopenias deberá realizarse una punción aspirativa de médula ósea (PAMO) y/o biopsia de médula ósea (BMO) de inicio.

En caso de que el paciente presentara una plaquetopenia aislada, lo primero será realizar un examen del frotis por punción digital a fin de descartar una pseudotrombocitopenia²⁰

El diagnóstico de PTI se establece por exclusión sistemática de otras causas de trombocitopenia. La aproximación inicial se basa en la historia clínica, la exploración física, el hemograma y el examen de la extensión de sangre periférica. Se deben evaluar las características de la hemorragia, si es cutánea o mucosa, su gravedad, extensión y tiempo de evolución. Deben identificarse condiciones concomitantes que aumenten el riesgo hemorrágico. Todo ello permitirá una mejor valoración para un tratamiento más seguro y efectivo.²¹

Los hallazgos en frotis de sangre periférica son los siguientes²²:

- La morfología de los glóbulos rojos y los leucocitos es normal
- La morfología de las plaquetas es típicamente normal, con cantidades variables de plaquetas grandes
- Si la mayoría de las plaquetas son grandes, se aproximan al diámetro de los glóbulos rojos, o si carecen de gránulos o tienen un color anormal, consideren un trastorno hereditario de las plaquetas

Muchos niños con PTI aguda tienen un mayor número de linfocitos normales o atípicos en el frotis periférico, lo que refleja una enfermedad viral reciente²³.

El valor de la evaluación de la médula ósea para un diagnóstico de PTI no está resuelto. La biopsia muestra un número de megacariocitos normal/aumentado en ausencia de otras anomalías significativas. En niños, no se requiere examen de médula ósea, excepto en pacientes con hallazgos hematológicos atípicos, como células inmaduras en el frotis periférico o neutropenia persistente²⁴.

²⁰ Donato, H, Fassi D, Rapetti MC. Consenso sobre Trombocitopenia inmune. Sociedad Argentina de Hematología.

²¹ Sanz MA, Vicente V. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Sociedad Española de Hematología

²² Provan D, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia Blood., 115 (2010), pp. 168-186

²³ Idem

²⁴ Provan D, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia Blood., 115 (2010), pp. 168-186

La falta de respuesta al tratamiento estándar después de 6 meses es una indicación para la aspiración de médula ósea²⁵.

El estudio de los pacientes con PTI de reciente diagnóstico comprende una anamnesis detallada, con énfasis en uso de fármacos (ácido acetilsalicílico, AINES), examen físico detallado; hemograma con recuento plaquetario, con frotis y recuento de reticulocitos; Test coombs directo, grupo y Rh. El mielograma no se realiza de rutina, excepto en si hay historia de decaimiento, baja de peso, dolor óseo, fiebre, artralgia; si al examen físico hay palidez, adenopatías y/o visceromegalia, y si hay asociación con otras citopenias²⁶.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser iniciado frente a la presencia de síntomas de sangramiento y no en base al recuento plaquetario. La conducta expectante es el tratamiento de elección en pacientes asintomáticos, ya que el recuento plaquetario no necesariamente se correlaciona con el riesgo de sangrar. Es muy importante la buena relación médico paciente para calmar la angustia de los padres. El objetivo del tratamiento es lograr un recuento plaquetario hemostáticamente seguro, más que una corrección del recuento plaquetario. Se debe hospitalizar aquellos pacientes que al diagnóstico tenga menos de 20 000 plaquetas y/o presencia de sangramiento, hasta que sea evaluado por hematólogo o pediatra dedicado a la hematología, paciente con sangrado incoercible y paciente que estén cursando alguna emergencia, urgencia o evento traumático^{27,28}.

La PTI no tiene cura, y las recaídas pueden ocurrir años después del manejo médico o quirúrgico aparentemente exitoso²⁹

²⁵ Rodeghiero F, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group *Blood.*, 113 (2009), pp. 2386-2393

²⁶ Kühne T, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: An observational study *Lancet*, 358 (2001), pp. 2122-2125

²⁷ Blanchette V, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-d, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet.*, 344 (1994), pp. 703-707

²⁸ Blanchette V, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura *J Pediatr.*, 123 (1993), pp. 989-995

²⁹ Neunert CE. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura *Blood.*, 112 (2008), pp. 4003-4008

Las recomendaciones generales contemplan en pacientes con recuento plaquetario sobre $20\ 000 \times \text{mm}^3$, sin compromiso de las otras series hematológicas, sin factores de riesgo social y asintomático, derivarlos a hematología; no administrar fármacos por vía intramuscular, no usar ácido acetilsalicílico, sus derivados, ni otros fármacos que afecten la agregación plaquetaria, restricción de actividad física hasta lograr nivel hemostático seguro, utilizar protección gástrica frente al uso de corticoides y terapia hormonal y un régimen hiposódico en caso de uso de cortico-esteroides^{30,31}.

a) Terapia corticoesteroidal

Es el pilar del tratamiento. Un 70-80% de los pacientes responden con ascenso en su recuento plaquetario. Además, reduce el sangrado por acción directa sobre el vaso sanguíneo.

Prednisona

La prednisona es la droga más utilizada. Dosis recomendada: 0,5 a 2 mg/kg/d por 2 a 4 semanas, o 4 mg/kg/d por 3 a 4 días (máximo 60 mg). Para evitar complicaciones relacionadas con el uso de corticoides, la prednisona debe ser disminuida y suspendida después de 4 semanas de tratamiento, descartando insuficiencia suprarrenal³².

Los corticosteroides son el tratamiento inicial estándar. Además, también pueden reducir el sangrado, independientemente del aumento del recuento de plaquetas por medio de un efecto directo sobre los vasos sanguíneos. Lamentablemente, sus efectos adversos se hacen evidentes rápidamente y crean complicaciones significativas. Con el tiempo, los efectos perjudiciales de los corticosteroides a menudo superan sus beneficios³³.

La prednisona es la terapia inicial estándar de primera línea para los pacientes con PTI. Y generalmente se administra entre 0,5 y 2 mg / kg / día hasta que el recuento de plaquetas aumenta ($\geq 30\text{-}50 \times 10^9 / \text{l}$), lo que puede requerir de varios días a

³⁰ Medeiros D, Buchaman GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: Immediate response to therapy and long-term outcome J Pediatr., 133 (1998), pp. 334-339

³¹ Blanchette V, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura J Pediatr., 123 (1993), pp.

