



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
DIAGNÓSTICO DE PURPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA ASOCIADOS A
SANGRADO GRAVE.

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:
DRA. LILIANA MARCOS CABRERA

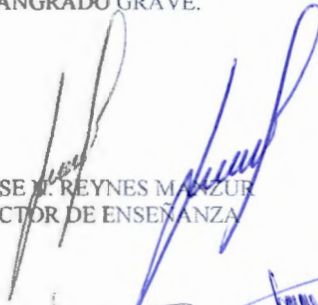
TUTOR DE TESIS :
DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
DRA. NORMA LOPEZ SANTIAGO



I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

MEXICO D.F. 2011.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
DIAGNÓSTICO DE PURPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA ASOCIADOS A
SANGRADO GRAVE.**



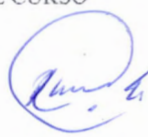

DR. JOSE M. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA





DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
TUTOR DE TESIS



DRA. NORMA LOPEZ SANTIAGO
TUTOR DE TESIS



ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO	
DEFINICION	1
EPIDEMIOLOGIA	1
FISIOPATOLOGIA	2
CUADRO CLINICO	3
DIAGNOSTICO	5
CLASIFICACION PTI	7
CLASIFICACION DEL SANGRADO	8
TRATAMIENTO	9
PRONOSTICO	14
PREGUNTA DE INVESTIGACION	15
JUSTIFICACION	15
OBJETIVOS	16
HIPOTESIS	17
DISEÑO	17
MATERIAL	18
CRITERIOS DE SELECCIÓN	18
METODO	19
VARIABLES	20
ANALISIS ESTADISTICO	20
ASPECTOS ETICOS	21
RESULTADOS	22
DISCUSION	29
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFIA	33
ANEXO "A" DEFINICIONES OPERACIONALES	36
ANEXO "B" HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	39

ANTECEDENTE Y MARCO TEORICO

DEFINICIÓN

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es un trastorno hemorrágico caracterizado por una cuenta plaquetaria baja aislada ($<150 \times 10^9/L$), en ausencia de otras causas clínicas aparentes de trombocitopenia, tales como infección por VIH, enfermedades autoinmunes, trastornos linfoproliferativos, mielodisplasia, cáncer, estados de inmunodeficiencia, inducido por drogas, trombocitopenia aloinmune y trombocitopenia congénita no inmune.¹

La PTI (también conocida como púrpura trombocitopénica primaria inmune) es un trastorno hematológico para el cual las estrategias de diagnóstico y tratamiento apropiadas son inciertas.²

Se trata de un trastorno inmunológico caracterizado por trombocitopenia persistente debido a anticuerpos antiplaquetarios que causan la destrucción prematura de las plaquetas por el sistema retículo-endotelial y en particular por el bazo. Este trastorno se caracteriza por destrucción periférica de plaquetas resultando en trombocitopenia y diátesis hemorrágica.^{3, 4, 5}

EPIDEMIOLOGIA.

La PTI es considerada la causa de trombocitopenia más frecuente en la edad infantil.⁸ Su incidencia estimada se ha reportado en diferentes estudios de 1 a 5 casos pediátricos por 100 000 habitantes por año.⁹ En otros reportes se menciona 4 a 6 casos por 100 000 niños menores de 15 años.^{8, 10}

Tiene un pico de incidencia entre los 2 y 5 años de edad,^{4, 8, 11, 12} y en un estudio realizado en Italia, reportan de 3 a 10 casos por año por cada 100 000 personas menores a 16 años de edad.¹ De acuerdo a la literatura no hay

diferencia estadísticamente significativa en relación a la presentación de PTI por género.⁸

FISIOPATOLOGIA

La PTI es mediada por auto-anticuerpos a ciertos antígenos plaquetarios definidos. Los factores que inician la producción de estos son desconocidos. Los principales blancos antigénicos para estos auto-anticuerpos son los epítopes de glicoproteínas IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, IV o V.^{4, 6, 12, 13}

Los auto-anticuerpos están presentes en 50 a 80% de niños con esta enfermedad. La mayoría son anticuerpos IgG dirigidos contra las glicoproteínas IIb/IIIa y/o Ib/IX. Los complejos de anticuerpos-plaquetas son eliminados rápidamente por macrófagos del bazo y el hígado resultando en trombocitopenia periférica.^{6, 11} Predominantemente son anticuerpos IgG pero pueden encontrarse IgM e IgA.⁴

Las plaquetas revestidas con anticuerpos IgG se unen a células presentadoras de antígenos a través de receptores Fcγ expresados por macrófagos tisulares, predominantemente en el bazo y el hígado, y son internalizados y degradados.^{4, 6, 8}

Las células presentadoras de antígenos no solo degradan las glicoproteínas plaquetarias, pueden también generar epítopes crípticas de otras glicoproteínas plaquetarias. Y una vez activadas expresan estos epítopes nuevos sobre la superficie celular y las células T CD34+ activadas.⁴

Las células T CD34+ son activadas y subsecuentemente activan a las células B que se diferencian a células plasmáticas y secretan anticuerpos antiplaquetarios. Estos anticuerpos pueden también afectar la producción de plaquetas por inhibición de la megacariopoyesis.⁴

Los niveles de anticuerpos no necesariamente correlacionan con la cuenta de plaquetas ni afectan la función de la totalidad de ellas. De hecho la mayoría de los niños con PTI no presentan sangrados serios aun con cuentas de plaquetas muy bajas.⁴

Un incremento compensatorio en la producción de plaquetas ocurre en muchos pacientes resultando en el típico hallazgo de un número anormal o elevado de precursores megacariocíticos en medula ósea. El nivel de trombopoyetina es normal reflejando una masa normal de megacariocitos.^{4, 6}

CUADRO CLÍNICO.

El inicio abrupto es visto principalmente en niños, con frecuencia siguiendo a una infección viral o inmunización.^{3, 11, 13} Cuando se trata de varicela hay que tener precauciones porque puede asociarse a trastornos de la coagulación.³

Usualmente hay historia de recuperación de una enfermedad viral reciente, infección de vías aéreas o gastroenteritis. También es una complicación bien reconocida de infecciones virales como Epstein-Barr, Citomegalovirus, VIH, Rubeola y Hepatitis A, B y C.^{4, 11, 13}

Las vacunas asociadas con más frecuencia a este trastorno son las de virus vivos atenuados. Especialmente triple viral.^{4, 11, 13}

La historia es corta, con aparición de purpura y gingivorragia en un periodo de 24 a 48hrs, con cuenta de plaquetas de menos de 10 a 20 x10⁹/L. los niños que presentan cuentas más altas de plaquetas rara vez tienen síntomas.³

La presentación es usualmente benigna, con enfermedad autolimitada y sangrado leve a moderado en un niño considerado previamente sano. De

manera típica inician con un cuadro súbito de equimosis, petequias y sangrado de piel y mucosas con cuenta baja de plaquetas.⁴

En el 80 a 90% de los niños la PTI aguda se presenta como un episodio agudo hemorrágico, que generalmente se soluciona en pocos días o semanas y por definición, dentro de los primeros 6 meses de evolución.^{3, 8}

No hay reportes en la literatura que asocien algún factor de riesgo específico (datos clínicos o de laboratorio) al momento del diagnóstico con la severidad del sangrado. Los estudios de Buchanan en donde se incluyen más de 300 pacientes, analizados en Gran Bretaña, buscando asociación entre factores de riesgo y sangrados graves, concluyen que no hay un dato clínico ni de laboratorio que se pueda relacionar en forma fehaciente con el riesgo de sangrado.^{14, 15}

