

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA

UNAN-MANAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera



Tesis para optar al título de

Especialista en Pediatría

***Utilidad del score predictivo para determinar cronicidad en pacientes diagnosticados con Púrpura Trombocitopénica Autoinmune (PTA), en el servicio de Hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el período enero 2013 a enero 2015.***

Autor:

Dra. Darling Jeanneth Barrios Murillo

Médico Residente

Tutor:

Dra. Andrónica Flores Martínez

Pediatra Hematóloga

Asesor metodológico:

Dr. Steven Cuadra

MD., Msc., LicMed., PhD.

Marzo 2016

## Dedicatoria

A mi hija, María Valentina, el sol que ilumina cada día mi vida.

## Agradecimiento

A Dios quien me ha permitido vivir para alcanzar un peldaño más de crecimiento personal,  
laboral y académico.

A mi familia que me ha brindado su apoyo y comprensión en los momentos más difíciles  
durante estos años.

A mi tutor, Dra. Andrónica Flores por su enseñanza médica, disposición y por incentivar  
a la realización de este estudio.

A los médicos docentes que me instruyeron a lo largo de la residencia en el Hospital  
Infantil Manuel de Jesús Rivera.

## Opinión del Tutor

La Trombocitopenia Inmune es una patología hematológica benigna frecuente en la infancia con una evolución satisfactoria afortunadamente en el 80-85% de los casos, el resto evoluciona a crónica lo cual representa un reto por el seguimiento, la poca respuesta a las terapias.

El estudio realizado hace 3 años por el Dr. Mejía sobre el score predictivo aparentemente mostraba unos resultados con una sensibilidad importante por lo que nos motivamos a evaluar si realmente es útil la aplicación de este score. Los resultados son un poco diferentes sin embargo considero necesario y útil su uso con modificaciones para poder dar seguimiento más estrecho a los pacientes que evolucionan a cronicidad.

Dra. Andrónica Flores  
PediatraHematóloga

## Resumen

Se realizó un estudio prospectivo con los pacientes que fueron diagnosticados con Púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA) desde Enero 2013 a Enero 2015. Se pretendió determinar la utilidad de un score predictivo para pronóstico de cronicidad. La población del estudio la conformaron todos los pacientes con diagnóstico de PTA, en total 64 pacientes, de los cuales 52 tuvieron presentación aguda y 10 evolución crónica. La tasa de cumplimiento del seguimiento fue de 97%. El score comprendió los siguientes factores con puntuación diferente: Tiempo de evolución de los síntomas menor a 14 días (5 puntos), edad menor a 10 años (3 puntos), antecedente de infección 4 semanas previas (2 puntos), Recuento plaquetario  $<10,000 \text{ xmm}^3$  (2 puntos) y género masculino (1 punto). Para análisis de la información, se describieron el estado nutricional, sexo y procedencia en frecuencias y porcentajes. Se determinó mediante prueba de chi cuadrado la asociación de cada componente del score y su frecuencia. Se clasificó a los pacientes según la puntuación del score en dos grupos:  $< 9$  puntos y  $\geq 9$  puntos; estimándose el riesgo, la sensibilidad y especificidad del punto de corte  $<9$  puntos para predecir cronicidad. A través de las curvas ROC se identificaron otros potenciales puntos de corte del score predictivo.

Los resultados encontrados: la media en los pacientes fue de 5.3 años, predominó el sexo masculino en el 54.7%, mayormente procedieron de Managua y el 84.4% era eutrófico. Sólo hubo significancia estadística para cronicidad al asociar el tiempo de evolución de los síntomas de 2 semanas o más, con valor de  $p$  0.013. No encontrándose significancia estadística en el resto de los componentes del score. El OR estimado reflejó que había 3.7 veces más probabilidad de evolución a cronicidad con una puntuación  $<9$  puntos; sin embargo este punto de corte tiene baja sensibilidad, por su bajo valor predictivo positivo: 22.8%. Otros puntos de corte  $<5$  puntos mostraron tener mayor sensibilidad y especificidad para predecir la cronicidad. Se concluyó que la utilidad del punto de corte  $< 9$  puntos en el score para predecir cronicidad, es moderada. Este punto de corte en nuestro medio cuenta con una limitada capacidad para discriminar el nivel de riesgo a cronicidad por su bajo valor predictivo positivo. El análisis de otros puntos de corte sugiere que se debe reducir el punto de corte para mejorar los niveles de sensibilidad y especificidad.

# Índice

I- Introducción.....	1
II- Antecedentes.....	2
III- Justificación.....	6
IV- Planteamiento del problema .....	7
V- Objetivos.....	8
VI- Marco teórico .....	9
VII- Diseño Metodológico .....	18
VIII- Resultados .....	24
IX- Discusión.....	27
X- Conclusiones .....	30
XI- Recomendaciones .....	31
XII- Bibliografía.....	32
ANEXOS .....	34

## I- Introducción

La púrpura trombocitopénica autoinmune es un trastorno caracterizado por un descenso de la cifra de plaquetas, por debajo de  $100.000 \times \text{mm}^3$ , en ausencia de una causa desencadenante de la trombocitopenia. (1) La incidencia estimada es de 1 a 5 casos pediátricos por 100.000 habitantes y año. (2) (3) Aproximadamente dos tercios se recuperan espontáneamente en los primeros 6 meses y la posibilidad de remisión es alta entre los 3 y 12 meses, e incluso puede ser más tardía. (4). Las formas crónicas son aquellas en las que la cifra de plaquetas no supera  $150.000 \times \text{mm}^3$ ; y pueden presentarse como formas recurrentes cuando tras la normalización del número de plaquetas se producen una o más recaídas después de 12 meses desde el diagnóstico.

En estos pacientes, el tratamiento tiene por objeto disminuir el riesgo de sufrir una hemorragia con riesgo vital (incidencia entre 0,2 y 1 %) como complicación de la enfermedad. (5) (6) Ello ha sido así porque la mayoría de hemorragias intracraneales se han producido con una cifra muy baja de plaquetas, por lo general inferior a 10.000 durante las primeras semanas de la enfermedad. No obstante, la tendencia más generalizada es no tratar a los pacientes sin diátesis hemorrágica importante, puesto que la evolución a largo plazo es independiente del tratamiento administrado. (7) (8)

En estudios previos se ha identificado factores que puedan asociarse a la cronicidad; tales como la edad mayor de diez años, sexo femenino, síntomas de más de 2 semanas de evolución, así como factores que favorecen a la remisión como recuento plaquetario inicial menor de  $10.000 \times \text{mm}^3$  y presencia de infección en las 4 semanas previas. (9) Por tanto, con el presente estudio se pretende establecer la utilidad del score predictivo para pronóstico de cronicidad en la púrpura trombocitopénica autoinmune aplicado a los pacientes al momento de su diagnóstico en el hospital infantil Manuel de Jesús Rivera.

## II- Antecedentes

### A nivel Internacional

Mazigh Mrad S, Ouedemi, M, y colaboradores en el año 2009, publicaron el estudio: *Thrombocytopenic idiopathic purpura: predictive factors for chronic disease*, realizado en el servicio de medicina del Hospital de Infantes de Tunis Bab Saadoun, durante 11 años. Compararon un primer grupo de pacientes con púrpura trombocitopénica aguda, y un segundo grupo de pacientes con púrpura trombocitopénica crónica y recurrente; donde se utilizó test de Fisher con una significancia de  $p < 0.05$  para evaluar factores predictivos asociados al desarrollo de la forma crónica. Se encontraron 33 casos de PTI; de los cuales 23 eran PTI aguda, 4 PTI recurrente y 6 PTI crónica. La proporción de sexos fue de 1,06. La edad media fue de cinco años y medio. La tasa media de plaquetas fue 14,555.5 / mm<sup>3</sup>. La Abstinencia Terapéutica se llevó a cabo en cinco casos. 20 niños recibieron una corticoterapia inicial. Las inmunoglobulinas se prescribieron en nueve casos, los cuales seis estaban asociados a la corticoterapia. Los factores que se relacionaron al desarrollo de la enfermedad crónica fueron: presentación hemorrágica, una aparición de la enfermedad insidiosa y el fracaso de una abstinencia terapéutica inicial. (10)

Jason Glanz, Eric France y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo en su estudio: *A population-based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children*. Encontrando 259 niños que fueron diagnosticados con púrpura trombocitopénica idiopática entre 1991 y 2000 en una de las instituciones médicas incorporadas a Vaccine Safety Datalink, en Denver (Colorado). De los cuales 197 (76%) fueron PTI aguda, 60 (23%) eran crónica, y 2 (1%) no se pudo determinar. Entre los casos agudos, la duración media de la enfermedad fue de 22 días. En particular, los niños cuya enfermedad se diagnostica en  $\geq 10$  años de edad y que tenían recuentos de plaquetas  $\geq 20000$  / l tenían un riesgo cinco veces aproximado para progresar a enfermedad crónica, en comparación con los niños que se presentaron en  $\leq 2$  años de edad, con recuentos de plaquetas  $< 20.000$  / l. (11)