³² Carcao MD, Zipursky A, et al. Short-Course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP) Acta Paediatr Suppl., 424 (1998), pp. 71-74

³³ Carcao MD, Zipursky A, et al. Short-Course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP) Acta Paediatr Suppl., 424 (1998), pp. 71-74

varias semanas. Aunque el tratamiento es eficaz, los pacientes corren el riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con los corticosteroides que varían con la dosis y la duración. Para evitar las complicaciones relacionadas con los corticosteroides, la prednisona debe reducirse rápidamente y, por lo general, debe suspenderse en los respondedores, y especialmente en los que no responden después de 4 semanas³⁴.

Metilprednisolona.

La administración parenteral de dosis altas se ha utilizado en diversos regímenes para tratar a los pacientes que fracasan en los tratamientos de primera línea con tasas de respuesta del 80%. Debido a las respuestas a corto plazo a la metilprednisolona, puede ser necesario un tratamiento de mantenimiento con corticosteroides orales.³⁵

La dosis inicial más habitual es 1 mg/kg/día. Es de gran importancia limitar la duración del tratamiento con el fin de reducir los efectos secundarios; en este sentido, es recomendable realizar una evaluación de la respuesta a las 2 semanas e iniciar el descenso de la dosis de glucocorticoides hasta su supresión en un plazo de 4-6 semanas. Algunos pacientes pueden requerir una prolongación del tratamiento con prednisona para mantener la cifra de plaquetas adecuada, pero en estos casos es recomendable valorar una segunda línea de tratamiento, ya que dosis de prednisona superiores a 5-10 mg/día de forma mantenida se asocian a un alto riesgo de efectos secundarios graves.³⁶

Dexametasona.

Aunque se ha abandonado en el tratamiento de pacientes con PTI refractaria crónica, resultados recientes de 2 grandes estudios de primera línea con dexametasona sugieren una tasa de respuesta inicial alta y una tasa de respuesta sostenida sustancial. La administración de 40 mg/día de dexametasona durante 4 días (equivalente a ~ 400 mg de prednisona por día) produjo una respuesta sostenida en el 50% de los adultos recién diagnosticados con PTI. En otro estudio, 4 ciclos de dexametasona (40 mg / día durante 4 días) administrados cada 14 días produjeron una tasa de respuesta del 86%, y el 74% tuvieron respuestas que duraron una mediana de 8 meses.⁴¹ Se necesitan ECA para evaluar definitivamente estos resultados alentadores y para distinguir si la dexametasona de pulso es el

³⁴ Idem

³⁵ Blanchette V, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura *J Pediatr.*, 123 (1993), pp.

³⁶ Sanz MA, Vicente V. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Sociedad Española de Hematología

enfoque de corticosteroides preferido con respecto a la respuesta, la duración de la respuesta y la toxicidad³⁷.

b) Inmunoglobulina humana

Con esta se logra respuesta en más de un 80% de los pacientes, siendo más rápido que el corticoide. El 50% de los pacientes alcanza recuentos plaquetarios normales. Las dosis utilizadas son de 0,8 a 1 gr/kg/d EV, repitiendo la dosis a las 24 horas en ausencia de respuesta³⁸.

Se han realizado numerosos ensayos controlados con altas dosis de IgIV desde su uso inicial hace aproximadamente 20 años y han mostrado tasas de respuesta iniciales comparables a las de los corticosteroides, pero con un tiempo más corto hasta la respuesta³⁹.

Aunque la IgIV se asocia con una mayor toxicidad, especialmente dolores de cabeza y la necesidad de una infusión prolongada (durante al menos varias horas), los receptores de IgIV tienen mayor probabilidad de aumentar las plaquetas en 24 horas con una dosis de 1 g / kg (1- 2 infusiones durante 2 días) en comparación con el régimen de tratamiento histórico (0,4 g / kg / d durante 5 días). Las toxicidades graves pero graves incluyen la insuficiencia renal y la trombosis⁴⁰.

En general se utilizan en combinación con los glucocorticoides en primera línea terapéutica en pacientes con hemorragia activa grave en los que se requiere una respuesta rápida. En caso de que el tratamiento con glucocorticoides esté absolutamente contraindicado (psicosis o diabetes no controlada con el tratamiento adecuado), se puede recurrir a las IgIV en primera línea y valorar posteriormente alguna de las opciones de tratamiento de segunda línea. La dosis recomendada es de 1 g/kg/día durante 2 días (se pueden establecer otras pautas repartiendo 2 g/kg entre 2 y 4 días a fin de mejorar la tolerancia).⁴¹

³⁷ Vizcaíno G, Diez-Ewald M, Vizcaíno-Carruyo J. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune crónica: Buscando algo mejor. Invest. clín [Internet]. 2009.

³⁸ Tarantino MD, et al. Single dose of anti-d immune globulin at 75 microg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in Children J Pediatr., 148 (2006), pp. 489-494

³⁹ Blanchette V, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-d, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. Lancet., 344 (1994), pp. 703-707

⁴⁰ Blanchette V, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura J Pediatr., 123 (1993), pp. 989-995

⁴¹ Sanz MA, Vicente V. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Sociedad Española de Hematología

El objetivo principal para el tratamiento de la PTI es proporcionar un recuento plaquetario seguro (p. Ej., Uno que evite la hemorragia mayor) en lugar de corregir el recuento a niveles normales. El tratamiento debe tener en cuenta la gravedad de la enfermedad y la edad del paciente, porque el riesgo de hemorragia y la tasa de mortalidad hemorrágica aumentan con la edad, aunque estos sean más bajos en los niños⁴².

Debido a la toxicidad real y potencial de los tratamientos se debe evitar el tratamiento innecesario de pacientes asintomáticos con grados más leves de trombocitopenia. Las pautas actuales sugieren que el tratamiento debe iniciarse en presencia de síntomas hemorrágicos. Las decisiones de tratamiento basadas en el umbral de recuento de plaquetas siguen siendo controvertidas. Aunque la mayoría de las guías sugieren que se debe considerar el tratamiento con conteos menores a $30 \times 10^9 / L$ ⁴³.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA⁴⁴.