Rosthøj y colaboradores en un estudio realizado en Dinamarca donde incluyeron 501 niños con diagnóstico de PTI, mencionan que existe un elevado riesgo de sangrado grave en estos pacientes, sin embargo, no reportan la existencia de factores de riesgo asociados.¹⁶ Kjaersgaard realizó otro estudio donde incluyó niños daneses con PTI, y reporta que el riesgo de sangrado grave es muy bajo, sin mencionar que haya encontrado un factor de riesgo asociado.¹⁷

En un estudio multicéntrico del Grupo Intercontinental para el Estudio de la PTI en niños publicado en 2008, Neunert y colaboradores reportan que a pesar de encontrar diferencia estadísticamente significativa en la cuenta de plaquetas entre los grupos de sangrado de diferente severidad (ninguna/leve, moderado, grave), este resultado no fue clínicamente significativo porque todos los grupos tenían cuentas de plaquetas $< 20\ 000/\text{mm}^3$. No solo las manifestaciones clínicas de sangrado difieren entre los niños, por razones que no son claras, su respuesta al tratamiento se comporta igual.¹⁸

La mayoría de los niños no tienen problemas de sangrado serios a pesar de cuentas de plaquetas muy bajas. Parece no haber correlación entre la gravedad de la enfermedad y el grado de trombocitopenia a la presentación.^{3,4}

La gravedad del sangrado al diagnóstico no predice el riesgo de subsecuentes episodios de sangrados serios.³

Raramente hay hematuria, sangrado gastrointestinal o hemorragia intracraneana (HIC). El riesgo de HIC es mayor durante el periodo inicial de trombocitopenia.⁴

La HIC es la complicación más grave de la PTI, afortunadamente es poco frecuente y se estima entre 0.5 y 1%,⁸ de acuerdo a las Guías Británicas entre 0.1 y 0.5%. Y por reportes de EUA entre 0.1 y 0.9%.^{3,4}

El sangrado que pone en peligro la vida es poco común y difícil de predecir.⁷ De los niños no tratados 0.9% tendrá una hemorragia fatal asociada con la presentación aguda.²

La forma crónica es más insidiosa, suele presentarse en niños mayores de 7 años con síntomas menos severos.

DIAGNÓSTICO

No hay estándar de oro para el diagnóstico. Generalmente se realiza por exclusión^{2, 3, 6, 11}. El diagnóstico principalmente se basa en historia clínica, examen físico y resultados de laboratorio (presencia de trombocitopenia sin otra causa).^{1,2} Casi siempre se encuentra en la historia clínica el antecedente de infección vírica o bacteriana o inmunizaciones en las 2 a 6 semanas previas al diagnóstico.^{3,8}

El diagnóstico de PTI puede, prácticamente confirmarse por un cuadro clínico hemorrágico moderado o severo de piel y/o mucosas, agudo en su presentación, con ausencia de otros datos físicos sugestivos de otras enfermedades (visceromegalias, adenopatías, hipertermia, manifestaciones sistémicas, antecedentes familiares u otros), en un paciente pediátrico que previamente estaba asintomático. ^{4, 13}

Típicamente el paciente parece sano excepto por equimosis y petequias. Un pequeño número tiene "púrpura húmeda" con sangrado oral en capa o sangrado mucocutáneo o gastrointestinal. No hay palidez ni hepatoesplenomegalia. Un bazo palpable sugiere una causa secundaria, aunque se puede encontrar esplenomegalia hasta en 12% de estos pacientes. ^{2, 4, 6}

Son esenciales biometría hemática completa y examen del frotis de sangre periférica. ^{1, 2, 3} En el estudio de sangre periférica lo único destacable será una trombocitopenia moderada o severa, siempre por debajo de $150 \times 10^9/L$ (con normalidad del resto de las series). ^{2, 4, 6}

No se considera indispensable el estudio de la médula ósea al diagnóstico, a menos que se tengan dudas del mismo. Se considera apropiado antes de iniciar tratamiento con glucocorticoides. ^{1, 4, 6, 8, 11, 13}

De acuerdo a las Guías Clínicas de la ASH, el aspirado de la médula ósea debe ser realizado para establecer el diagnóstico en pacientes con trombocitopenia persistente (más de 6 a 12 meses) y en aquellos en que no hay una respuesta a la IgIV, pero no para establecer el diagnóstico antes de iniciar este tratamiento. ^{2, 6, 8, 11, 13, 19}

Para las Guías Clínicas Británicas, el aspirado de médula ósea excluye algunas causas de trombocitopenia y puede solo confirmar que el cuadro es

compatible con destrucción periférica. Se considera necesaria en presencia de un cuadro clínico atípico o si no hay respuesta al tratamiento. También se recomienda antes de iniciar tratamiento con esteroides.^{3, 11, 13, 19}

No se considera útil la determinación de anticuerpos antiplaquetarios, ya que tienen una sensibilidad del 90% y una especificidad menor al 30%. Y los anticuerpos dirigidos contra complejos de glicoproteínas específicos tienen sensibilidad del 50% y especificidad del 80%. Un resultado negativo no excluye el diagnóstico.^{1, 3, 6}

Se debe realizar diagnóstico diferencial con enfermedades que se asocian a fracaso de la médula ósea, como leucemia aguda, anemia aplásica mielofibrosis, etc.

CLASIFICACIÓN DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA.

La PTI puede ser clasificada como primaria o secundaria. Sin embargo, la mejor forma para clasificarla es dividirla en aguda y crónica basados en la duración de la enfermedad, más que en la presentación clínica.^{4, 13} se clasifica de la siguiente manera:

Aguda.

Cuando la duración de la trombocitopenia es menor a 6 meses.^{1, 9} Esta forma se presenta en 60 a 75% de los pacientes.¹³ Y se define como la resolución completa de la trombocitopenia dentro de los 6 meses después del inicio de los síntomas.^{4, 6, 11, 13}

Crónica.

Se considera PTI crónica si la trombocitopenia persiste por más de 6 meses. Se ha visto hasta en un 20 a 30% de los pacientes con PTI. ^{4, 6, 9, 10, 11, 13}

Las Guías Británicas reconocen que hasta el 15 a 20% de los niños con PTI desarrollarán una forma crónica. ³

Ocurre más comúnmente en niños mayores y adolescentes (particularmente mujeres), tiene inicio insidioso y se caracteriza por ausencia de pródromo infeccioso. ⁴

Recurrente.

En esta forma de la enfermedad, después de la normalización del número de plaquetas, se producen una o más recaídas. Algunos reportes en la literatura la consideran dentro del grupo de las PTI crónicas. ⁹

CLASIFICACIÓN DEL SANGRADO

El sitio y extensión de los síntomas del sangrado puede permitir 3 diferentes tipos clínicos que deben ser diferenciados:

Tipo A: PTI asintomática-paucisintomática, tiene un rango de síntomas clínicos desde no presentar sangrado a algunas pocas petequias y algunas equimosis sin sangrado de mucosas.

Tipo B: PTI intermedia, con un cuadro clínico con más petequias, equimosis y hemorragias de mucosas.

Tipo C: PTI severa, con cuadro clínico con síntomas de sangrado cutáneo y de mucosas severos con al menos uno de los siguientes: hemorragia retiniana, HIC, otras hemorragias internas severas, choque hemorrágico y sangrado que ponga en peligro la vida. ¹

TRATAMIENTO.