Cristian Sotomayor y colaboradores en el año 2006, Chile, describieron en la publicación de: *Características clínicas del Púrpura Trombocitopénico Inmune: revisión de 52 casos*, donde se estableció, una mediana de edad de 4.4 años, un recuento plaquetario menor a 20,000 x mm<sup>3</sup> en el 61.5%. Los pacientes cursaron sin presentación hemorrágica del sistema nervioso central. El tratamiento con corticoides se administró al 32.7% e inmunoglobulinas endovenosas con corticoides en el 2%. 65.3% no recibió ningún tratamiento El 21.2% presentó curso crónico asociado a recuento plaquetario a los 15 días menor de 20,000 y recuento a los 60 días menor de 50,000. (9)

Calleja M.L y colaboradores en su artículo: *¿Cuál es el pronóstico de la trombopenia inmunitaria crónica?* estudiaron, entre los años 2003 y 2008, las características clínicas de los niños diagnosticados con trombocitopenia inmune primaria crónica en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, España; para evaluar si las variables como sexo, edad, tratamiento recibido o el número inicial de plaquetas tenían relación con la evolución crónica de la enfermedad. 42 estaban diagnosticados con PTI crónica, 10 pacientes de los 42 (23,8%) lograron la remisión completa con esplenectomía y 25 (59%) lo hicieron sin ella, ( 14 eran remisiones completas y 11 parciales). En casi el 20% de los pacientes diagnosticados con PTI crónica se logró la remisión entre los 6 y los 12 meses del diagnóstico inicial. (12)

## II. A Nivel Nacional

Barbosa, B. y Malta, L., realizaron estudio retrospectivo de 71 pacientes con PTI, diagnosticados en el hospital infantil Manuel de Jesús Rivera, en el período comprendido enero del año 1988 y diciembre del año 1990; encontrando que el grupo etario más representativo fue el de los 3-6 años de edad (42%), predominó el sexo masculino con una relación 1:4, con respecto al femenino. El tratamiento recibido fue prednisona a dosis convencional en el 82% de los casos, a dosis altas en el 8%, metilprednisolona en el 3%, prednisona más esplenectomía en el 1% y prednisona más inmunoglobulina en el 1% de los casos. El 4% curó espontáneamente, el 86% con corticoides y el 7% no presentó curación. (13)

El departamento de hematología, entre 1991 y 1995, realizó un estudio descriptivo de 115 pacientes con PTI, ingresados en el hospital infantil Manuel de Jesús Rivera (HIMJR). El grupo etario más frecuente fue de 1 a 4 años con un 39%. Con remisión del 80% de los casos y la mortalidad fue de 1-3% por hemorragia intracraneal. El principal antecedente patológico fue la infección de vías respiratorias. El tiempo de normalización de las plaquetas fue en los primeros 15 días en el 33.9% de casos. El tratamiento recibido fue prednisona en el 87% de los casos y 11.3% no recibió tratamiento. (14)

Gómez Vega, realizó un estudio retrospectivo con 21 pacientes de PTI en el HIMJR en Managua, durante los meses de junio a diciembre, en el año 2000, encontrando como resultados que el grupo etario predominante era de 1-4 años (52.4%), el 52.4% también fue de sexo femenino. El conteo de plaquetas, en su mayoría, menor a 30,000x mm<sup>3</sup> en el 76.2%. El principal tratamiento indicado fueron corticoides en el 85.7% de pacientes. El 14.2% no recibió tratamiento y sólo un 9.5% recibió corticoide endovenoso. No se presentaron fallecidos y un caso (4.7%) evolucionó a la forma crónica. (15).

Posteriormente Sánchez Salinas, entre enero 2002 a diciembre 2003, en el hospital infantil Manuel de Jesús Rivera, concluyó en su estudio sobre el comportamiento clínico y epidemiológico de PTI, de un total de 35 casos, el sexo femenino con un 54.3% predominaba sobre el masculino, la enfermedad tenía más distribución en las edades comprendidas entre 1-4 años (57.1%), el 37.2% presentó proceso infeccioso previo y de estos 20% eran de origen respiratorio. Al momento del ingreso el 88.5% de los pacientes presentó plaquetopenia por debajo de 30,000 x mm<sup>3</sup>. Un 94.2% recibió tratamiento con esteroides, el 28.5% recibió terapia combinada de corticoides y componentes sanguíneos. Del total de casos, el 28.6% (10) correspondía a la forma crónica. (16)

Mejía, F. realizó estudio en el período comprendido de enero del año 2008 a diciembre 2011, “Los Factores de riesgo asociados en el desarrollo de púrpura trombocitopénica inmune crónica en los pacientes del servicio de hematología del HIMJR”, concluyó que el sexo predominante fue el femenino, con una media de edad de 1 a 4 años, con más frecuencia cursaban con plaquetopenia severa. En el 33.6% (48) de 146 pacientes desarrollaron la forma crónica. El sexo, estado nutricional y la presentación estándar al momento del ingreso no tuvieron significancia estadística para desarrollar PTI crónica. La

edad mayor de 10 años, los síntomas mayores a 2 semanas de evolución, y plaquetas menores a  $10,000 \times \text{mm}^3$  fueron los factores de riesgo en el que se encontró significancia estadística. Con un Score predictivo, con OR de 8.5 para PTI crónica. (17)

### **III- Justificación**

La púrpura trombocitopénica autoinmune en niños es una enfermedad hematológica diagnosticada con frecuencia en nuestro hospital, siendo el motivo de consulta las manifestaciones hemorrágicas que suelen no poner en riesgo la vida del paciente. Aunque se ha visto que la evolución natural de la enfermedad es satisfactoria, existe una minoría que evoluciona a la cronicidad.

En el hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera se han estudiado previamente los factores que pueden asociarse a la púrpura trombocitopénica crónica (17), y se ha aplicado un score a los pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica en los últimos años. Por tanto se decidió realizar este estudio para determinar cuál es la utilidad del score para predecir que los pacientes desarrollarán la forma crónica cuando tienen un score menor a 9 puntos.

#### **IV- Planteamiento del problema**

¿Cuál es la utilidad del score predictivo para determinar cronicidad en pacientes diagnosticados con Púrpura Trombocitopénica Autoinmune (PTA), en el servicio de Hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el período enero 2013 a enero 2015?

## V- Objetivos

Objetivo general:

Determinar la utilidad del score predictivo para determinar cronicidad en pacientes diagnosticados con Púrpura Trombocitopénica Autoinmune (PTA), en el servicio de Hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el período enero 2013 a enero 2015.

Objetivos específicos:

1. Identificar las características sociodemográficas relevantes de los pacientes en estudio.
2. Describir la frecuencia de los distintos componentes del score predictivo de cronicidad en los pacientes con PTA en los pacientes en estudio.
3. Determinar la capacidad del punto de corte  $< 9$  puntos del score de predecir la evolución a cronicidad de la PTA en los pacientes en estudio.
4. Identificar la sensibilidad y especificidad de otros potenciales puntos de cortes del score predictivo para predecir la evolución a cronicidad de la PTA en los pacientes en estudio.

## VI- Marco teórico

La trombocitopenia inmunitaria primaria es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por una cuenta plaquetaria menor de  $100,000 \text{ xmm}^3$  en ausencia de una causa que pueda desencadenar o explicar la trombocitopenia. (4)

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 sexo. (18) Suele existir antecedente de infección viral 1-3 semanas antes. La mortalidad referida (inferior al 1%) está ligada en la mayoría de casos a la complicación más grave, que es la hemorragia intracraneal. (19)

En los niños, habitualmente es de corta duración con recuperación espontánea a los 6 meses en 2/3 de los casos. El 90% de los pacientes se recupera a los 12 meses del diagnóstico. (18)

### **Definiciones**

#### **PTI de reciente diagnóstico**

Desde el momento del diagnóstico hasta los 3 meses de evolución.

#### **PTI persistente**

De duración entre los 3 y 12 meses desde el diagnóstico, incluye a:

- Pacientes que no alcanzan la remisión completa de forma espontánea.
- Pacientes que no mantienen la remisión completa después de suspender el tratamiento instaurado.

#### **PTI crónica**

Pacientes que continúan con trombocitopenia después de 12 meses desde el diagnóstico.