En los pacientes que recaen o no responden adecuadamente a la primera línea de tratamiento se deberá iniciar una segunda línea de tratamiento de acuerdo a las características de cada paciente. El objetivo de la misma es conseguir reducir la toxicidad de tratamientos inmunosupresores a largo plazo.

A la esplenectomía se le considera el tratamiento con mayor tasa de remisiones completas duraderas. Sin embargo, algunos pacientes no la aceptan o es una intervención de alto riesgo. La esplenectomía está indicada como tratamiento de segunda línea en sujetos con PTI persistente o crónica grave en los que no esté contraindicado realizar esta intervención quirúrgica. No se recomienda su realización antes de que transcurran 6 meses desde el diagnóstico, dada la posibilidad de mejorías o remisiones espontáneas en una pequeña proporción de pacientes.

No existen factores predictivos de la respuesta a la esplenectomía claramente definidos. Parece que los sujetos más jóvenes presentan mayores tasas de respuesta, pero sin una edad de corte establecida. En lo referente al valor predictivo de los estudios de cinética plaquetaria, los resultados también son variables y

⁴² Neunert CE. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura *Blood.*, 112 (2008), pp. 4003-4008

⁴³ Blanchette V, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura *J Pediatr.*, 123 (1993), pp. 989-995

⁴⁴ Sanz MA, Vicente V. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Sociedad Española de Hematología

controvertidos. Aproximadamente el 80% de los pacientes responden a la esplenectomía, manteniendo una cifra de plaquetas normal a los cinco años en más del 60% de los casos.

La mayoría de las recaídas se producen en los dos primeros años tras la esplenectomía, si bien no parece haber una estabilización definitiva.

No se han definido contraindicaciones específicas de la esplenectomía para pacientes con PTI, aunque la tasa de morbilidad de la esplenectomía aumenta en relación con factores como la obesidad, la edad avanzada y la pluripatología crónica.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El panel reconoció que la definición de una respuesta al tratamiento idealmente debería reflejar criterios de valoración clínicamente importantes, incluidos el sangrado y la calidad de vida, en lugar de depender exclusivamente de puntos finales sustitutos (recuento de plaquetas) con umbrales arbitrarios. Sin embargo, el recuento de plaquetas es una medida útil de respuesta que es objetiva, clínicamente relevante y fácil de comparar⁴⁵.

Criterios propuestos para evaluar la respuesta a los tratamientos de PTI⁴⁶:

- La "respuesta completa" se define como cualquier conteo de plaquetas de al menos $100 \times 10^9 / L$.
- La "respuesta" se define como cualquier recuento de plaquetas entre 30 y $100 \times 10^9 / L$ y al menos el doble del recuento de referencia.
- "Sin respuesta" se define como cualquier recuento de plaquetas inferior a $30 \times 10^9 / L$ o inferior al doble del recuento inicial.
- La definición de respuesta requiere una resolución concurrente de los síntomas de sangrado.
- La dependencia de corticosteroides se define como la necesidad continua de administración continua de corticosteroides o ciclos frecuentes de corticosteroides para mantener un recuento de plaquetas de $30 \times 10^9 / L$ o superior y / o evitar el sangrado. Los pacientes con corticosteroides u otros dependientes del tratamiento deben considerarse no respondedores.

⁴⁵ Rodeghiero F, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group Blood., 113 (2009), pp. 2386-2393

⁴⁶ Idem

DISEÑO METODOLOGICO

- **Tipo de Estudio:**

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes que consultaron en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, en la consulta externa de Hematología, con diagnóstico de PTI.

- **Periodo de investigación:**

El periodo considerado para el estudio fue del 1 enero de 2012 al 31 de diciembre de 2017. Se realizó la investigación entre febrero de 2018 a enero 2021.

- **Universo:**

972 pacientes que fueron atendidos por la especialidad de Hematología en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en los años 2012 a 2017 según registro en el Sistema De Morbi Mortalidad en la Web (SIMMOW) del Ministerio de Salud.

- **Muestra y diseño muestral:**

Se utilizó una muestra no probabilística de 200 pacientes a conveniencia del investigador. Estos correspondieron a 200 expedientes obtenidos del listado del SIMMOW, con 33 expedientes para los años 2012 a 2016 y 35 al 2017.

- **Variables:**

Independientes:

Uso de Metilprednisona

Uso de Inmunoglobulina humana

Dependientes:

Tiempo en alcanzar remisión
Criterios de Uso clínicos y de laboratorio
Recaídas

○ **Criterios de inclusión**

Pacientes con diagnóstico de PTI
Uso de Metilprednisona o Inmunoglobulina
Datos en expediente hasta remisión del cuadro

○ **Criterios de exclusión:**

Pacientes con diagnóstico de PTI, que han perdido controles
Pacientes que debutan con diagnóstico de PTI pero evolucionan a otra patología

○ **Fuentes de información:**

Fuente secundaria: La información se obtendrá directamente de los expedientes de los pacientes.

Fuente secundaria: Registros del SIMMOW

○ **Técnicas de obtención de información:**

Para obtener la información, se desarrolló una ficha de recolección de datos en la cual se consignó la información de cada expediente revisado. Se anexa instrumento de recolección de datos. Se coordinó con el Departamento de Estadística y Documentos Médicos (ESDOMED) del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, para la revisión ordenada de cuadros.

- **Herramientas de obtención de información:**

Ficha de recolección de datos. Se Anexa en la sección respectiva.

- **Procesamiento de la información:**

Se realizó el análisis de datos utilizando el programa informático Microsoft Excel® 360 y el software Epi Info 7.1

Se utilizaron indicadores en porcentajes, frecuencias, medianas y medias (según el tipo de variable) para el análisis de la información. Se calculó la relación estadísticas de los datos mediante pruebas de ANOVA, prueba de Bartlett y/o Kruskal-Wallis según el tipo de variable analizado. Se tomó como estadísticamente significativo obtener un valor de $p < 0.05$. Se presentan resultados en gráficas y/o tablas de datos, para hacer más comprensible la información recolectada.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

1. DEMOGRAFÍA

a. SEXO

Respecto a la distribución por sexo de los expedientes revisados, se obtuvo un predominio en el sexo femenino (54.5%) sobre el masculino. Se encontró una razón femenino-masculino de 1.19:1

Sexo	n	%
Masculino	91	45.5%
Femenino	109	54.5%
TOTAL	200	100%

FUENTE: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y BASE DE DATOS

b. EDAD

La edad se registró en años, obteniendo una mediana de 5 años, con un rango entre 0.16 años a 11 años.