Probablemente el mayor problema en el manejo de niños con PTI sea decidir entre el inicio del tratamiento para incrementar la cuenta de plaquetas o no tratar y observar la presencia de signos de mejoría espontánea o deterioro. ⁴

Depende del cuadro clínico y la cuenta de plaquetas. Debido a que la asociación entre estos dos aspectos no siempre es evidente, los síntomas clínicos de sangrado se consideran más importantes que la cuenta de plaquetas. ^{1, 3, 4, 8}

El objetivo del tratamiento es alcanzar lo antes posible un recuento de plaquetas lo suficientemente adecuado para evitar las consecuencias más graves como la HIC. ^{1, 3, 4, 6, 8, 19}

Las Guías de consenso Italianas consideran apropiado dar tratamiento cuando se presentan las formas B y C, y a la forma A cuando se presenta con cuenta de plaquetas menor de 20×10^9 /L, porque este es el nivel de plaquetas en que hay riesgo de HIC. ¹

Niños con cuentas de plaquetas $< 20 \times 10^9$ /L y sangrado de mucosas significativo o niños con cuentas $< 10 \times 10^9$ /L y púrpura menor deben recibir tratamiento con IgIV, Ig anti-D o corticosteroides. ⁴

Observación.

Sin tratamiento. Implica la necesidad de explicar el curso clínico de la PTI a los padres del niño afectado. En particular es importante indicar la restricción temporal de las actividades motoras, evitar algunos procedimientos (ej. extracciones dentales), evitar el uso de drogas (ej. Aspirina) que pueden empeorar los síntomas de sangrado. ^{1, 2, 3, 11, 13, 20, 21}

Niños con plaquetas $> 30 \times 10^9$ /L y púrpura menor no requieren tratamiento ni hospitalización. ⁴

Glucocorticoides.

Estudios clínicos aleatorizados demostraron que la terapia con glucocorticoides incrementa la cuenta de plaquetas más rápidamente que cuando no se administra tratamiento específico. ^{1, 2}

Los glucocorticoides pueden incrementar la estabilidad vascular y la sobrevivencia de las plaquetas. Efecto atribuido a disminución de la producción de anticuerpos antiplaquetarios y disminución de la eliminación de plaquetas opsonizadas. ^{1, 2, 4}

Dosis convencionales de glucocorticoides:

Prednisona a 2mg/kg/día o 60mg/m²sc/día por 14 días, seguido por disminución progresiva y suspensión al día 21. Dosis máxima 80mg/día. ^{1, 2, 4, 8, 11, 22}

Ciclos cortos de 2 a 3 días con altas dosis de prednisona y/o metilprednisolona son las más acertadas. ^{1, 2, 7}

Prednisolona a dosis de 1-2mg/kg/día por máximo 14 días, debe ser descontinuada en un máximo 2 -3 semanas independientemente de la cuenta de plaquetas por los efectos colaterales asociados a su uso prolongado. ³

Un curso corto de prednisolona a 4 mg/kg/día por 4 días puede ser suficiente. ³

Cursos cortos de altas dosis de dexametasona oral a 20-40mg/m²sc/día por 4 días (máximo 40mg/día) administrada en ciclos mensuales por 6 meses puede ser efectivo. ⁴

Glucocorticoides parenterales:

Metilprednisolona 15 a 30mg/kg IV en bolos por 3 días

La recuperación de plaquetas alcanzada es más rápida que la obtenida con los glucocorticoides por vía oral e igual de rápida que la vista con IgIV. ^{1, 2, 22}

Efectos adversos del uso de glucocorticoides

Facies cushinoides, acné, psicosis, retención hídrica, hiperglucemia, hipertensión, cataratas, pseudotumor cerebri, osteoporosis y retardo en el crecimiento. ¹

La mayoría de estos efectos usualmente resultan del uso de estos medicamentos por más de un mes. ¹

Inmunoglobulina IV

Se ha demostrado en múltiples estudios que el tratamiento inicial con IgIV en niños con PTI aguda incrementa la cuenta de plaquetas más rápidamente que

sin tratamiento específico y que con glucocorticoides orales. El mecanismo de acción inmunomoduladora no está bien entendido. ^{1, 2, 6}

Algunos estudios han demostrado que el efecto beneficioso de su uso en PTI coincide con interferencia de la eliminación fagocítica inmune mediada por el receptor Fcγ. ^{4, 11, 20}

Se considera efectiva para elevar la cuenta plaquetaria en más del 80% de los niños, y más rápidamente que los esteroides y cuando no se da tratamiento específico. ^{3, 6}

Debe reservarse para casos de urgencia por ser caro e invasivo, cuando no haya respuesta a esteroides y se tenga sangrado activo, o si se requiere algún tipo de cirugía. ^{3, 6, 15}

El régimen recomendado es 0.8mg/kg de IgIV para 1 día, y en casos severos una dosis total de 2g/kg dividido en 2 a 5 días. ^{1, 8}

Las Guías Británicas recomiendan dosis de 0.4g/kg diarios por 5 días o dosis única de 0.8g/kg o 1g/kg en 1 o 2 días. ^{3, 6, 13}

Efectos adversos de la inmunoglobulina IV:

Son comunes, alcanzando hasta en el 75% de los pacientes. ¹ Generalmente son leves, incluyen: cefalea, dolor de espalda, náusea, vómitos, fiebre, meningitis aséptica, insuficiencia y falla renal. ^{1, 4}

Otros inconvenientes son los tiempos de infusión prolongados y el relativo alto costo. ⁴

Transfusión de plaquetas.

Tienen un pequeño beneficio en PTI. En casos de sangrados que comprometen la vida. Después de una transfusión, usualmente no hay una elevación significativa en la cuenta de plaquetas. ^{1, 3, 8}

En el caso de que exista un sangrado importante que ponga en peligro la vida se recomienda dosis intermitente de 2 a 4 u/m²sc cada 6 a 8 hrs o infusión continua de 0.5 a 1u/m²/hora. ^{1, 2, 3, 11}

Altas dosis de esteroides e inmunoglobulina IV deben ser administradas al mismo tiempo para maximizar la oportunidad de que se eleve la cuenta de plaquetas y se detenga la hemorragia. ³

Hospitalización

No hay estudios que evalúen la efectividad de hospitalizar a los niños con PTI. ^{2, 23} Es apropiada en niños con sangrados severos, que comprometan la vida, independientemente de la cuenta de plaquetas. ^{2, 3, 4, 20, 24} Y también en niños con cuenta de plaquetas menor de 20×10^9 /L y sangrado de mucosas que pueda requerir intervención quirúrgica. ²

Sin embargo, no se considera apropiada en niños con cuenta de plaquetas de 20 a 30×10^9 /L y sin síntomas. Ni en aquellos con cuentas de plaquetas mayor a 30×10^9 /L asintomáticos o con púrpura menor. ²

Esplenectomía

Se ha realizado en niños con trombocitopenia que persiste por más de 1 año y que presenten sangrado importante, con cuentas de plaquetas $< 10 \times 10^9$ /L o de 10 a 30×10^9 /L con síntomas de sangrado. ^{2, 4}

Al menos 2 semanas previas a esplenectomía electiva, los niños deben ser inmunizados con la vacuna Haemophilus influenzae tipo b, anti-neumococo y meningocócica.^{2, 4, 6} Posterior a esplenectomía se alcanza un 70 a 80% de remisión completa.^{6, 10}

OTROS TRATAMIENTOS

Otras modalidades de tratamiento incluyen infusiones de plasma, azatioprina, danazol, interferon, inmunoglobulina anti-D y rituximab.^{1, 3, 4, 8}

No hay evidencia suficiente que apoye estos tratamientos. Los mecanismos de acción no están bien entendidos.^{2, 3}

PRONOSTICO.