### **Fisiopatogenia**

La patogenia de la Púrpura Trombocitopénica inmune (PTI) no se comprende completamente, muchos episodios ocurren luego de una infección viral o una inmunización; apareciendo en un período de 1 a 6 semanas después. Hay destrucción excesiva de plaquetas recubiertas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria. La presencia de anticuerpos antiplaqueta en la PTI fue demostrada por vez primera por Harrington et al., en el año de 1951. (20) Se ha demostrado que la destrucción de plaquetas se lleva a cabo en los macrófagos del sistema retículo endotelial, pero todavía no se conocen los mecanismos inmunológicos involucrados en la destrucción.

Los estudios en humanos sugieren que existen diferencias en la patogénesis de la PTI aguda y crónica, particularmente al nivel de células T reactivas; por ejemplo, una elevada actividad de Th (CD4+) con actividad reducida T supresora (CD8+) concomitante en la forma crónica, pero en la forma aguda no se ha encontrado predominio de algún fenotipo especial, e incluso puede haber disminución de CD4+. La proliferación de linfocitos inducida por diferentes mitógenos se encuentra elevada en los pacientes con PTI crónica, pero disminuida en los pacientes con PTI aguda. (21)

Mediante diversas técnicas de laboratorio se ha podido demostrar la presencia de autoanticuerpos en el suero de hasta el 80% de los pacientes con PTI. La mayoría de los anticuerpos están dirigidos contra epítomos de glucoproteínas de la membrana plaquetaria, principalmente el complejo GPIIb-IIIa, Ib-IX, Ia-IIa, IV y V. En la mayoría de los pacientes se encuentran mezclas de anticuerpos que reaccionan con más de una glucoproteína. La clase de inmunoglobulina involucrada es IgG en el 92% de los casos, la subclase IgG1 es la más frecuente (82%). Se ha demostrado la fijación de complemento hasta C3b en casos muy raros. El comportamiento de los anticuerpos antiplaqueta en la fisiopatología de la enfermedad es controversial; sin embargo, en general se está de acuerdo en que el título de éstos disminuye en pacientes que están en remisión y aumenta en periodos de recurrencia de la enfermedad. (22)



*Mecanismos celulares y bioquímicos*

## Linfocitos T:

Hay evidencia que sugiere que en la PTA crónica la producción de estos autoanticuerpos anti-plaqueta está bajo la influencia de varios mecanismos anormales mediados por linfocitos, por ejemplo: una elevada actividad de Th (CD4+) con reducción concomitante de la actividad T supresora (CD8+). Sin embargo, da la impresión de que las condiciones en la PTA (púrpura trombocitopénica autonimunitaria ) aguda son diferentes y no se ha encontrado predominio de algún fenotipo especial, o incluso puede haber disminución de CD4+.

Se ha encontrado un número elevado de linfocitos TCRgd+. Existiendo una correlación positiva entre este heterodímero en la membrana de los linfocitos T y el grado de trombocitopenia. La presencia de este heterodímero puede ser importante en la patogénesis de la púrpura, por lo menos en algunos pacientes. Los genes involucrados en el rearreglo del TCR son los genes Vb 3,6,10, 13.1 y 14. La proliferación de linfocitos inducida por diferentes mitógenos (PHA, Con A, PWM) generalmente se encuentra elevada en los pacientes con PTA crónica, pero en los pacientes con PTA aguda se encuentra disminuida. Los pacientes con PTA crónica que no responden al tratamiento con esteroides o esplenectomía tienen esta respuesta blastogénica reducida comparada con los pacientes que sí responden. (23)

La citocina IL-2 es producida por linfocitos T activados, su función es la de factor de crecimiento para otros linfocitos, además de estimular a otros linfocitos T, también estimula a linfocitos B para la producción de los anticuerpos. En general, se ha encontrado aumento en la producción de IL-2 en la PTA aguda y crónica, aunque esta sobreproducción no se debe a un aumento en la cantidad de linfocitos T CD4+, sino a una actividad intrínseca diferente. (24)

Por último, se ha demostrado la interacción de células Th con células presentadoras de antígeno como el estímulo primario para la producción de anticuerpos anti-plaqueta en estos pacientes. Los pacientes con PTA crónica estable tienen niveles normales de células

natural killer (NK), mientras que aquellos pacientes que tienen púrpura activa presentan un aumento en el número de células NK y este aumento es más acentuado en los pacientes refractarios al tratamiento con esteroides o esplenectomía. Además del aumento en cantidad, también está incrementada la respuesta proliferativa de estas células.

Los niveles plasmáticos de factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) se encuentran normales en los pacientes con PTA crónica estable, moderadamente aumentados en los pacientes con PTA activa, y muy aumentados en aquéllos con PTA severa y refractaria.

Se ha postulado que la respuesta de citocinas en la PTA crónica es tipo Th1 ya que los niveles séricos de IL-2, IFN $\gamma$  e IL-11 están elevados; mientras que IL-4 está disminuida. El aumento de IL-11 puede deberse a la gran cantidad de plaquetas que se están produciendo por megacariocito. También el receptor soluble de IL-2 (sIL-2R) está aumentado en el plasma de los pacientes con PTA aguda o crónica, y no responde al tratamiento con metilprednisolona en pacientes con PTA crónica.

La trombopoyetina puede estar normal o disminuida en los pacientes con PTA, pero aumentada en los pacientes con otras causas de trombocitopenia no inmunológicas.

### *Medio ambiente*

Los anticuerpos en contra de las plaquetas a menudo aparecen después de una infección viral o bacteriana provocando la eliminación de estas células. La enfermedad viral puede cambiar la respuesta inmune compleja del hospedero a diferentes niveles y en las infecciones bacterianas se da el fenómeno de adherencia inmune. En relación con infección viral se han reportado varios ejemplos de mimetismo molecular entre proteínas virales y proteínas humanas. En la colitis ulcerativa se ha presentado púrpura secundaria, y se ha podido demostrar la presencia de anticuerpos unidos a las plaquetas, que desaparecieron después de la remisión de la colitis. Se considera que hay inmuoestimulación por

antígenos lumbales de la mucosa intestinal y una inmunorregulación alterada o tal vez mimetismo molecular.

### **Presentación clínica**

El paciente con PTI persistente y crónica puede presentar unas manifestaciones hemorrágicas de gravedad variable, en general en función de la cifra de plaquetas, actividad habitual y presencia de otros factores que pueden influir en la hemostasia. (4) El cuadro clínico común es la presencia de púrpura trombocitopénica. En este síndrome hemorrágico las petequias en piel y mucosas, las epistaxis y gingivorragias son las manifestaciones más comunes. La hematuria, hemorragia de tubo digestivo o del sistema nervioso central son menos frecuentes, pero cuando ocurren ponen en peligro la vida de los pacientes.

#### *Crterios para la valoración clínica de la gravedad*

Se propone una evaluación clínica de la gravedad en función de las manifestaciones hemorrágicas y de unos indicadores o factores de riesgo cuya presencia aumenta el riesgo de hemorragia grave fundamentalmente la intracraneal.

- Clínica cutánea: equimosis, petequias en la piel y muy escasas en la mucosa oral.
- Clínica cutánea- mucosa
- Hemorragia activa: epistaxis que precisa de taponamiento, hematuria, hemorragia digestiva macroscópica, menorragia, gingivorragia importante, cualquier hemorragia con riesgo de precisar transfusión de hematíes.
- Factores de riesgo hemorrágico: hematuria, traumatismos craneoencefálico (TCE), politraumatismo previo, tratamiento con antiagregantes hasta 7 a 10 días antes, diátesis hemorrágica (coagulopatía, vasculitis). (4)

**Clasificación según plaquetopenia** (25)

<b><u>Grado</u></b>	<b><u>Plaquetas</u></b>	<b><u>Síntomas</u></b>	<b><u>Signos</u></b>
Leve	$\geq 50,000/ \text{mm}^3$	Ninguno	Ninguno
Moderado	30,000-50,000/mm <sup>3</sup>	Sangrado con mínimos traumatismos	Equimosis en lugar del traumatismo
Severo	10,000-30,000/mm <sup>3</sup>	Sangrado espontáneo	Petequias y equimosis más prominentes en extremidades
Grave	$\leq 10,000/\text{mm}^3$	Hematuria espontánea, sangrado de mucosas, riesgo de hemorragia en S.N.C	Púrpura generalizada, epistaxis, sangrado de tracto gastrointestinal y S.N.C

*Fuente: Baez Lacayo Luis. 2007. Normas de Hemato-Oncología pediátrica. Hospital Manuel de Jesús Rivera. 1ra edición. Editorial nuevo amanecer. Managua, Nicaragua. 1:37-42.*

**Diagnóstico**

El diagnóstico de PTA se basa en la historia clínica, el examen físico, la biometría hemática y la observación del extendido de la sangre periférica.

-Biometría hemática completa; mostrará plaquetopenia con normalidad de las otras células sanguíneas. Puede haber disminución de hemoglobina si ha habido sangrado activo importante, que suele ser inusual.