Total de pacientes	Medias	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo
200	5.5645	2.6077	0.16	5	11

FUENTE: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y BASE DE DATOS

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

a. CONTEO PLAQUETARIO AL DIAGNÓSTICO

Al agrupar a los pacientes por rango en su conteo de plaquetas al momento del diagnóstico, la mayoría de pacientes (55%) se encontró en el grupo que tenía entre 10,000 a 50,000 plaquetas/mm³ (moderado según la literatura).

TABLA 3: CONTEO DE PLAQUETAS AL DIAGNÓSTICO		
Conteo de plaquetas (cel/mm ³)	n	%
SEVERA: <10,000	64	32%
MODERADA: 10,000-50,000	110	55%
LEVE: >50.000-150,00	26	13%
TOTAL	200	100%

FUENTE: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y BASE DE DATOS

b. TIPO DE HEMORRAGÍA POR GRAVEDAD

Los pacientes en su mayoría (66%) debutaron con una hemorragia leve. Ningún paciente presentó un cuadro de hemorragia clasificado como severa. Más de la cuarta parte de la muestra, no tuvo manifestaciones hemorrágicas al momento del diagnóstico.

TABLA 4: GRAVEDAD DE LA HEMORRAGIA		
Tipo de hemorragia	n	%
Leve	132	66.33%
Moderada	12	5.53%
Severa	0	0
Sin Hemorragia	56	28.14%
Total	200	100.00%

FUENTE: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y BASE DE DATOS

3. TRATAMIENTO

a. TIPO DE TRATAMIENTO

El uso de esteroides como tratamiento fue más frecuente (51.5%). Un pequeño porcentaje (8%), requirió el uso de ambos tratamientos.

TIPO DE TRATAMIENTO	n	%
Inmunoglobulina IV	80	40.00%
Esteroides	103	51.50%
Ambos	17	8.50%
Total	200	100.00%

FUENTE: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y BASE DE DATOS

b. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES

La duración media de uso de esteroides fue de 8.71 días, con una mediana de 7 días y un rango de 2 a 19 días. Se incluyen sólo los 103 pacientes que se trataron únicamente con esteroides.

	Total de pacientes	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Duración de Esteroides (días)	103	8.569	3.289	2	14

FUENTE: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y BASE DE DATOS

c. USO DE ESTEROIDES AL ALTA

El tiempo medio de uso de esteroides posterior al alta fue de 1.41 meses, con una mediana de 0.5 meses y un rango de 0 a 12 meses. Se incluyen sólo 93 pacientes que se trataron únicamente con esteroides y que remitieron, quedando excluidos los pacientes que se consideraron crónicos y los que utilizaron ambos medicamentos.

	Total de pacientes	Media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo
Duración de Esteroides al alta (meses)	93	1.41	2.47	0	0.5	12

FUENTE: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y BASE DE DATOS

d. USO DE INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

La mayoría de los pacientes (63.9%) requirió uso de 2 dosis de inmunoglobulina. Se incluyen 80 pacientes que fueron tratados únicamente con inmunoglobulina intravenosa.

TABLA 8: DOSIS UTILIZADAS DE IgIV		
N° dosis IgIV	n	%
1	34	42.5%
2	46	57.5%
3	0	0%
Total	80	100.00%

FUENTE: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y BASE DE DATOS

4. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

a. REMISIÓN

La mitad de los pacientes tuvo una remisión completa después del tratamiento inicial. El 15% se determinó como sin remisión. Como se describió en el marco teórico se entiende remisión como aquellos que no alcanzan recuento plaquetario $<150.000 \text{ mm}^3$ al finalizar tratamiento, requiere otra dosis de tratamiento, o presenta recaída.

TABLA 9: TIPO DE REMISIÓN DESPUÉS DEL TRATAMIENTO		
Tipo de Remisión	Frecuencia	Porcentaje
Parcial	69	34.50%
Completa	101	50.50%
Sin remisión	30	15.00%
Total	200	100.00%

FUENTE: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y BASE DE DATOS

b. TIEMPO PARA ALCANZAR LA REMISIÓN

La mayoría de los pacientes (47%), requirió 5 días de tratamiento para alcanzar remisión. Como se describió en el marco teórico se entiende remisión como aquellos que no alcanzan recuento plaquetario $<150.000 \text{ mm}^3$ al finalizar tratamiento, requiere otra dosis de tratamiento, o presenta recaída.

TABLA 10: TIEMPO PARA ALCANZAR LA REMISIÓN		
Días para remisión	Frecuencia	Porcentaje
<1 día	0	0%
2-3 días	30	15.00%
4-5 días	47	23.50%
>5 días	93	46.50%
Sin remisión	30	14.50%
Total	200	100.00%

FUENTE: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y BASE DE DATOS

c. COMPARACIÓN DE REMISIÓN ENTRE PACIENTES TRATADOS CON ESTEROIDES Y TRATADOS CON IGIV

Al comparar ambos esquemas de tratamiento, se obtuvo que los pacientes tratados con inmunoglobulina tuvieron una remisión completa en un 61.8% vs 45.1% de los tratados con esteroides. Los pacientes tratados con esteroide requirieron en su mayoría (75%) más de 5 días para alcanzar la remisión. Se evidencia que los tratos con IGIV alcanzan remisión completa en menor tiempo (<5 días) comparados con los pacientes tratados con esteroides.