El pronóstico habitualmente es favorable. Se considera excelente en menores de 10 años. En más del 70% de niños, el curso clínico es benigno y autolimitado.^{3, 4, 6, 9, 11}

La enfermedad se resuelve dentro de los 6 meses, independientemente si reciben tratamiento o no. Un 25% aproximadamente presenta recaída después del tratamiento inicial.^{3, 6, 7, 11} La cuenta de plaquetas se normaliza en 2 a 8 semanas, con recuperación de la mitad a dos tercios de los pacientes dentro de 4 semanas.^{2, 3, 26}

Las características al diagnóstico que se asocian con mayor riesgo de trombocitopenia persistente crónica incluyen historia de púrpura por más de 2 a 4 semanas antes del diagnóstico, sexo femenino, edad mayor de 10 años y una mayor cuenta de plaquetas a la presentación.^{2, 10, 27}

No hay indicadores pronósticos al diagnóstico que puedan predecir cual paciente persistirá con cuentas bajas de plaquetas y con sangrado. Y la severidad del sangrado al diagnóstico no predice el comportamiento a futuro.^{3, 4, 10, 25, 28}

El porcentaje de mortalidad se ha reportado en relación a la presencia de HIC, y varía de 0 a 55%.^{11, 15}

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Cuales son los factores de riesgo (datos clínicos y de laboratorio) al momento del diagnóstico que se asocian a sangrados graves (que ponen en peligro la vida) en niños con PTI?

JUSTIFICACION

La PTI es la causa de trombocitopenia más frecuente en la niñez, el sangrado grave o que pone en peligro la vida es en general bajo, aun con cuentas muy disminuidas de plaquetas, siendo la complicación más temida la hemorragia intracraneana.

Hasta el momento solo se ha reportado en la literatura que las cuentas de plaquetas de $< 20 \times 10^9 /L$ se asocian o predisponen a la presencia de sangrados que ponen en peligro la vida, sin embargo, esta condición no predice la gravedad del sangrado. Incluso se ha llegado a postular que existe un factor de riesgo en algunos pacientes que favorece la presencia de sangrados, incluyendo los que ponen en peligro la vida, aún cuando sus cuentas de plaquetas sean iguales a los que no sangraron.

No se conoce la frecuencia de sangrados graves en pacientes con PTI tratados en este instituto, ni las características clínicas y de laboratorio que se asocian a estos sangrados.

La finalidad de este estudio es identificar factores de riesgo asociados a sangrado grave o que comprometa la vida en pacientes con PTI. Y de esta forma ofrecer en un futuro un tratamiento más oportuno a aquellos pacientes que presenten estos factores de riesgo.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la frecuencia de hemorragias graves y analizar los factores de riesgo (datos clínicos y de laboratorio) presentes al momento del diagnóstico que puedan ser asociados a estas hemorragias en pacientes con PTI.

OBJETIVOS PARTICULARES

Describir cuadro clínico de presentación de la PTI en pacientes pediátricos que acuden al INP al momento del diagnóstico

Identificar cuáles son los sangrados graves que se presentan en estos pacientes y su frecuencia.

Estimar el tiempo de normalización de la cuenta plaquetaria.

Describir la evolución clínica y de laboratorio de los pacientes con PTI.

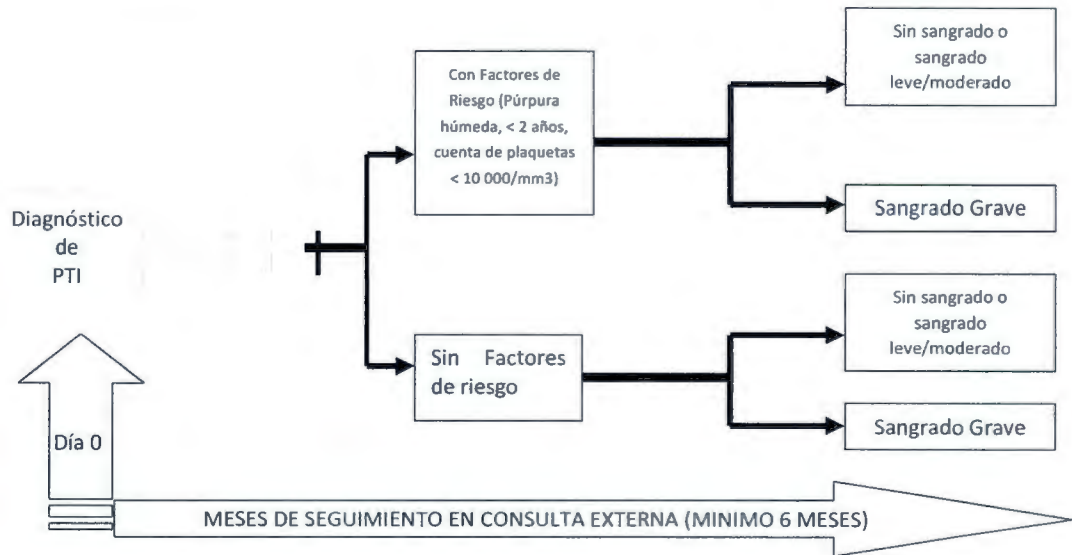
Determinar la asociación de los factores de riesgo (cuenta de plaquetas, edad, purpura húmeda al diagnóstico) con la ocurrencia de sangrado grave en los pacientes con PTI.

HIPOTESIS

Los factores de riesgo asociados a sangrados graves en pacientes con PTI son la presencia de purpura húmeda, cuenta de plaquetas menor a $10 \times 10^9 /L$ y la edad menor de 2 años al momento del diagnóstico.

DISEÑO.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal: de cohorte.



MATERIAL.

Población objetivo.

Pacientes femeninos y masculinos, de 1mes y hasta 17 años con 11 meses de edad, con diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática.

Población elegible.

Pacientes pediátricos atendidos en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo del 1º de Enero 1989 al 31 Diciembre del 2008.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de Inclusión.

Pacientes femeninos y masculinos.

Desde 1 mes de vida y hasta los 17 años 11meses de edad.

Con diagnóstico de PTI.

Con seguimiento en el Servicio de Hematología Pediátrica del INP en el periodo del 1º de Enero de 1989 al 31 de Diciembre del 2008.

Con seguimiento en consulta externa de Hematología por al menos 6 meses, a partir del inicio de síntomas.

Criterios de exclusión.

Pacientes con diagnóstico de PTI e inicio de tratamiento en otra institución, referidos para continuar seguimiento y tratamiento en este instituto.

Pacientes con diagnóstico de PTI realizado en este instituto y cuyo tratamiento esté a cargo de un servicio diferente de Hematología.

Pacientes con diagnóstico de PTI realizado en este instituto cuyo expediente no tenga nota de valoración inicial o bien que después de la valoración inicial no regresaron al seguimiento.

METODO.

En primer lugar se elaboró una hoja de recolección de datos para facilitar el análisis de los mismos. (ANEXO “”)

En coordinación con el Archivo Clínico de este Instituto se obtuvo una lista de números de expedientes de pacientes registrados en su base de datos con el Diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica idiopática entre el 1º de Enero de 1989 y el 30 de Junio del 2008, con la finalidad de que estos últimos tuvieran un seguimiento de por lo menos 6 meses (hasta 31 de Diciembre 2008) al momento del ingreso al estudio.

Se revisaron un total de 208 expedientes de pacientes que fueron atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica en el periodo comprendido del 1º de Enero de 1999 hasta el 30 de Junio del 2008, ya que por normatividad del servicio de Archivo, ya no se cuenta con los expedientes de pacientes que no siguen activos (en tratamiento continuo) después de 5 años, por lo que no fue posible revisar los expedientes de fechas previas.

Se distribuyeron en 3 grupos de edad para facilitar el análisis: Menores de 4 meses, de 4 a 120 meses y de 120 meses en adelante, ya que en el caso de los niños menores de 4 meses se han visto implicados anticuerpos maternos y en los mayores de 10 años de edad tienden a presentar cuadros crónicos con mayor dificultad para controlarlos.

VARIABLES.