-Extendido periférico. El estudio de sangre periférica revela escasas plaquetas con presencia de macroplaquetas y no se observan anomalías eritrocitarias ni leucocitarias.  
(26)

Para muchos investigadores clínicos la observación del extendido de sangre periférica es muy importante, ya que proporciona información sobre el tamaño y morfología de plaquetas, eritrocitos y leucocitos, de esta manera se pueden distinguir algunas posibles causas de plaquetopenia.

La necesidad o no del estudio de médula ósea mediante punción aspirativa es todavía motivo de controversia. La mayoría de los expertos opina que no es necesario en niños con cuadros clínicos típicos, que no van a recibir ningún tratamiento o sólo inmunoglobulinas. Se recomienda su realización en cuadros atípicos con alteraciones asociadas, para descartar otros procesos hematológicos de tipo infiltrativo, displásicos o aplásicos. La SEHOP (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica) aconsejaba su realización en los pacientes que recibían corticoides prolongados, pero actualmente ha restringido la indicación del mielograma a los casos atípicos.

En el aspirado de médula ósea; hay un incremento de megacariocitos y el resto es normal.

- TP y TPT, fibrinógeno, anticuerpos antinucleares, antifosfolípidos, coombs directo, tipo y Rh.
- Serología infecciosa para: toxoplasma, CMV, rubeola, parvovirus B19, herpes simple, varicela zoster, VIH (solicitar consentimiento previo) hepatitis B y C.
- Bioquímica hemática: GOT, GPT, LDH, F. alcalina, glucosa, urea, creatinina, iones.
- Examen general de orina

En el momento del diagnóstico, debe considerarse el ingreso hospitalario en:

- Pacientes con hemorragia activa
- Factores de riesgo hemorrágico
- Recuentos de plaquetas igual o inferior a  $20,000/\text{mm}^3$

- Se debe considerar el ingreso en niños con familias con problemática psicosocial o domicilios lejanos de un centro sanitario.

### **Diagnóstico diferencial**

Vasculitis post- infecciosa y plaquetopenia de reducida producción.

Aplasia medular congénita (anemia de Fanconi).

Leucemias

Lupus Eritematoso sistémico (25)

### **Pronóstico**

El pronóstico es bueno, el 80% de pacientes cura algunas semanas después, independientemente del tratamiento.

Entre el 80% a 90% es transitoria generalmente entre 4 y 6 semanas.

Del 70 al 90% remite en los primeros 12 meses (PTI aguda) y sólo el 10 al 30% pasan a cronicidad.

No existen en la actualidad indicadores clínicos o de laboratorio que al momento del diagnóstico permitan predecir con certeza cuál será la evolución. Sin embargo, existen varios factores con distinto valor predictivo. El principal de ellos es la edad. Los niños menores de 12 meses constituyen un grupo pronóstico especial, caracterizado por la corta duración de la enfermedad y un muy elevado porcentaje de remisiones (aproximadamente 90%), que no son influenciados por otros factores pronósticos. Por el contrario, en los pacientes  $\geq 9$  años de edad, la enfermedad pasa a cronicidad en más del 50% de los casos. Un recuento plaquetario inicial menor de  $10 \times 10^9 /l$  y el antecedente de infección precedente en las 4 semanas previas son factores de pronóstico favorable en niños mayores de 1 año. (26)

El tiempo de evolución de los síntomas menores a 14 días es pronóstico favorable.

Recientemente se ha descrito un puntaje que parece tener alto valor predictivo. Evalúa 6 factores al ingreso con diferente puntuación para cada uno de ellos.

Menos de 14 días de evolución al diagnóstico (5 puntos), edad <10 años (3 puntos), antecedente de infección precedente en las 4 semanas previas (2 puntos), recuento plaquetario  $<10 \times 10^9/l$  (2 puntos), púrpura húmeda (1 punto) y género masculino (1 punto). Los puntajes elevados (10-14 puntos) mostraron un alto valor predictivo (aproximadamente 80%) para PTI aguda. (27)

En el estudio realizado en el año 2011 en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, se definieron los factores al ingreso para el score predictivo con el cual se asoció un score menor a 9 puntos con un riesgo de 8.5 veces mayor para desarrollar púrpura trombocitopénica crónica. (17) En este score se consideran 5 factores al momento del ingreso:

Factores al ingreso	Puntaje
Síntomas menor de 14 días de evolución	5
Edad menor de 10 años	3
Antecedente de infección 4 semanas previas	2
Recuento plaquetario menor a 10,000	2
Género masculino	1

*Fuente: Monteagudo E, Satre A, y colaboradores. (2011). Protocolo de estudio y tratamiento de la PTI. Sociedad Española de Hematología y oncología pediátrica (SEHOP). AnPediatr (Barc). 74(6); 414.e1-414.e8*

Los valores mayor o igual a 9 puntos son de pronóstico favorable para remisión en menos de un año; y un score menor de 9 puntos tiene mayor probabilidad de desarrollar PTI crónico.

## VII- Diseño Metodológico

### Área y período de estudio

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. De enero 2013 a enero 2015.

### Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, longitudinal.

### Universo, población de estudio y muestra.

El universo corresponde a todos los pacientes con diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Inmune (confirmada) que son atendidos en el servicio de Hematooncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.

La población de estudio corresponde a los pacientes con diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Inmune atendidos por el departamento de Hematooncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. Durante el período de estudio.

Durante este período se atendieron 64 pacientes. De los cuales 52 representaron los pacientes con púrpura trombocitopénica aguda y 10 representaron los pacientes con la forma crónica, y en dos pacientes no hubo seguimiento.

Debido a que fue factible estudiar a todos los pacientes de la población estudio, el tamaño de la muestra final correspondió a los mismos 64 pacientes, por lo que no hubo necesidad de aplicar fórmula para determinación del tamaño de la muestra ni ningún procedimiento especial de muestreo.

Sin embargo para evaluar la capacidad del estudio de poder responder a su objetivo se estimó el poder estadístico o potencia del estudio, utilizando la calculadora en línea de poder estadístico disponible en <http://powerandsamplesize.com/Calculators/Compare-2-Proportions/2-Sample-Equality>



Utilizando los siguientes parámetros:

- Número de pacientes con PTI crónica: 10
- Número de pacientes con PTI crónica y score < 9: 8 pacientes
- Número de pacientes con PTI aguda: 52
- Número de pacientes con PTI aguda y score < 9: 27 pacientes
- Error alfa del 5%, con una seguridad (confianza) del 95%.

Con estos datos se estimó el poder (1- $\beta$ ), Obteniéndose un poder del 50%.

### Criterios de selección

#### *Criterios de inclusión:*

1. Pacientes con diagnóstico realizado durante el período de estudio independientemente del área hospitalaria donde estuviera ingresado.
2. Pacientes que tuvieran 12 meses o más de evolución después del diagnóstico.
3. Todo paciente con expediente clínico completo.

#### *Criterios de exclusión:*

1. Pacientes con trombocitopenia secundaria a enfermedad sistémica.

### Técnicas y procedimientos para recolectar la información

#### **Diseño del instrumento de recolección**

En un primer momento se elaboró una propuesta de instrumento basado en la revisión de la literatura para identificación de scores predictivo de cronicidad de PTI. Se hizo revisión de tesis relacionadas con púrpura trombocitopénica así como de las normas de hematología vigente en la biblioteca del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. Se realizó una revisión de revistas con estudios de factores predictivos utilizando la base de PubMed, Scielo, Elsevier, Pediatrics; normas y protocolos de asociación de Hematología y Oncología Española. Posteriormente a través de la revisión de la literatura y revisión por expertos se seleccionó el score predictivo de PTI. (27)

Posteriormente se elaboró un el instrumento incluyendo las siguientes secciones (ver instrumento completo en el anexo):

1. Datos generales
2. Situación clínica al diagnóstico
3. Evolución
4. Criterios del score

El score estuvo conformado por los siguientes parámetros y puntajes correspondientes:

<b>Tiempo de evolución menor de 14 días</b>	<b>5 puntos</b>
<b>Edad menor de 10 años</b>	3 puntos
<b>Antecedente de infección 4 semanas previas</b>	2 puntos
<b>Recuento plaquetario menor a 10,000xmm<sup>3</sup></b>	2 puntos
<b>Género masculino</b>	1 punto
<b>Suma o puntaje total</b>	¿?

### **Recolección de la información**

La recolección de la información se realizó de forma prospectiva. Con el apoyo del personal médico tratante se identificó a todo paciente con sospecha de PTI captado tanto en emergencia y consulta externa. Una vez que se confirmó el diagnóstico se procedió a la revisión de los expedientes y llenado de la ficha de recolección. A todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección fueron seguidos durante 12 meses, revisando a lo largo y al final del período la persistencia de la plaquetopenia, determinando la forma de la PTI, ya sea aguda o crónica. La tasa de cumplimiento del seguimiento fue del 97%.