TABLA 11: COMPARACIÓN REMISIÓN ESTEROIDES vs IGIV		
	TRATADOS CON ESTEROIDES	TRATADOS CON IGIV
Tipo de remisión		
Parcial	51.61% (48)	22.68% (22)
Completa	45.16% (42)	61.86% (60)
Sin remisión	3.23% (3)	15.46% (15)
Días para remisión en tratados con esteroides	TRATADOS CON ESTEROIDES	TRATADOS CON IGIV
<1 día	0% (0)	0%
2-3 días	8% (11)	19.59% (19)
4-5días	13.98% (13)	36.08% (35)
>5 días	72.04% (66)	28.87% (28)
Sin remisión	2.15% (3)	15.46% (15)

FUENTE: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y BASE DE DATOS

d. RECAIDAS

Los pacientes tratados únicamente con esteroides presentaron ligeramente mayor recaída que los tratados con IGIV (13.6% vs 11.25%). Pacientes tratados únicamente con IGIV no reportaron recaídas, sin embargo, los pacientes que necesitaron ser tratados con ambos esquemas evolucionaron a crónicos en su mayoría (88%).

TABLA 12: COMPARACIÓN RECAIDAS ESTEROIDES vs IGIV vs AMBOS			
RECAIDA	TRATADOS CON ESTEROIDES	TRATADOS CON IGIV	TRATADOS CON AMBOS
Si	13.59% (14)	11.25% (9)	0% (0)
No	74.76% (77)	88.75% (71)	11.76% (15)
Crónicos	11.65% (12)	0% (0)	88.24% (17)

FUENTE: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y BASE DE DATOS

5. CRUCE DE VARIABLES Y RELACIÓN ESTADÍSTICA

a. EDAD Y TIPO DE TRATAMIENTO

Hay relación estadísticamente significativa al relacionar la edad con el tipo de tratamiento. Pacientes con edad media de 5 años fueron tratados con IGIV, mientras que pacientes con una edad media de 7.2 años fueron tratados con ambos esquemas. Al realizar análisis con ANOVA en Epi Info, se obtuvo un valor $p=0.0075$. Esto significa que los pacientes menores de 5 años, estadísticamente, tienen mayor probabilidad de recibir tratamiento con IGIV.

TABLA 13: TIPO DE TRATAMIENTO Y RELACIÓN CON LA EDAD				
TIPO DE TRATAMIENTO vs. EDAD	N° pacientes	Edad media (años)	Min	Max
IGIV	80	5.0988	0.16	10
Esteroides	103	5.6505	1	11
Ambos	17	7.2353	1	11
Variation	SS	MS		
Between	65.5718	32.7859		
Within	1287.6588	6.5363		
Total	1353.2306			
P Value	0.0075			

FUENTE: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y BASE DE DATOS

b. RELACION ENTRE DURACIÓN DEL USO DE ESTEROIDES Y TIPO DE REMISIÓN

Los pacientes sin remisión presentaron mayor duración del uso de esteroides, siendo estadísticamente significativo por prueba de Kruskal-Wallis, $p=0.0025$. Esta relación se explica porque en el manejo de los pacientes sin remisión, el tratamiento habitual consiste en uso crónico de esteroides, esperando tener una remisión en mayor tiempo.

TABLA 14: DURACIÓN DE ESTEROIDES VS TIPO DE REMISIÓN				
Duración de Esteroides (días) vs Remisión	N° Pacientes	Duración Media de esteroides (días)	Min	Max
Parcial	47	7.6596	2	18
Completa	41	7.2683	2	19
Sin Remisión	15	11.2	5	17
ANOVA				
Variation	SS	df	MS	F statistic
Between	180.9592	2	90.4796	7.7135
Within	1173.002	100	11.73	
Total	1353.9612	102		
P Value	0.0008			
Prueba de Bartlett para la desigualdad de las varianzas poblacionales				
Chi Square	10.5834			
Degrees of freedom	2			
P Value	0.005			
Un valor p pequeño (por ejemplo, menos de 0,05) sugiere que las varianzas no son homogéneas y que el ANOVA puede no ser apropiado.				
Prueba de dos muestras de Mann-Whitney / Wilcoxon (prueba de Kruskal-Wallis para dos grupos)				
Kruskal-Wallis H	11.9561			
Degrees of freedom	2			
P Value	0.0025			

FUENTE: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y BASE DE DATOS

c. RELACION ENTRE NÚMERO DE DOSIS DE IGIV Y EL TIPO DE REMISIÓN

La relación entre el número de dosis de inmunoglobulina y el tipo de remisión no presentó relación estadística al aplicar la prueba ANOVA, con una $p = 0.8133$. Se evidencia que tanto los pacientes con remisión parcial como los de remisión completa tuvieron un número de dosis medias similar.

TABLA 15: RELACION ENTRE NÚMERO DE DOSIS DE IGIV Y EL TIPO DE REMISIÓN				
N° dosis IgIV vs Tipo de Remisión	N° de pacientes	Medias (dosis)	Min (dosis)	Max (dosis)
Parcial	21	1.6667	1	2
Completa	59	1.6949	1	2
ANOVA				
Variation	SS	df	MS	F statistic
Between	0.0124	1	0.0124	0.0561
Within	17.1751	78	0.2202	
Total	17.1875	79		
P Value	0.8133			

FUENTE: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y BASE DE DATOS

No es posible realizar análisis con ANOVA, prueba de Bartlett y/o Kruskal-Wallis para el resto de las variables, puesto que son válidas para variables continuas; mientras el resto de las variables se expresan como nominales.

6. PACIENTES QUE EVOLUCIONARON A CRÓNICOS

TABLA 16: característica de pacientes considerados crónicos		
Sexo		
	Femenino, %(n)	59.27 (16)
	Masculino, %(n)	40.74(11)
Edad		
	mediana, años (rango)	7 (1-11)
Recuento plaquetario al ingreso		
	Severa: <10,000 cel/mm ³ , %(n)	44.44 (12)
	Moderada: 10,000-50,000 cel/mm ³ , %(n)	44.44 (12)
	Leve: >50.000 <150,000 cel/mm ³ %(n)	11.11 (3)
Gravedad Hemorragia al diagnóstico		
	Leve, %(n)	70.37 (19)
	Moderada, %(n)	11.11 (3)
	Sin Hemorragia, %(n)	18.52 (5)
Tipo de Tratamiento		
	Esteroides, n (%)	44.44 (12)
	Ambos, n(%)	55.56 (15)
Duración de Esteroides		
	media, meses (rango)	12 (8-17)
N° Dosis de Inmunoglobulina		
	1 dosis, %(n)	53.3 (8)
	2 dosis, %(n)	40 (6)
	3 dosis, %(n)	6.6 (1)