Trombocitopenia

Púrpuras

Púrpura húmeda

Púrpura Trombocitopénica Idiopática Aguda/Crónica

Remisión

Detonante de la enfermedad

Sangrados graves

Factores de riesgo

Edad al diagnóstico

Género

ANALISIS ESTADISTICO

La Información obtenida se recopiló en tablas realizadas para este fin. Se utilizó estadística univariada, para las variables cualitativas: tasas y proporciones, para las variables cuantitativas medias, medianas, desviación estándar. Se realizó un estimado del Riesgo Relativo. Con un intervalo de confianza del 95%. La significancia estadística se consideró con un valor de $P < 0.05$. Mediante prueba de X^2 se estableció la significancia de los eventos. Debido a que nuestro fin era conocer detalladamente las características clínicas de utilidad para predecir eventos hemorrágicos graves.

ASPECTOS ÉTICOS

La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. Esto incluye investigación del material humano o de información identificables. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

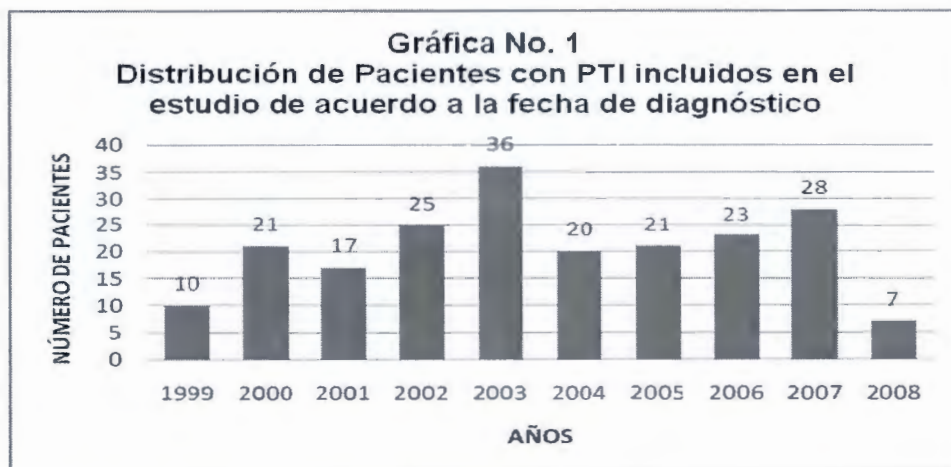
En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

Al publicar los resultados de la investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público.

Este trabajo no contempla efectuar ninguna intervención en los pacientes, es un estudio que se realizado en expedientes, por lo cual es un estudio con riesgo menor que el mínimo; y los investigadores se comprometen a salvaguardar la confidencialidad y el anonimato de los sujetos cuyos expedientes se revisaron.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 208 expedientes de pacientes con el diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del 1º de Enero de 1999 al 30 de Junio del 2008. Su distribución se representa en la siguiente gráfica.



FUENTE SECUNDARIA (REGISTROS DEL ARCHIVO CLINICO)

De los 208 casos incluidos en el estudio 116 pacientes (55.8%) corresponden al sexo masculino y 92 (44.2%) al femenino. El promedio de edad es de 54.95 meses (\pm D.S. 54.36, con rango de 1 a 201 meses). Se describe la frecuencia de edad y género en el Cuadro N°1.

Cuadro N° 1

Distribución de género por grupo de edad

GRUPO DE EDAD	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL n (%)
MENOR DE 4 MESES	24	9	33 (16)
DE 4 A 120 MESES	75	66	141(68)
MAYOR DE 120 MESES	17	17	34(16)

La estación del año en que se atendieron más casos es en primavera con 59 (28.4%). Se analizó la frecuencia de PTI en relación a la Estación del Año, sin encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa, como se describe en el Cuadro N° 2

Cuadro N° 2

Frecuencia de PTI en relación a la estación del año

ESTACIÓN DEL AÑO	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
PRIMAVERA	59	28.4
VERANO	47	22.6
OTOÑO	53	25.5
INVIERNO	49	23.6

En cuanto a exposición a algún factor detonante 107 (51.4%) no refirieron esta exposición, y en el resto, el más frecuente fue la infección viral de vías aéreas superiores con 59 (28.4%) casos, seguido por la aplicación de una vacuna viral o bacteriana en 30 (14.42%) casos. Con respecto a esto último, la más frecuente es por vacuna viral en 18 pacientes y bacteriana en 12 de ellos.

La forma de presentación clínica más frecuente es la Púrpura Húmeda con Sangrado Leve, en 87 pacientes que representa el 41.8%, seguida de Asintomáticos o con Púrpura seca,. Esta distribución se presenta en el siguiente cuadro:

Cuadro N° 3
Distribución de los pacientes pediátricos con PTI de acuerdo a la presentación clínica

RESENTACION CLÍNICA	FRECUENCIA	
	N	%
Asintomático o con Púrpura seca	62	29.8%
Púrpura húmeda con Sangrado Leve	87	41.8%
Púrpura Húmeda con Sangrado Persistente	20	9.6%
Sangrado Grave	39	18.7%

Un total de 39 pacientes presentaron sangrado grave (18.7%). Su distribución se describe en el Cuadro N° 4

Cuadro N° 4
Distribución de Pacientes que presentaron Sangrado Grave

TIPO DE HEMORRAGIA	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
NIVEL Hb <8 g/dL	17	8.1
MELENA	7	3.3
DESCENSO SUBITO DE LA Hb	6	2.8
CHOQUE HIPOVOLÉMICO	5	2.4
HIC	3	1.4
HEMATURIA	1	0.5
TOTAL	39	(18.7%)

En 5 de estos pacientes coincidieron 2 tipos de sangrados graves, de la manera siguiente:

Cuadro N° 5
Tipos de Sangrados Graves coincidentes en 5 pacientes

TIPO DE HEMORRAGIA	FRECUENCIA (n)
CHOQUE HIPOVOLEMICO Y NIVEL Hb <8 g/dL	3
HIC Y Hb <8g/dL	1
MELENA Y DESCENSO SÚBITO DE LA Hb (>2g/dL)	1

Al considerar como evento de interés a la intensidad del sangrado se observa que la variable Tipo de Púrpura tiene un riesgo 0.36 veces mayor para aquellos con Púrpura Húmeda con un IC de 1.237-1.505 y un valor de chi de 20.384 lo cual resultó estadísticamente significativo con valor de p menor de 0.0005.

Cuadro N° 6
Relación de datos clínicos y de laboratorio al momento del diagnóstico con la presencia de Sangrado Grave

VARIABLES ASOCIADAS	CATEGORÍAS	MEDIDA DE RESUMEN PARA EL EVENTO DE INTERÉS: INTENSIDAD DEL SANGRADO		RIESGO (IC AL 95%)	VALOR DE CHI ² (SIGNIFICANCIA = p)
		SIN SANGRADO GRAVE	CÓN SANGRADO GRAVE		
SEXO	MASCULINO	93	23	0.851 (0.420 – 1.725)	0.200 p = 0.655
	FEMENINO	76	16		
EDAD	DE 25 Y MÁS MESES	108	23	1.232 (0.605 – 2.508)	0.330 p = 0.565
	DE 1 A 24 MESES	61	16		
CUENTA PLAQUETARIA	10001 O MAS	55	12	0.921 (0.434 – 1.955)	0.046 p = 0.831
	10 000 Ó MENOS	114	27		

FACTOR DETONANTE	SIN FACTOR DETONANTE	83	24	0.603(0.296 – 1.229)	1.959 p = 0.162
	CON FACTOR DETONANTE	86	15		
TIPO DE PURPURA	PURPURA SECA	62	0	1.364 (1.237-1.505)	20.384 p = menos de 0.0005
	PURPURA HUMEDA	107	39		

En 146 pacientes (70.1%) se presentaron cuadros súbitos caracterizados por púrpura húmeda con datos de sangrado de severidad variable. En el resto, no hubo síntomas o fueron muy leves, 3 con equimosis, 7 con petequias y 48 con petequias y equimosis, y 7 sin síntomas (en estos últimos la trombocitopenia fue un hallazgo al tomar preoperatorios o estudios de laboratorio por otra razón).