### Técnicas y procedimientos para procesar la información

#### Creación de base de datos

La información obtenida a través de la aplicación del instrumento fue introducida en una base de datos utilizando el programa SPSS 20.0 versión para Windows (SPSS 2011)

## Estadística descriptiva

Las variables son descritas usando los estadígrafos correspondientes a la naturaleza de la variable de interés (si eran variables categóricas o variables cuantitativas)

Variables categóricas (conocidas como cualitativas): Se describen en términos de frecuencias absolutas (número de casos observados) y frecuencias relativas (porcentajes). Los datos son mostrados en tablas de contingencia. Los datos son ilustrados usando gráficos de barra.

Variables cuantitativas: Para variables cuantitativas se determinaron estadígrafos de tendencia central y de dispersión. Los estadígrafos utilizados están en dependencia del tipo de distribución de los valores de la variable (normal o no normal- asimétrica). Para variables con distribución normal se usa la media (promedio) y la desviación estándar (DE). Para variables con distribución asimétrica se usan mediana, rango. Las variables cuantitativas están expresadas en gráficos histograma. Para la evaluación de la normalidad de la distribución se usan los gráficos de histogramas con curvas de normalidad, y se aplicaron los siguientes test de normalidad: prueba de Kolmogorov-Smirnov, con un nivel de significancia de Lilliefors para probar la normalidad.

Para el análisis descriptivo de las variables se usó el programa estadístico de SPSS 20.0

## Estadística inferencial

En este estudio la estadística analítica se presenta dividida en dos momentos:

### A. Evaluación de la asociación (contraste de hipótesis estadística):

Para explorar la asociación entre dos variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado ( $\chi^2$ ). Se considera que una asociación o diferencia fue estadísticamente significativa, cuando el valor de  $p$  es  $<0.05$ . Las pruebas estadísticas para contraste de hipótesis se llevan a cabo a través del programa SPSS 18.0

### B. Evaluación de la capacidad diagnóstica o predictora de los parámetros:

b.1. Identificación de puntos potenciales de corte a través de la determinación de curvas ROC.

La curva ROC es un gráfico en el que se observan todos los pares sensibilidad/especificidad resultantes de la variación continua de los puntos de corte en todo el rango de resultados observados. En el eje y de coordenadas se sitúa la sensibilidad o fracción de verdaderos positivos, definida como se expuso anteriormente y calculada en el grupo de enfermos. En el eje x se sitúa la fracción de falsos positivos o 1-especificidad, definida como  $FP/VN + FP$  y calculada en el subgrupo no afectado. Algunos autores sitúan en el eje x la especificidad, pero es lo menos frecuente. Cada punto de la curva representa un par S/1-E correspondiente a un nivel de decisión determinado.

El área bajo la curva (ABC) ROC es una medida global de la exactitud de una prueba diagnóstica. Se define como la probabilidad de clasificar correctamente un par de individuos sano y enfermo, seleccionados al azar de la población, mediante los resultados obtenidos al aplicarles la prueba diagnóstica. Es decir, es la probabilidad de que el resultado de la prueba resulte más anormal en el paciente enfermo.

*Verdadera ABC ROC = Prob ( $X_{enfermo} > X_{sano}$ )*

Las curvas ROC son índices de la exactitud diagnóstica y proporcionan un criterio unificador en el proceso de evaluación de una prueba.

El análisis y la construcción de las curvas ROC se llevará a cabo a través del programa SPSS 20.0.

- b.2. Evaluación de la capacidad diagnóstica

Evaluación de la validez

Evaluación de la seguridad

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

$$VPN = \frac{VN}{FN + VN}$$

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

VN: Verdaderos negativos

FN: Falsos negativos

VP: Verdaderos positivos

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

Para cada una de las estimaciones se calculó su respectivo intervalo de confianza del 95% a través del siguiente procedimiento:

El intervalo de confianza para estimar una proporción  $p$ , conocida una proporción muestral  $P_n$  de una muestra de tamaño  $n$ , a un nivel de confianza del  $(1-\alpha) \cdot 100\%$  es:

$$\left( p_n - z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{p_n(1-p_n)}{n}}, p_n + z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{p_n(1-p_n)}{n}} \right)$$

c) La Fuerza de asociación se medirá a través de la estimación del Odd Ratio (crudos y ajustados) a través de regresión logística multinomial.

Todos los análisis se llevarán a cabo usando SPSS 20.0.

## VIII- Resultados

### *Objetivo 1:*

Con relación a la edad, la media en los pacientes fue de 5.3 años, con una mediana de 4 años. (Gráfico 1 en anexos). En cuanto a la distribución por sexo predominó el sexo masculino (masculino n= 35, 54.7%; femenino n= 29, 45.3%). (Gráfico 2 en anexos)

Con respecto al estado nutricional los pacientes se encontraban eutróficos (n= 54; 84.4%), seguido por la categoría de desnutridos (n=7; 10.9%) y en sobrepeso (n=3; 4.7%). (Gráfico 3 en anexos).

En cuanto a la procedencia, es decir su distribución por departamentos, predominó Managua, (n= 38; 59.4%), seguido por Carazo ( n= 4; 6.3%), Masaya (n= 3; 4.7%), Granada ( n=3; 4.7%), Chinandega ( n=3; 4.7%), Matagalpa (n=3; 4.7%), Región Autónoma Atlántico Sur (RAAS) ( n=3; 4.7%), León (n=2; 3.1%) Región Autónoma Atlántico Norte (RAAN) (n= 2; 3.1%). Río San Juan (n= 1; 1.6%), Nueva Segovia (n=1; 1.6%) y Boaco (n= 1; 1.6%). (Tabla 1 en anexos).

### *Objetivo 2:*

En relación a la frecuencia de los distintos componentes del score predictivo se observó el siguiente patrón: (Tabla 2 en anexos)

- Del total de pacientes (n=64) 82.8% (n= 53) era menor a diez años y 17.2% (n= 11) tenía diez años o más.
- El 54.7% (n=35) era de sexo masculino.
- Un 81.3% (n=52) no tenía antecedente de infección en las 4 semanas previas al diagnóstico, en cambio el 18.8% (n= 12), había cursado con infección.
- 65.6% (n= 42) presentó síntomas menor a 14 días, y el 34.4% (n= 22) cursaba con síntomas de 2 o más semanas de evolución.

- En cuanto a la plaquetopenia, el 73.4% (n=47) presentaba plaquetas mayor a 10,000 x mm<sup>3</sup> al momento del diagnóstico, y el 26.6% (n= 17) cursó con plaquetas menor a 10,000 x mm<sup>3</sup>.

De forma adicional se evaluó la frecuencia de los distintos componentes y la evolución a cronicidad de los pacientes en una base individual por cada componente observándose los siguientes resultados: la edad mayor de 10 años no se asoció de forma significativa con cronicidad (valor de P: 0.26); el sexo femenino no se asoció de forma significativa (valor de P 0.36) No tener antecedente de infección en las 4 semanas previas tampoco se asoció de forma significativo (valor de P 0.41), el recuento plaquetario mayor a 10,000 no fue significativo con valor de P de 0.64. Tener síntomas de 2 semanas de evolución o más fue el único componente que se asoció de forma significativa a cronicidad (valor de P 0.013). Más adelante se describe la asociación de los componentes en su conjunto con cronicidad.

(Tabla 3 en anexos)

### *Objetivo 3:*

Se determinó la capacidad del punto de corte < 9 puntos para predecir cronicidad, obteniéndose los siguientes resultados:

Del total de pacientes el score predictivo al diagnóstico fue menor a 9 puntos en el 54.7% (n= 35), y de 9 a más puntos en el 45.3% (n= 29) de los pacientes. 52 (n= 62; 81.3%) pacientes tuvieron remisión, de los cuales el 51.9% (n= 27) había obtenido un score menor a 9 puntos y 48.1% (n=25) obtuvo un score igual o mayor a 9 puntos. 10 (n=62; 15.6%) pacientes evolucionaron a la cronicidad, de éstos el 80%( n=8) tenían un score menor a 9 puntos; en cambio el 20% (n=2) tenía un score de 9 puntos o más. (Tabla 4 en anexos)

De forma general no se observó una asociación significativa entre el score <9 puntos y la evolución a cronicidad (chi cuadrado 2.7, valor de P 0.10; prueba exacta de Fisher valor de P 0.096).

Al asociar el score predictivo con la presentación de púrpura trombocitopénica crónica se encontró un OR de 3.7, con valor de P de 0.01, y un intervalo de confianza de 0.7 a 19.