FUENTE: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y BASE DE DATOS

La tabla 16 muestra los hallazgos en pacientes que evolucionaron a crónicos. El sexo predominante fue femenino (razón 1.47:1), ligeramente mayor que los hallazgos generales descritos en la tabla 1. La edad media de estos pacientes fue de 7 años, una edad mayor a los encontrados a los hallazgos generales de la tabla 2 (5 años). A diferencia de la población general (32%), los pacientes crónicos presentaron un conteo plaquetario severamente (44%). La gravedad de la hemorragia conserva una proporción similar respecto a la población total valorada en la tabla 4. Es importante, que los pacientes que evolucionan a crónicos no recibieron tratamiento únicamente con IGIV, sino fueron tratados únicamente con esteroides o con una combinación de esteroides e IGIV. Como se discutió anteriormente, los pacientes crónicos tienen una duración de uso de esteroide mayor, puesto que el manejo a largo plazo es con estos medicamentos. El número de dosis de IGIV utilizado fue de 1 dosis en más de la mitad de los casos, y en muy baja proporción se llegaron a utilizar hasta 3 dosis de IGIV.

DISCUSION.

En este estudio, se encontró una edad media de 5 años al momento de diagnóstico, y aunque la diferencia entre sexos, muestra mayor proporción en el sexo femenino (razón 1:1.19), la diferencia no es significativa. Esto se correlaciona con hallazgos descritos previamente en la literatura⁴⁷.

Al ingreso, el conteo plaquetario para la mayoría de los pacientes se encontraba entre las 10,000 y 50,000 plaquetas/mm³. Esto, se corresponde con el hecho que la mayoría de los pacientes presentaba una manifestación hemorrágica leve e incluso ausente en su mayoría (casi 95%). Hallazgos similares, con mayor incidencia de manifestaciones hemorrágicas leves (por ejemplo petequias y hematomas) están descritos en una revisión de la literatura por Kohli et al⁴⁸. Es interesante que a pesar de una muestra de 200 pacientes en el presente trabajo, no se encontraron casos de hemorragia severa que ponga en peligro la vida.

Respecto al tipo de tratamiento utilizado, se encontró que el uso de esteroides fue la elección más frecuente. Encontramos en el grupo que utilizó esteroides más del 90% logró remisión (ya se parcial o completa); este dato es similar al reportado por Onisai et al quienes describen respuesta al tratamientos con esteroides al menos en un 80% de pacientes⁴⁹. Al relacionar con la edad, los pacientes de menor edad (media de años) usaron más frecuentemente IGIV, mientras que los mayores (media 8 años) tendieron a requerir el uso de ambos medicamentos, lo anterior con una relación estadísticamente significativo ($p=0.0075$). Onisai et al⁵⁰ reportan que la IGIV puede lograr aumento de plaquetas tan pronto como una semana y tan largo como 2 semanas, después de una o dos dosis, así como el uso combinado de la terapia para lograr aumento del recuento plaquetario en menor tiempo en paciente con trombocitopenia severa.

El hecho que los pacientes de mayor edad requieran tratamientos combinados podría estar relacionado con que este grupo de edad, presente mayor riesgo de evolucionar a una condición crónica como está descrito en la literatura por Kohli et al⁵¹.

Entre los pacientes que usaron inmunoglobulina, la mayoría requirió al menos dos dosis (hasta 65%), para alcanzar remisión; el número de dosis de IGIV no tiene

⁴⁷ Blanchette V, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura J Pediatr., 123 (1993), pp. 989-995

⁴⁸ Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. Hamostaseologie. 2019;39(3):238-249.

⁴⁹ Onisai M, Vlădăreanu AM, Spînu A, Găman M, Bumbea H. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) - new era for an old disease. Rom J Intern Med. 2019;57(4):273-283.

⁵⁰ Idem

⁵¹ Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. Hamostaseologie. 2019;39(3):238-249.

relación estadísticamente significativa con el tipo de remisión ($p=0.81$). Ningún paciente que haya utilizado sólo IGIV como tratamiento, se consideró cómo crónico. Lo anterior debido a que, si no se logró remisión con IGIV, se inició manejo con esteroide, siendo clasificados en el grupo de “Ambos”; sin embargo, para esta categoría, no se registró cual fue el primer tratamiento empleado, por lo que no fue posible realizar un mayor análisis.

El tiempo requerido para alcanzar la remisión, independientemente haya sido parcial o completa, fue de al menos 5 días. Los pacientes que usaron sólo esteroides requirieron más tiempo para alcanzar remisión que los tratados únicamente con IGIV. Los pacientes con recaída fueron ligeramente mayores en el grupo tratado únicamente con esteroides que en el grupo tratado solo con IGIV (13.6% vs 11.2%). Un estudio prospectivo y randomizado, Blanchette y cols⁵², tomando como meta un conteo plaquetario mayor a 50,000 cel/mm³, encontraron que los pacientes con IGIV respondieron más rápidamente que los tratados con prednisona oral (mediana de 2 días vs 4 días), con relación estadísticamente significativa ($p<0.001$).

Los pacientes que no lograron remisión con un tratamiento inicial con esteroides tuvieron más días de uso de esteroides durante el ingreso (mediana de 11 días vs 6 días con remisión completa), con un valor $p=0.0025$, siendo estadísticamente significativo. Sin embargo, lo anterior puede deberse a que, al no tener una remisión, se prolonga el tratamiento esperando un cambio en el conteo plaquetario. Los pacientes que evolucionaron a crónicos no presentaron una diferencia en sexo respecto al resto: predomina femenino a razón 1.47:1 (vs 1.19:1); aunque su edad fue mayor (media de 7 años vs 5 años). En el grupo de pacientes crónicos, se presentó en con más frecuencia un recuento plaquetario de <10,000 plaquetas/mm³, aunque sin cambios en la severidad de la hemorragia. En este grupo, hasta el 55% de pacientes requirió tratamiento con ambos medicamentos, aunque en su mayoría, sólo se utilizó una dosis de IGIV. Los pacientes crónicos tienen una media de uso de esteroides por 12 meses, este dato es importante porque el uso prolongado de esteroides se relaciona con efectos adversos de los mismo y debería de considerarse otros abordajes como la esplenectomía como esta descrito por Cooper⁵³.