Se realizó una estimación del tiempo de normalización de la cuenta plaquetaria, y se obtuvo que 190 pacientes (91%) alcanzaron cifras de normalidad en un rango de 2 a 480 días (16 meses), con una media de 29.27 días con desviación estándar de 42.09. Sin embargo, no todos estos pacientes lograron conservar esa cifra de plaquetas, ya que algunos de ellos presentan la forma recurrente de la variedad crónica de la enfermedad.

Con respecto a la evolución de la enfermedad hacia la curación o a su forma crónica, se encontró que un total de 147 pacientes (70.6%) cursaron con la forma aguda de la enfermedad y 61 pacientes (29.3%) persistieron con cuentas bajas de plaquetas con o sin síntomas y evolucionaron a la cronicidad.

De los 147 pacientes con la forma aguda de la enfermedad, el 88.4% eran menores de 10 años de edad (130 pacientes), de los cuales 33 pacientes eran menores de 4 meses, un total de 62 pacientes (42.1%) presentó la exposición a una infección viral o bacteriana, respiratoria o gastrointestinal. Tres cuartas partes tenían cuentas de plaquetas menores de $10 \times 10^9/dL$ y poco más de la mitad eran varones (56.46%), sin ser estadísticamente significativo.

En cuanto a los pacientes que evolucionaron a la forma crónica, la mitad de ellos tuvo un inicio insidioso, un 57.3% (35 pacientes) tenían cuentas de plaquetas menores a $10 \times 10^9/L$ al momento del diagnóstico, una tercera parte tuvo antecedente de exposición a proceso infeccioso viral (respiratorio o gastrointestinal). Y no se apreció diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la distribución de estos pacientes de acuerdo al género.

Cuadro N° 7
Relación de datos clínicos y de laboratorio al momento del diagnóstico con la evolución hacia la cronicidad

VARIABLES ASOCIADAS	CATEGORÍAS	MEDIDA DE RESUMEN PARA EL EVENTO DE INTERÉS: CRONICIDAD		RIESGO (IC AL 95%)	VALOR DE χ^2 (SIGNIFICANCIA = p)
		PTI AGUDA	PTI CRONICA		
GENERO	MASCULINO	83	33	1.100 (0.604 – 2.00)	0.098 p = 0.755
	FEMENINO	64	28		
EDAD	MENOR DE 10 AÑOS	130	44	2.955 (1.390 – 6.281)	8.381 p = 0.004
	MAYOR DE 10 AÑOS	17	17		
CUENTA PLAQUETARIA	MENOS DE $10 \times 10^9/dL$	106	35	1.921 (1.031 – 3.579)	4.285 p = 0.038
	MAS DE $10 \times 10^9/dL$	41	26		
INFECCIÓN VIRAL O BACTERIANA	SIN INFECCIÓN	85	45	0.487 (0.253 – 0.941)	4.678 p = 0.031
	CON INFECCIÓN	62	16		
FORMA DE INICIO	SÚBITO	116	30	3.867 (2.040-7.330)	18.213 p = menos de 0.0005
	INSIDIOSO	31	31		

De lo anterior, se puede resumir que la edad mayor de 10 años incrementa el riesgo de evolución a la cronicidad, en 1.95 veces con un valor de p menor a 0.005, lo cual lo hace estadísticamente significativo.

Así mismo, se puede apreciar en el cuadro siguiente, que en los pacientes con edad mayor a 10 años (120 meses) la frecuencia de cronicidad fue del 50% comparada con un 31.2% en los menores de esta edad.

Cuadro No. 8

Frecuencia de PTI crónica por grupos de edad

RANGO DE EDAD	CRONICIDAD n (% dentro de su grupo de edad)
Menor de 4 meses	0/33 (0)
De 4 a 120 meses	44/141 (31.2)
Mayor de 120 meses	17/34 (50)
Total	61/208 (29.3)

De los pacientes que evolucionaron a una forma Crónica, se observó que 24 de ellos (39.3%) alcanzaron una recuperación de la cuenta plaquetaria a rangos normales más de 6 meses después del inicio de su padecimiento. En 2 de estos pacientes posterior a Esplenectomía a más de 3 años del inicio de síntomas. El resto de manera casi espontánea en rango variable de tiempo, desde 7 meses hasta 7 años después. En 21 de los pacientes (34.4%) con la forma crónica se observó una recuperación parcial de la cuenta plaquetaria, en rangos por arriba de $50 \times 10^9/L$ sin síntomas de sangrado. Y sólo 16 pacientes (7.6% del total de pacientes incluidos en el estudio) permanecieron sin evidencias de recuperación de las cuentas de plaquetas.

DISCUSION

En la actualidad aun persisten muchas controversias en relación con la Purpura Trombocitopénica Idiopática, desde la existencia de factores de riesgo o indicadores de sangrado grave hasta el tratamiento ideal, por lo que el presente estudio tuvo como finalidad conocer si en la población atendida en el Instituto Nacional de Pediatría era posible establecer estos factores de riesgo para sangrado grave.

Los resultados obtenidos en cuanto a la edad de presentación y frecuencia por género, coinciden con la literatura, ya que el promedio de edad fue de 4 años y medio, sin diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la distribución por género. Al igual que lo reportado por Aziza y cols., en su estudio realizado en el Georgetown University Medical Center, donde se menciona la presentación habitual entre 1 y 10 años de edad con pico de incidencia alrededor de los 5 años. Sin embargo, también se menciona que la mayoría de los casos ocurren durante los meses de invierno, a diferencia del presente estudio, donde no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de presentación en las diferentes estaciones del año.⁴

En relación a la exposición a algún factor detonante, infección o inmunización reciente, este estudio muestra que un poco más de la mitad de los pacientes no tuvo esta exposición, y del resto, más de la mitad (58.4%) tuvo una infección de vías aéreas superiores dentro de las 8 semanas previas al inicio de la púrpura, seguido por inmunización viral o bacteriana en una quinta parte de los casos. Similar a lo publicado en las Guías para la Investigación y manejo de la Purpura Trombocitopénica Idiopática por la Sociedad Británica de Hematología, donde sólo se mencionan que con frecuencia el inicio es abrupto posterior a una infección o inmunización viral.^{3, 11, 13}

A pesar de que la tendencia actual es dar tratamiento por la cuenta de plaquetas más que por la severidad de los síntomas, las Guías Británicas reportan que sólo el 4% de los pacientes presentará síntomas severos como sangrado gastrointestinal o epistaxis grave, en relación a lo anterior, este estudio reporta la presentación de sangrado grave (que pone en riesgo la vida) en un 18.7% de los pacientes. Probablemente se encontró un porcentaje mayor a lo reportado en la literatura, en virtud de que se consideraron sangrados graves los descensos súbitos en la hemoglobina y los reportes iniciales de hemoglobina menores de 8g/dL, siendo difícil establecer con certeza si estas cuentas bajas de hemoglobina en los estudios de ingreso eran consecuencia directa del padecimiento actual. Varios estudios han confirmado que la incidencia de hemorragia intracraneana, el sangrado grave más temido, es cercano a 0.1-0.5%, en la población considerada en el presente estudio se estimó un 1.4%.