Al evaluar la sensibilidad y especificidad del punto de corte < 9 puntos con respecto a la cronicidad, se obtuvo una sensibilidad del 80%, y una especificidad del 48 %. Con un valor predictivo positivo: 22.8% y valor predictivo negativo: 92.5%. (Tabla 5 en anexos)

*Objetivo 4:*

Se identificó la sensibilidad y especificidad de otros puntos de corte del score, determinando (Tabla 6 en anexos):

Score <5 puntos: sensibilidad del 40% y especificidad del 82%.

Score < 4 puntos: sensibilidad del 60% y especificidad del 88%.

Score < 3 puntos: sensibilidad del 90% y especificidad del 96%

Score <2 puntos: sensibilidad del 90% y especificidad del 98%



## IX- Discusión

En este estudio, la media de edad al momento del diagnóstico fue de 5.3 años coincidiendo con la edad media de aparición reportada en estudios internacionales. En el estudio *Thrombocytopenic idiopathic purpura: predictive factors for chronic disease*, realizado en el Hospital de Infantes de Tunis, la edad media de los pacientes fue de 5 años y medio, a diferencia de lo descrito en el estudio multicéntrico: *A population-based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children*, en Denver, Colorado; en el cual la media de edad al diagnóstico fue de 6.2 años.

La procedencia fue predominante del departamento de Managua, teniendo un comportamiento de distribución geográfica similar a la población de estudio que fue diagnosticada en los años 2008 al 2011 reportada en la tesis de Mejía, F: *Factores de riesgo asociados en el desarrollo de púrpura trombocitopénica inmune crónica en los pacientes del servicio de Hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera*. Lo que es esperado considerando que el hospital se encuentra ubicado en este departamento, además que hay mayor población en esta región en comparación a otras, y tomando en cuenta que algunos casos diagnosticados en los hospitales departamentales no se reportan al hospital de referencia nacional

El sexo predominante fue el masculino en este estudio, a diferencia de las poblaciones de estudio en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera que se han diagnosticado con púrpura trombocitopénica en años anteriores, en los cuales predominaba el sexo femenino; sin embargo en el estudio de Revisión de 71 casos de Púrpura trombocitopénica idiopática en niños diagnosticados durante 1988 y 1990 en este mismo hospital, la distribución por sexo fue mayor en el sexo masculino.

El estado nutricional en estudios revisados no ha sido un factor que se haya relacionado con la evolución que pueda tener el paciente. En este aspecto fue importante caracterizar el estado nutricional, ya que en la población nicaragüense es muy frecuente niños en estado de desnutrición; sin embargo vemos que el estado eutrófico fue el que predominó en este

grupo de pacientes en estudio, puede asociarse a que la mayoría de los pacientes se encuentran en Managua, donde hay más facilidad para acceso a la atención de la niñez.

Al comparar la presencia de los factores al ingreso o componentes del score predictivo, se encontraron resultados que difirieron de lo esperado según el estudio *Factores de riesgo asociados en el desarrollo de púrpura trombocitopénica inmune crónica en los pacientes del servicio de Hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera*, en el 2011, ya que sólo la presencia de síntomas de 2 semanas de evolución tuvo significancia estadística para asociarse a presentación crónica de la púrpura trombocitopénica. No hubo asociación de plaquetopenia  $> 10,000$  para riesgo de cronicidad; contraponiéndose a los datos encontrados en los antecedentes, como por ejemplo el estudio de cohorte realizado por Jason Glanz y colaboradores, *A population-based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children*, que identificó una asociación entre plaquetas  $> 10,000 \times \text{mm}^3$  y Púrpura trombocitopénica crónica. Sin embargo, los resultados de este estudio guardan semejanza con el estudio realizado en Chile por Christian Sotomayor, donde tampoco se encontró asociación con cronicidad ser de sexo femenino, tener recuentos plaquetarios altos o la edad mayor a 10 años. Podría aludirse esta falta de asociación a que la población en estudio es pequeña ameritando estudios multicéntricos, o incluso a una inadecuada historia clínica que no identifica la presencia infecciones previas ya que el familiar no la refiere al momento de acudir a consulta.

El score predictivo en este estudio no tuvo una asociación con la cronicidad tan significativa, si se obtenía una puntuación  $< 9$  puntos, sin embargo con el OR estimado, los pacientes con  $< 9$  puntos tienen una probabilidad de 3.7 más para hacerse crónicos, que los que tienen un valor mayor o igual a 9 puntos. Considerando las puntuaciones reflejadas en: *Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina*; sería apropiado establecer las puntuaciones que se establece como baja (0-4 puntos), intermedia (5-9 puntos) y alta (10-14 puntos), teniendo en cuenta que en este estudio se ha observado que en cortes de puntuación por debajo de 5 puntos aumenta la sensibilidad y especificidad para detectar los pacientes que pueden evolucionar a la cronicidad. Por otro lado, estos resultados coincide

con que mientras más alta sea la puntuación, los pacientes remiten, ya que la puntuación se da a factores que se han considerado de pronóstico favorable como lo describen los artículos y protocolos revisados en *Guideline for diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia*.

Al evaluar otros puntos de corte, los mejores valores se alcanzan cuando el punto de corte es de 3 o menos, lo que indica que se requiere la presencia de todos los componentes de riesgo para poder discriminar aquéllos con riesgo alto para evolución a cronicidad; esto a la vez sugiere que se debe reducir el punto de corte para mejorar los niveles de sensibilidad y especificidad.

## X- Conclusiones

1. En este estudio la población se caracterizó por presentar una media de edad al momento del diagnóstico de 5.3 años, predominando los pacientes que procedieron del departamento de Managua, y con un estado nutricional eutrófico.
2. Del total de pacientes investigados el componente de riesgo que se presentó con más frecuencia fue: sin antecedente de infección en las 4 semanas previas, seguido de un recuento plaquetario mayor a  $10,000 \times \text{mm}^3$ . En este estudio los componentes del score predictivo de forma individual no se asociaron con la evolución a cronicidad, con la excepción del tiempo de evolución de los síntomas de 2 semanas o más que sí se asoció de forma significativa a la evolución crónica.
3. Al evaluar la capacidad del punto de corte de 9 puntos para predecir la evolución a cronicidad se observó que no se asoció de forma significativa, sin embargo se encontró que los pacientes con score  $<9$  puntos tenían casi 4 veces más probabilidad de evolucionar a cronicidad al estimar el OR; este incremento de riesgo no fue significativo. Se estimó una sensibilidad del score predictivo de un 80% y una especificidad de 51%; estos datos sugieren que el score se comporta de forma similar a lo observado en poblaciones internacionales, sin embargo su valor predictivo positivo es muy bajo. Podemos concluir que la utilidad del punto de corte  $< 9$  puntos en el score para predecir cronicidad, es moderada.
4. Al evaluar otros puntos potenciales de corte del score incluyendo el punto de corte  $<9$  puntos, se encontró que la sensibilidad entre los puntos de corte 4 y 6 varía entre 40 y 60% y su especificidad entre 70 y 80%. Los mejores valores se alcanzan cuando el punto de corte es de 3 o menos, con una sensibilidad y especificidad cercana al 90%.

## **XI- Recomendaciones**

1. Se debe continuar con el seguimiento de los pacientes desde su diagnóstico en los próximos años para identificar cambios en el patrón de comportamiento de los factores asociados a mayor riesgo de cronicidad.
2. Anexar al expediente clínico los parámetros del score predictivo.
3. Realizar una modificación del corte de punto del score predictivo, para tener mayor sensibilidad de captar a aquellos pacientes con más riesgo de desarrollar cronicidad.

## XII- Bibliografía

1. Conradi, A. Púrpura Trombocitopénica Inmune crónica y recurrente. *An Pediatr.* 2003 Marzo; 59(1).
2. Cines DB BV. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002; 346.
3. George JN HMAR. Thrombocytopenic due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In Bentler E KT, editor. *Williams hematology.* New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1315-55.
4. Montegudo E FRSAea. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria. *An Pediatr.* 2011 Octubre; 74(6).
5. Lilleyman JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child.* 1994; 71.
6. Medeiros D BG. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome. *J Pediatr.* 1998; 133.
7. GR B. The non treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Pediatr.* 1987; 146.
8. Bolton-Maggs P MI. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenia against published guidelines. *Lancet.* 1997; 350.
9. Sotomayor Cea. Características Clínicas de Púrpura Trombocitopénica Inmune: revisión de 52 casos. *RevChilPediatr.* 2006; 77(1): p. 27-33.
10. Mazigh Mrad S OMBOea. Thrombocytopenic idiopathic purpura: predictive factors chronic disease. *PubMed.* 2009 Junio; 87(1).
11. Glanz J,FEea. A Population-Based, Multisite Cohort Study of the Predictors of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children. *Pediatrics.* 2008 Marzo; 121(3).
12. M.L C. Cuál es el pronóstico de la trombocitopenia inmunitaria crónica. *An Pediatr.* 2011; 74(5).
13. Barbosa B ML. Revisión de 71 casos de Púrpura Trombocitopénica Idiopática en niños. 1991. Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. Enero 1988 a Diciembre 1990.
14. Departamento de Hematología Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. Revisión de 115 casos de Púrpura Trombocitopénica Idiopática de niños ingresados al servicio de hematología. 1996..
15. V G. Comportamiento clínico-epidemiológico de 21 casos de Púrpura Trombocitopénica Idiopática en niños. Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. 2001..
16. Sánchez S. Comportamiento clínico-epidemiológico de la púrpura trombocitopénica Idiopática en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. 2004..