La fortaleza de esta investigación radica en un tamaño de la muestra. Sin embargo, este estudio está limitado por su diseño retrospectivo, y por la falta de un análisis estadístico más riguroso, que debe ser llevado por un equipo bioestadístico. Es

⁴⁷ Blanchette V, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura J Pediatr., 123 (1993), pp. 989-995

⁵³ Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2019;381(10):945-955.

necesario diseñar un estudio prospectivo y ramdomizado partiendo de estos datos, para generar conclusiones y recomendaciones más concretas.

CONCLUSIONES

- Las características de edad y sexo de los pacientes estudiados en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, son consistentes con los datos descritos en la literatura.
- A pesar de que los valores de plaquetas al momento del diagnóstico son menores de 50,000 plaquetas/mm³ (valor considerado clínicamente seguro), no se encontraron manifestaciones hemorrágicas graves (hemorragia intracraneal); al contrario, la mayoría sólo presentó manifestaciones leves e incluso sin manifestaciones hemorrágicas.
- Existe tendencia a usar IGIV como tratamiento de elección en los pacientes de menor edad.
- No se encontró relación entre el número de dosis de IGIV usada y la remisión alcanzada por los pacientes.
- Los pacientes tratados con IGIV pueden alcanzar remisión en menor tiempo que los pacientes tratados con esteroides.
- Considerando que las complicaciones hemorrágicas graves no son frecuentes en ninguno de los dos grupos, y que en la práctica el costo de la IGIV es considerablemente mayor y no siempre está disponible, los esteroides siguen siendo una excelente opción de manejo para estos pacientes.
- Los pacientes que evolucionan a crónicos tienden a ser mayores y con menor recuento plaquetario que los pacientes que entran en remisión.

RECOMENDACIONES

- Es necesario realizar un estudio de tipo prospectivo y randomizado para poder generar recomendaciones más concretas en este tema.
- El uso de un tratamiento sobre otro debe hacerse en base a la disponibilidad real del recurso en el Hospital.
- Es necesario crear un protocolo clínico del manejo de estos pacientes por parte del equipo de hematología, y su difusión al resto de médicos que atienden a estos pacientes (pediatras y residentes), con el objetivo de tratarlos en base a la evidencia más reciente y unificando criterios.
- Es importante la educación médica continúa sobre la enfermedad a médicos en otros hospitales de la red pública, que no están familiarizados en el manejo de estos pacientes, para mejorar la detección y referencia temprana de los casos.

BIBLIOGRAFIA

1. Kühne T, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: An observational study *Lancet*, 358 (2001), pp. 2122-2125
2. Rodeghiero F, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group *Blood.*, 113 (2009), pp. 2386-2393
3. Kühne T, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the intercontinental childhood ITP study group *J Pediatr.*, 143 (2003), pp. 605-608
4. Provan D, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia *Blood.*, 115 (2010), pp. 168-186
5. Medeiros D, Buchaman GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: Immediate response to therapy and long-term outcome *J Pediatr.*, 133 (1998), pp. 334-339
6. Blanchette V, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-d, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet.*, 344 (1994), pp. 703-707
7. Blanchette V, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura *J Pediatr.*, 123 (1993), pp. 989-995
8. Neunert CE. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura *Blood.*, 112 (2008), pp. 4003-4008
9. Carcao MD, Zipursky A, et al. Short-Course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP) *Acta Paediatr Suppl.*, 424 (1998), pp. 71-74

10. Vizcaíno G, Diez-Ewald M, Vizcaíno-Carruyo J. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune crónica: Buscando algo mejor. Invest. clín [Internet]. 2009.
11. Tarantino MD, et al. Single dose of anti-d immune globulin at 75 microg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in Children J Pediatr., 148 (2006), pp. 489-494
12. Donato, H. Fassi D, Rapetti MC. Consenso sobre Trombovitopenia inmune. Sociedad Argentina de Hematología.
13. Sanz MA, Vicente V. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Sociedad Española de Hematología
14. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. Hamostaseologie. 2019;39(3):238-249. doi:10.1055/s-0039-1683416
15. Onisâi M, Vlădăreanu AM, Spînu A, Găman M, Bumbea H. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) - new era for an old disease. Rom J Intern Med. 2019;57(4):273-283. doi:10.2478/rjim-2019-0014
16. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2019;381(10):945-955. doi:10.1056/NEJMcp1810479

ANEXOS



ANEXO 1: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM
ESPECIALIDAD MÉDICA EN MEDICINA PEDIÁTRICA

OBJETIVO GENERAL: Determinar la eficacia de tratamiento con esteroide e inmunoglobulina humana en pacientes con trombocitopénica inmune primaria aguda en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo del 1 de enero de 2012 al 31 diciembre de 2017

FICHA N°: _____

1. Edad al diagnóstico: _____ Sexo: _____
2. Valor de plaquetas:
<10,000 _____ 10,000 – 50,000 _____ >50,000 _____
3. Tipo de hemorragia
Leve: _____ Moderada: _____ Severa: _____ Sin hemorragia _____
4. Tratamiento usado:
IgIV: _____ Esteroide: _____
N° Dosis IgIV _____
Duración tratamiento con Esteroide _____
5. Tipo de Remisión:
Parcial: _____ Completa: _____ Sin remisión _____ Recaída _____
6. Días para alcanzar remisión después de iniciar tratamiento:
< 1 día _____ 2-3 días _____ 4-5 días _____ >5 días _____

ANEXO 2: GLOSARIO DE SIGLAS

GLOSARIO

AMO: Aspirado de médula ósea

BMO: biopsia de médula ósea

CD (en linfocitos): cúmulo de diferenciación o cluster of differentiation,

d: día

dL: decilitro

ESDOMED: Estadística y Documentos Médicos

EV: endovenoso

FCy: receptor del tipo Fragment crystallizable

g: gramo

GM-CS: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

HNNBB: Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom

Ig: inmunoglobulina.