Además de las Guías Británicas, existen otros autores, entre ellos Aziza, Panepinto y cols. que coinciden en que no existen indicadores o predictores de sangrado grave, sólo que la mayoría de los pacientes que desarrollaron hemorragia intracraneana tenían cuentas de plaquetas $< 20 \times 10^9/L$. En relación a este punto, los pacientes en quienes se vió un incremento de 0.34 veces en el riesgo para sangrado grave en el presente estudio fueron los pacientes que presentaron púrpura húmeda al momento del diagnóstico, con un resultado estadísticamente significativo. Los otros factores de riesgo considerados en la hipótesis no mostraron diferencia estadísticamente significativa.^{3, 4 y 11}

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes (70.1%) tuvo un cuadro de presentación caracterizado por inicio súbito y sangrado leve, similar a lo reportado en la literatura.

Respecto a la cronicidad, en el estudio actual un 29.3% de los pacientes evolucionaron a la cronicidad, siendo más frecuente esta evolución en pacientes mayores de 10 años de edad, alcanzando un 50%, en este grupo. Panepinto en

su estudio refiere que el pronóstico es excelente en aquellos pacientes menores de 10 años de edad, y Belletruti en un estudio multicéntrico realizado en Canadá entre 1994 y 2003 reportó que no hay características pronósticas específicas, y que las características clínicas y de laboratorio que tienden a predecir el desarrollo de la forma crónica son: un cuadro insidioso de presentación, sexo femenino, edad mayor de 10 años y una cuenta plaquetaria al diagnóstico $> 20 \times 10^9/L$. En un estudio prospectivo de 2540 pacientes realizado por el Intercontinental Childhood ITP Study Group, demostraron una incidencia de PTI crónica de 47.1% en niños mayores de 10 años de edad comparado con 23.1% en lactantes y 28.1% en aquellos con edades entre 1 y 10 años al momento del diagnóstico.

Los estudios actuales de pacientes con PTI se basan principalmente en estudios retrospectivos, incluyendo series de casos y muy pocos estudios prospectivos, cuya principal limitación es el corto seguimiento que se les da a los pacientes debido a la velocidad con que se alcanzan cuentas adecuadas de plaquetas. Los estudios retrospectivos tienen el inconveniente de un pobre control de calidad en los datos reportados y en la selección de pacientes.

CONCLUSIONES

La PTI es un padecimiento benigno en la mayoría de los pacientes con resolución del cuadro en menos de 6 meses del inicio de síntomas, excepto para aquellos pacientes de más de 10 años de edad al momento del diagnóstico.

La frecuencia de sangrado grave fue de 18.7%, cifra mayor a la reportada en la literatura. El presente estudio mostró que tener púrpura húmeda al momento del diagnóstico incrementa en 0.34 veces el riesgo de sangrado grave y no fue posible establecer que la cuenta de plaquetas $< 10 \times 10^9/L$ y la edad menor de 2 años sean factores de riesgo asociados a estos sangrados. El 1.4%

de los pacientes presentó hemorragia intracraneana, por encima de lo reportado en la literatura que va de 0.1 a 0.5%

El cuadro clínico de presentación es de inicio súbito con sangrado leve en el 41.82% de los pacientes. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes evoluciona a la cronicidad, excepto en los mayores de 10 años de edad, en quienes alcanza hasta el 50%.

El problema principal del presente estudio es que se trata de un estudio retrospectivo, con datos tomados de los expedientes clínicos de los pacientes, que no cuentan en ocasiones con información completa, y por lo tanto limitan el análisis y la utilidad de los mismos. Por lo que se requiere un estudio idealmente prospectivo, con mayor número de pacientes, con diseños aleatorizados, multicéntricos y con un seguimiento a largo plazo para poder intentar definir diferentes estrategias de abordaje, estandarizar tratamientos, efectos adversos de estos tratamientos, costos, etcetera.

BIBLIOGRAFIA

1. De Mattia D. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Haematologica* 2000; 85: 420-424
2. N. George. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology. *Blood* 1996;88: 3-40
3. Working Party of the British Committee for the Standards in Hematology, General Hematology Task Force. Guidelines for the Investigation and management of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120: 574-596
4. Aziza T. Shad. Treatment of Immune Thrombocytopenic purpura in Children. *Current concepts. Pediatr Drugs* 2005;7(5):326-336
5. Hui Zao. Retrospective analysis of 472 Chinese children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a single center experience. *Haematologica* 2005;90(6):860-861
6. Cines DB. Immune Thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 346, 13;2002: 995-1006
7. Tarantino MD. The pros and cons of drug therapy for immune thrombocytopenic purpura in children. *Hematol Oncol Clin n Am* 18;2004:1301-1314
8. Madero L. Púrpura trombocitopénica idiopática: controversias. *BSCP Can Ped* 25, 2001No 2. 291-302
9. Díaz C. Púrpura trombocitopénica inmune crónica y recurrente. *An Pediatr (Barc)* 59: 1, 2003. 6-12
10. Belletrutti M. Chronic Immune Thrombocytopenic purpura in children. A survey of the Canadian experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:95-100
11. Panepinto JA. Acute idiopathic Thrombocytopenic Purpura of Childhood. Diagnosis and Therapy. *Pediatric Emergency Care* 2005;21(10):691-698

12. Alexander K.G. Evaluating the Child with Purpura. *Am Fam Physician* 2001;64:419-28
13. Nugent DJ. Immune Thrombocytopenic Purpura of Childhood. *Hematology* 2006; 97-103
14. Buchanan GR. Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:S42-S46
15. Kühne T., Buchanan GR. A prospective comparative study of 2450 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003;143:605-8
16. Rosthøj S, Heudlund-Trautiger I. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A prospective Nordic study of unselected cohort. *J Pediatr* 2003;143(3):287-9
17. Kjaersgaard M. Epidemiology, disease presentation and course of idiopathic thrombocytopenic purpura in Danish children from 1998-2000. *Ugeskf Laeger* 2008;170(22):1922-6
18. Neunert CE, Buchanan GR. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112:4003-8
19. Iris Treutiger. Initial management of children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries. *Acta Paediatrica* 2006;95:726-731
20. Cines DB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005; 106:2244-2251
21. Blanchette VS. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management. *Pediatr Clin N Am* 55 (2008):393-420
22. Psaila B. Immune Thrombocytopenic Purpura. *Hematol Oncol Clin N Am* 21(2007):743-759
23. Chen M. Cost-effectiveness of treatment for Acute Childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) – a Systematic Review. *The Journal of International Medical Research* 2008, 36:572-578
24. Tarantino MD. Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol* 14;526-534

25. Sik Lee M. Intracranial hemorrhage associated with idiopathic thrombocytopenic purpura: Report of seven patients and a meta-analysis. *Neurology* 1998;50:1160-1163
26. Kalpathi R. Diagnosis, pathophysiology and management of children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin in Pediatrics* 2008;20:8-16
27. Dickerhoff R. The clinical course of immune thrombocytopenic purpura in children who did not receive intravenous immunoglobulins or sustained prednisone treatment. *J Pediatr* 2000;137:629-32
28. Kühne T. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001;358:2122-25

ANEXO "A"

DEFINICIONES OPERACIONALES

Trombocitopenia. Variable cuantitativa.

Es una cuenta de plaquetas en sangre periférica menor a $150 \times 10^9/L$, reportado en biometría hemática tomada por punción venosa periférica. Se mide con Cuenta de plaquetas $\times 10^9/L$.

Purpura seca. Variable cualitativa.

Lesiones hemorrágicas cutáneas de color purpúreo o rojo parduzco producto de la extravasación hemática dérmica, que no desaparecen a la vitropresión. Se clasifica en petequias (redondeadas y puntiformes, menores de 3mm de diámetro) y equimosis (placas irregulares mayores de 3mm de diámetro), víbices (lesiones lineales). Se mide como presencia o ausencia del signo.

Purpura húmeda. Variable cualitativa.