17. Mejía F. Factores de riesgo asociados en el desarrollo de púrpura trombocitopénica inmune crónica en los pacientes del servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. 2013. período Enero 2008 a Diciembre 2011.
18. Verdugo P KPSRea. Guías clínicas para el manejo del paciente pediátrico con trombocitopenia inmune primaria. Rev Chil Pediatr. 2011 Junio; 82(4).
19. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica. Protocolo de estudio y tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune. An Esp Pediatr. 1996; 44(6).
20. Harrington WJ MV. Demonstration of a thrombocytopenic purpura. J Lab Clin Med. 1951; 38.
21. Rodríguez H DM. Mecanismos celulares y bioquímicos involucrados en la fisiopatogenia de la púrpura trombocitopenia autoinmune. Gaceta Médica de México. 2002 Octubre; 138(5).
22. Berchtold P MRTPea. Autoantibodies against platelet membrane glycoproteins in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood. 1989; 74.
23. Koyanagi H KKea. Immunological study of childhood acute ITP at onset. Pediatr Hematol Oncol. 1992.
24. Semple JW MY. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura; relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity.. Blood. 1996; 87.
25. Baez L. Normas de Hemato-oncología pediátrica, Hospital Manuel de Jesús Rivera. 2007. Editorial Nuevo amanecer. Primera edición: 37-42.
26. Comité Nacional de Hematología. Guideline for diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. Arch Argent Pediatr. 2010; 108(2).
27. Donato H PAMMea. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. Pediatr Blood Cancer. 2009; 52.
28. Edslew PW RSTIea. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Br J Haematol. 2007; 138.
29. Wendell, FR. Treatment of the chronic immune thrombocytopenia. Clin Hematol. 1983; 12.
30. Alvarez, M. Lymphocytes from autoimmune thrombocytopenic purpura show a defective activation and proliferation after cytoplasmic membrane and intracytoplasmic mitogenic signals. Am J Hematol. 1993.

## **ANEXOS**



## FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOSPITAL INFANTIL MANUEL DE JESUS RIVERA

DEPARTAMENTO DE HEMATO-ONCOLOGIA

Ficha recolectora de datos PTI

Nombre y Apellidos:

Sexo:                      Edad al diagnóstico:                      Lugar de residencia:

Fecha de diagnóstico:

---

Peso:                      Talla:                      ASC:

Estado nutricional:

Eutrófico     Sobrepeso     Desnutrición

Situación clínica al diagnóstico: \_\_\_\_

Código 1: estándar      código 2: grave por hemorragia      código 3: grave por infección

---

Infecciones 4 semanas previas SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

Síntomas 2 semanas de evolución: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

---

Características hematológicas:

Aspirado de médula ósea \_\_\_\_

Megacariocito: presente \_\_\_\_ ausente \_\_\_\_

---

Tratamiento:

- Sin tratamiento
- Esteroides por vía oral
- Transfusiones: Plaquetas \_\_\_\_ Paquete \_\_\_\_
- Metilprednisolona

- Gammaglobulina

Score predictivo:

Menor de 9 puntos \_\_\_\_\_ Mayor o igual a 9 puntos \_\_\_\_\_

Factores al ingreso	Puntaje
Síntomas menor de 14 días de evolución	5
Edad menor de 10 años	3
Antecedente de infección 4 semanas previas	2
Recuento plaquetario menor de 10,000x $\text{mm}^3$	2
Género masculino	1

---

Evolución

- Remisión
- No remisión
- PTI Crónica

Esplenomegalia: Sí\_\_\_ No\_\_\_

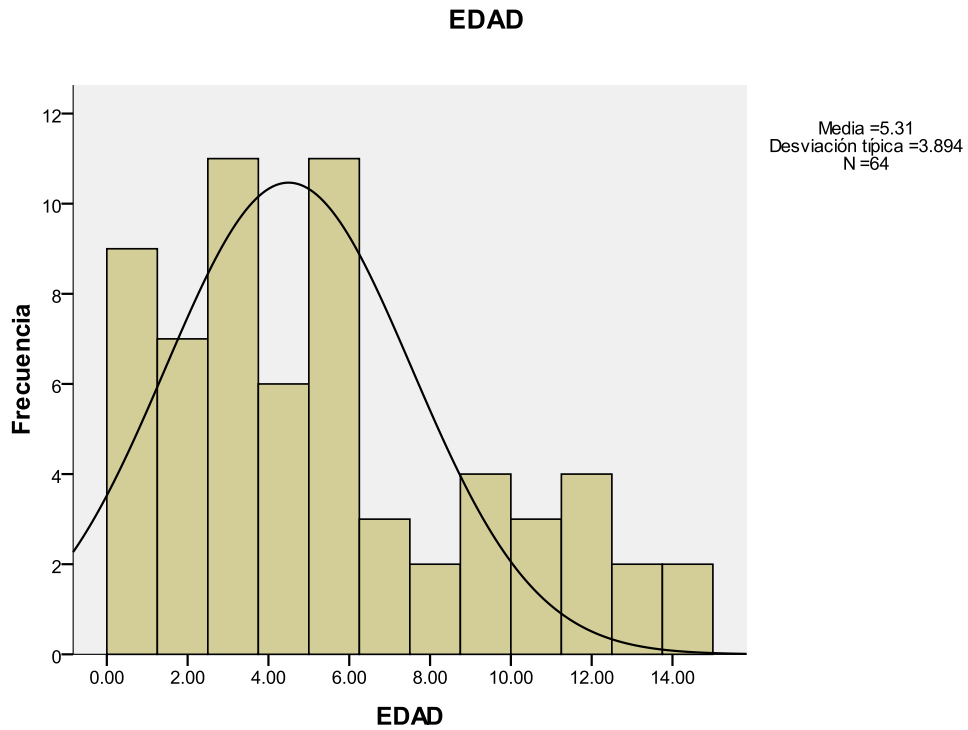
Condición actual:

**OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

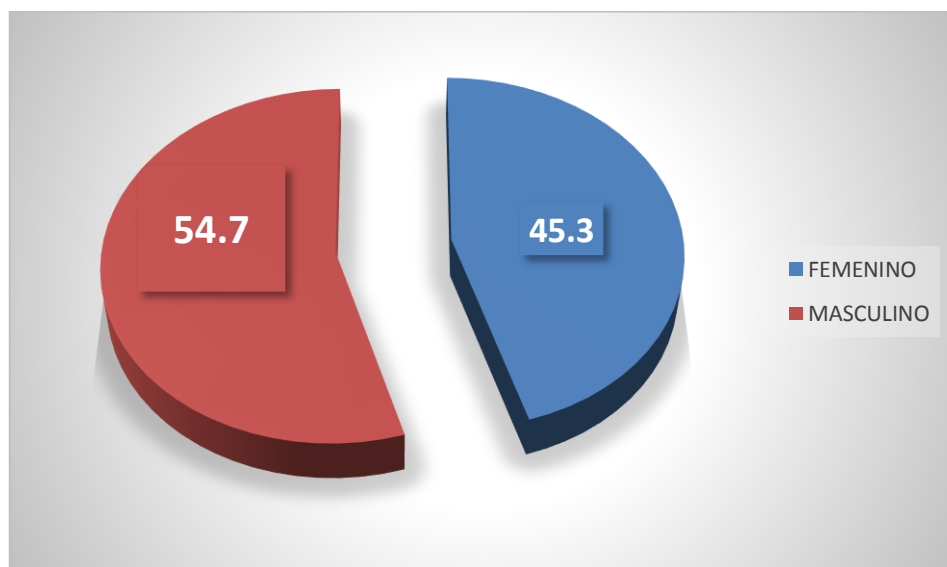
<b><i>Variable</i></b>	<b><i>Concepto</i></b>	<b><i>Escala o Categoría</i></b>
Edad	Tiempo cronológico transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico	Menor de 10 años 10 a más
Sexo	Características biológicas del individuo en relación al fenotipo de sus genitales externos.	Masculino Femenino
Procedencia	Zona geográfica del país donde vive el paciente al momento del diagnóstico	Managua Masaya Granada Carazo Rivas León Chinandega Nueva Segovia Estelí Jinotega Matagalpa Chontales Boaco RAAN RAAS Río San Juan Madriz
Estado nutricional	Es el valor de peso corporal, talla o índice de masa corporal del	Eutrófico

	individuo al momento del diagnóstico.	Sobrepeso Desnutrición
Infección 4 semanas previas	Presencia de morbilidad secundaria al contagio por virus, hongos o bacterias en los pacientes diagnosticados	Sí No
Tiempo de evolución de los síntomas	Tiempo de evolución de los síntomas que sea menor a dos semanas al momento del diagnóstico	Sí No
Clasificación de la plaquetopenia	Es el grado según el recuento plaquetario de los pacientes al momento del diagnóstico	Menor a 10,000 10,000 a más
Score predictivo	Puntaje alcanzado al momento del diagnóstico según factores al ingreso	< 9 puntos Mayor o igual a 9 puntos
Evolución del paciente	Condición de la enfermedad del paciente un año después del diagnóstico	Crónica Remisión