IgG: inmunoglobulina tipo G

IgIV: inmunoglobulina humana G intravenosa

IL: Interleucina

kg: kilogramo

L: litro

mg: miligramo

mm³: milímetro cúbico

PAMO: punción aspirativa de médula ósea

PTI: Púrpura trombocitopénica inmune (o idiopática)

SIMMOW: Sistema de MorbiMortalidad en la Web

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa

ANEXO 3: CONSIDERACIONES ÉTICAS

Consideraciones éticas:

La presente investigación se realizó de acuerdo con la reglamentación ética vigente (Declaración de Helsinki, resolución 8430 de 1993). Según el artículo 11 de la resolución por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas de la investigación en salud, se considera este estudio una investigación sin riesgo. Esta investigación no requirió consentimiento informado por parte de los pacientes, sin embargo, se mantiene el principio de confidencialidad de la información recolectada y se protegió en todo momento la privacidad del paciente, sin identificación del mismo en ninguno de los resultados o en el análisis de este trabajo; se asignó un número correlativo a cada ficha de información iniciando del número 001 en adelante hasta finalizar la revisión. Además, este protocolo de investigación fue presentado a consideración del comité de ética de investigación institucional para su aprobación. Este estudio beneficia a la población con este diagnóstico, al proporcionar información al clínico sobre que tratamiento seguir, y a la institución, generando datos sobre en qué medicamentos invertir para esta patología.

ANEXO 4: SISTEMATIZACIÓN DE LAS VARIABLES

OBJETIVO	VARIABLES	DEFINICION OPERATIVA	VALOR DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	INDICADORES
Determinar el tiempo transcurrido en alcanzar remisión completa o parcial utilizado en pacientes diagnosticados con trombocitopenia inmune primaria aguda en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo del 1 de enero de 2012 al 31 diciembre de 2017.	<p>Tiempo de respuesta al tratamiento:</p> <p>-Remisión completa</p> <p>-Remisión Parcial</p>	<p>Tiempo de remisión en días, desde el diagnóstico de PTI y el apareamiento documentado en expediente por especialista de Hematología expresada en rangos de tiempo</p> <p>Remisión completa: alcanza recuento plaquetario >150.000 plaquetas x mm3 posterior al tratamiento.</p> <p>Remisión Parcial: alcanza recuento plaquetario <150.000 mm3 al finalizar tratamiento, requiere otra dosis de tratamiento, o presenta recaída.</p>	<p>Tiempo en días:</p> <p>Menor de 1 día</p> <p>2-3 días</p> <p>4-5 días</p> <p>mayor de 5 días</p>	<p>Variables cuantitativas continuas</p>	<p>Porcentaje:</p> <p>Número de pacientes con remisión parcial /número total de pacientes x 100</p> <p>Número de pacientes con remisión completa /número total de pacientes x 100</p>
Describir los criterios de laboratorio y clínicos del uso de esteroide o inmunoglobulina humana en pacientes con trombocitopenia inmune primaria aguda en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo del 1 de enero de 2012 al 31 diciembre de 2017	<p>Criterios de laboratorio</p> <p>-Valor de plaquetas</p> <p>Criterios clínicos</p> <p>- Edad</p> <p>-Tipo de hemorragia</p>	<p>Valor de plaquetas en el hemograma expresado en rangos.</p> <p>Edad en años expresado en número absolutos</p> <p>Tipo de hemorragia por condición clínica</p> <p>Severa (con compromiso vital)</p> <p>Moderada (sin compromiso vital: epistaxis, hematemesis, melenas)</p> <p>Leve (Compromiso de piel y/o mucosa: petequias, hematomas, gingivorragia)</p>	<p>Plaquetas por mm3</p> <p><10,000 plaquetas x mm3</p> <p>10,000 – 50,000 plaquetas x mm3</p> <p>>50,000 plaquetas x mm3</p> <p>Edad en años</p> <p>Hemorragia Leve</p> <p>Hemorragia Moderada</p> <p>Hemorragia Severa</p>	<p>Variables cuantitativas continua</p> <p>Variable cuantitativa discreta</p> <p>Variable cualitativa</p>	<p>Porcentaje:</p> <p>Número de pacientes con determinado rango de plaquetas /número total de pacientes x 100</p> <p>Número de pacientes con determinada edad /número total de pacientes x 100</p> <p>Número de pacientes con determinado tipo de sangrado /número total de pacientes x 100</p>
Identificar el porcentaje de pacientes con recaída utilizando metilprednisolona e inmunoglobulina humana en pacientes con trombocitopenia inmune primaria aguda en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo del 1 de enero de 2012 al 31 diciembre de 2017	<p>Recaída:</p> <p>-Manejo con metilprednisolona</p> <p>-Manejo con inmunoglobulina</p>	<p>Recuento plaquetario <100,000 plaquetas posterior a un recuento plaquetario normal después del uso de metilprednisolona o inmunoglobulina:</p> <p><100.000 plaquetas x mm3 después de uso de tratamiento</p>	<p>Plaquetas por mm3:</p> <p><100.000 plaquetas x mm3 después de uso de tratamiento</p>	<p>Variable cuantitativa continua</p>	<p>Porcentaje:</p> <p>Número de pacientes con recaída /número total de pacientes tratado con metilprednisolona x 100</p> <p>Número de pacientes con recaída /número total de pacientes tratado con inmunoglobulina x 100</p>

ANEXO 4: CRONOGRAMA

Tiempo / Actividad	2019												2020												2021																				
	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	F	M	A	M	J	J	A	S	O	F	M	A	M	J	J	A	S	O						
Planteamiento de Problema	■																					PANDEMIA COVID-19																							
Revisión Bibliográfica			■	■	■	■																																							
Objetivos e Hipótesis				■	■	■																																							
Diseño de Protocolo					■	■	■		■	■																																			
Evaluación por UICS								■	■	■	■																																		
Evaluación por CEIC									■																																				
Segunda evaluación CEIC										■	■																																		
Correcciones protocolo											■	■	■																																
Tercera Evaluación CEIC																																					■								
Recolección de Datos																																						■	■						
Análisis de Datos																																							■	■					
Informe Final																																								■	■				

ANEXO 6: PRESUPUESTO

CONCEPTO	PRECIO
Computadora	\$450
Impresora -Tinta	\$40 \$40
Fotocopias	\$30
Impresiones	\$40
Papelería: - Papel Bond - Fólderes - bolígrafos y marcadores	\$10 \$5 \$10
Total	\$ 625