Es el sangrado de mucosas, habitualmente localizado a la cavidad oral en capa o en puntos bien localizados, generalmente no pone en riesgo la vida, se considera una manifestación leve de sangrado, sin embargo, cuando se presenta en una magnitud considerable o bien es sangrado en capa difícil de controlar puede hablar de la inminencia de un sangrado grave. Se mide su presencia o ausencia.

Purpura trombocitopénica aguda/crónica. Variable cualitativa, dicotómica.

Se define como Aguda cuando la trombocitopenia tiene resolución completa dentro de los 6 meses después del inicio de los síntomas, independientemente del tratamiento administrado.

La forma crónica es cuando la trombocitopenia persiste por más de 6 meses del inicio de los síntomas, o bien cuando esta tiende a remitir pero reaparece periódicamente sin un tiempo definido, independientemente del tratamiento administrado. Se mide en Aguda o crónica.

Remisión. Variable cualitativa, dicotómica.

Es la resolución completa de síntomas con normalización de la cuenta de plaquetas. Se mide como Remisión completa o Remisión parcial.

Detonante de la enfermedad. Es una variable cualitativa dicotómica.

Es el proceso infeccioso (de vía respiratoria superior o gastrointestinal) o vacunación previa al inicio de la enfermedad y que puede estar relacionado con el desarrollo de la misma. Se mide como la presencia o ausencia del detonante.

Sangrado grave. Variable cualitativa.

Toda hemorragia que ponga en peligro la vida ya sea por la intensidad del sangrado o por el sitio en que se localice, por ejemplo, Hemorragia Intracraneana, sangrado de tubo digestivo, hematuria, Hb menor de 8 g/dL (no crónica o relacionada con deficiencia de hierro) o el descenso agudo de la Hb de 2gr o más. Se mide su presencia o ausencia.

Factores de riesgo. Variable cualitativa

Son aquellos datos clínicos y de laboratorio que el paciente presenta al momento del diagnóstico y que se asocian con un resultado no favorable en la evolución de la enfermedad. Se mide su presencia o ausencia.

Edad al diagnóstico. Variable cuantitativa.

Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente en estudio hasta la realización del diagnóstico de PTI. Se mide en años.

Género. Variable cualitativa.

Son las características biológicas del paciente en estudio. Se mide como masculino, femenino.

ANEXO "B"

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

No. _____

NOMBRE: _____ No. Expediente: _____ Edad: _____ Género: _____

Fecha de Nacimiento: _____ Fecha de Dx: _____

- 1) Antecedentes Personales Patológicos
 - 1.1 Enfermedades virales recientes NO SI
 - 1.2 Discrasias sanguíneas NO SI
- 2) Antecedentes Heredofamiliares
 - 2.1 Familiares con Dx de PTI NO SI
 - 2.2 Discrasias sanguíneas NO SI
- 3) Uso de medicamentos
 - 3.1 Heparina NO SI
 - 3.2 AAS NO SI
 - 3.3 Sulfonamidas NO SI
 - 3.4 Otros NO SI

Cual? _____
- 4) Proceso detonante
 - 4.1 Antecedente de infección viral Respiratorio Alto NO SI
 - 4.2 Antecedente de Infección intestinal NO SI
 - 4.3 Otras infecciones NO SI
 - 4.4 Antecedente de vacunación NO SI
- 5) Tipo de vacuna
 - 5.1 Pentavalente NO SI
 - 5.2 Triple viral NO SI
 - 5.3 Otra NO SI

Cual? _____
- 6) Intervalo entre el proceso detonante y cuadro purpúrico (días) _____
- 7) Tiempo de evolución al momento del Dx (días) _____
- 8) Cuadro clínico
 - 8.1 Asintomático (púrpura seca) NO SI

Recibió esteroide NO SI
 - 8.2 Púrpura húmeda, equimosis, petequias, sin sangrado activo NO SI

Recibió esteroide NO SI
 - 8.3 Púrpura húmeda y hgia autolimitada con sangrado < 10' que cede con medidas locales NO SI

Recibió esteroide NO SI
 - 8.4 Púrpura húmeda con sangrado activo > 10' que requirió tto médico NO SI

(Como taponamiento nasal, sangrado transvaginal)

 - 8.4.1 Esteroide (MPS, HCT o PDN) NO SI
 - 8.4.2 Ig IV NO SI
 - 8.4.3 Ambos NO SI
 - 8.4.4 Otro NO SI

Cual? _____
 - 8.5 Manifestaciones hemorrágicas graves
 - 8.5.1 Hgia intracraneana o sospecha de la misma NO SI FECHA: _____
 - 8.5.2 Hematuria persistente NO SI FECHA: _____
 - 8.5.3 Melena NO SI FECHA: _____
 - 8.5.4 Hb < 10 a su ingreso NO SI FECHA: _____
 - 8.5.5 Descenso agudo de 2gr de Hb NO SI FECHA: _____
 - 8.5.6 Choque hipovolémico NO SI FECHA: _____

- 9) Exploración Física
- 9.1 Petequias NO SI
- 9.2 Equimosis NO SI
- 9.3 Sangrado activo NO SI
- 9.4 Hepatomegalia NO SI
- 9.5 Esplenomegalia NO SI
- 9.6 Adenomegalia NO SI
- 9.7 Palidez NO SI
- 9.8 Púrpura húmeda NO SI
- 10) BH (Diagnóstica)
- 10.1 Hb/Hcto _____
- 10.2 Leucocitos (S/L f1) _____
- 10.3 Plaquetas _____
- 10.3.1 < 10 mil NO SI
- 10.3.2 10 a 50 mil NO SI
- 10.3.3 > 50 mil NO SI
- 11) FSP (Anormalidades) _____
- 12) Se realizó Aspirado de Médula Ósea NO SI
- 12.1 Motivo _____
- 12.2 Resultado (+/- malignidad) _____
- 13) Hospitalización NO SI Fechas _____
- 14) Tratamiento ambulatorio (PDN, etc. tiempo de tto) _____
- 15) Seguimiento _____
- 15.1 Tiempo de recuperación de plaq a > 20mil (días) _____
- 15.2 Tiempo de recuperación de plaq a > 50mil (días) _____
- 15.3 Tiempo de recuperación de plaq a > 100mil (días) _____
- 16) Evolución a la cronicidad NO SI
- 17) Si evolucionó a la cronicidad, cifra de plaquetas
- | | | |
|--------------------|-------------|--------------|
| 17.1 < 10 mil | Sintomático | Asintomático |
| 17.2 10 a 20 mil | Sintomático | Asintomático |
| 17.3 > 20 ≤ 50mil | Sintomático | Asintomático |
| 17.4 >50 a 100 mil | Sintomático | Asintomático |
- 18) Púrpura recurrente NO SI
- 19) Patrón de recurrencia _____
- 19.1 2 a 3m
- 19.2 4 a 6m
- 19.3 > 6m
- 20) Tto empleado en púrpura crónica y recurrente
- 20.1 Esteroide (PDN) NO SI
- 20.2 Danazol NO SI
- 20.3 Quimioterapia NO SI Cual? _____
- 20.4 Inmunosupresor NO SI Cual? _____
- 20.5 Esplenectomía NO SI
- 21) Complicaciones NO SI
- 22) Defunción NO SI
- 23) Consultas
- 23.1 Número _____
- 23.2 Fecha de Última consulta _____
- 23.3 Última BH _____

- 23.4 Alta NO SI
- 24) Respuesta al tratamiento NO SI
- 24.1 Remisión completa NO SI
- 24.2 Remisión parcial NO SI
- 24.3 Sin remisión NO SI
- 25) COMENTARIO:

26) En caso de recurrencia anotar las fechas, BH, evento adverso y tto administrado

FECHA (días del Dx)									
Hb									
Leucos									
Plaquetas									
Sintomas									
Tx									