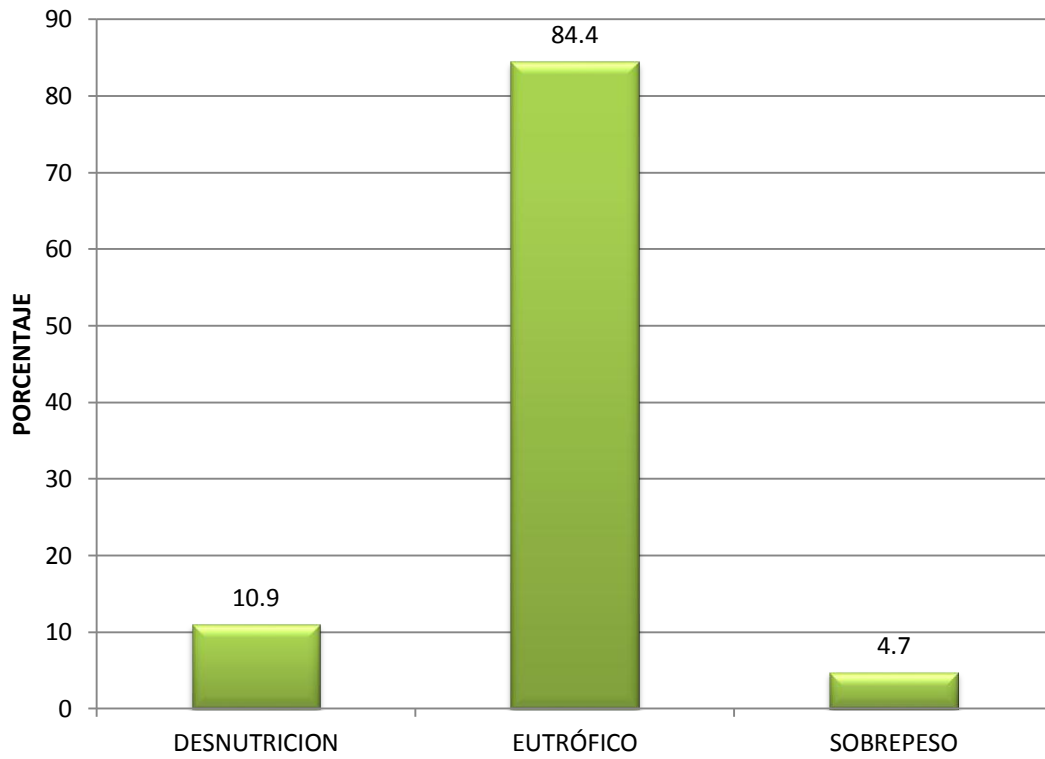
**Gráfico 1. Edad de pacientes diagnosticados con púrpura trombocitopénica autoinmune.**



**Gráfico 2. Distribución por sexo de pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune.**



**Gráfico 3. Clasificación del estado nutricional de los pacientes diagnosticados con púrpura trombocitopénica autoinmune.**



**Tabla 1. Procedencia de los pacientes diagnosticados con púrpura trombocitopénica autoinmune.**

		Frecuencia	Porcentaje
PROCEDENCIA	MANAGUA	38	59.4
	MASAYA	3	4.7
	GRANADA	3	4.7
	LEÓN	2	3.1
	CHINANDEGA	3	4.7
	BOACO	1	1.6
	CARAZO	4	6.3
	RAAN	2	3.1
	MATAGALPA	3	4.7
	RAAS	3	4.7
	NUEVA SEGOVIA	1	1.6
	RIO SAN JUAN	1	1.6
	Total	64	100.0

**Tabla 2. Componentes del score predictivo y frecuencia de presentación.**

FACTORES AL INGRESO		TOTAL	
		N= 64	% 100
EDAD	10 AÑOS O MÁS	11	17.2
	MENOR DE 10 AÑOS	53	82.8
SEXO	FEMENINO	29	45.3
	MASCULINO	35	54.7
ANTECEDENTE DE INFECCIÓN 4 SEMANAS PREVIAS	SIN ANTECEDENTE	52	81.3
	CON ANTECEDENTE	12	18.8
DÍAS DE EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS	MENOR DE 14 DÍAS	42	65.6
	14 DÍAS O MAS	22	34.4
RECUENTO DE PLAQUETAS	10,000 O MÁS	47	73.4
	MENOR A 10,000	17	26.6



**Tabla 3. Asociación de factores al ingreso con la evolución crónica de púrpura trombocitopénica autoinmune.**

		EVOLUCION				Total		Valor de p
		REMISION		PTI CRÓNICA				
		N	%	N	%	N	%	
<b>EDAD</b>	10 AÑOS O MÁS	8	72.7%	3	27.3%	11	100.0%	0.268
	MENOR DE 10 AÑOS	44	86.3%	7	13.7%	51	100.0%	
Total		52	83.9%	10	16.1%	62	100.0%	
<b>SEXO</b>	FEMENINO	23	79.3%	6	20.7%	29	100.0%	0.360
	MASCULINO	29	87.9%	4	12.1%	33	100.0%	
Total		52	83.9%	10	16.1%	62	100.0%	
<b>ANTECEDENTE DE INFECCIÓN 4 SEMANAS PREVIAS</b>	SIN ANTECEDENTE	41	82.0%	9	18.0%	50	100.0%	0.414
	CON ANTECEDENTE	11	91.7%	1	8.3%	12	100.0%	
Total		52	83.9%	10	16.1%	62	100.0%	
<b>DÍAS DE EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS</b>	Menor de 14 DÍAS	37	92.5%	3	7.5%	40	100.0%	0.013
	14 DÍAS o más	15	68.2%	7	31.8%	22	100.0%	
Total		52	83.9%	10	16.1%	62	100.0%	
<b>RECuento DE PLAQUETAS</b>	10,000 O MÁS	38	82.6%	8	17.4%	46	100.0%	0.647
	MENOR A 10,000	14	87.5%	2	12.5%	16	100.0%	
Total		52	83.9%	10	16.1%	62	100.0%	

**Tabla 4. Score predictivo en pacientes según evolución de la púrpura trombocitopénica**

		SCORE PREDICTIVO < 9 PUNTOS				Total	
		NO		SI			
		n	%	n	%	n	%
EVOLUCION	REMISION	25	48.1%	27	51.9%	52	100.0%
	PTI CRÓNICA	2	20.0%	8	80.0%	10	100.0%
Total		27	43.5%	35	56.5%	62	100.0%

**Tabla 5. Estimación del riesgo de Score <9 puntos y la evolución a cronicidad**

EVOLUCION		B	ERRO ESTÁNDAR	Wald	GL	Valor de P	OR	Intervalo de confianza del OR	
								Límite inferior	Límite superior
PTI CRÓNICA	Intersección	-2.526	.735	11.814	1	.001			
	SCORE < 9	1.309	.838	2.442	1	.118	<b>3.704</b>	.717	19.135
	SCORE DE 9 O MÁS	0	.	.	0	.	.	.	.

**Tabla 6. Sensibilidad y especificidad de los puntos de corte del score predictivo**

Coordenadas de la curva		
Variables resultado de contraste: SCORE PREDICTIVO		
Positivo si es mayor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 – Especificidad
-1.00	1.000	1.000
.50	.900	1.000
1.50	.900	.981
2.50	.900	.962
3.50	.600	.885
4.50	.400	.827
5.50	.400	.712
7.00	.300	.673
8.50	.200	.481
9.50	.000	.250
10.50	.000	.173
12.00	.000	.077
14.00	.000	.000
Variables resultado de contraste: SCORE PREDICTIVO		
Área		
0.25		