



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES PRONÓSTICOS DE PÚRPURA
TROMBOCITOPÉNICA CRÓNICA EN INSTITUTO DE
SALUD DEL NIÑO 2010-2016**

PRESENTADA POR

ESPERANZA MARÍA WATANABE AVALOS

ASESOR

PAUL RUBÉN ALFARO FERNÁNDEZ

TESIS

PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN
MEDICINA CON MENCIÓN EN HEMATOLOGÍA CLÍNICA

LIMA – PERÚ

2017



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES PRONÓSTICOS DE PÚRPURA
TROMBOCITOPÉNICA CRÓNICA EN INSTITUTO DE SALUD
DEL NIÑO 2010-2016**

TESIS

**PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRA EN MEDICINA
CON MENCIÓN EN HEMATOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTADA POR
ESPERANZA MARÍA WATANABE AVALOS**

**ASESOR
DR. PAUL RUBÉN ALFARO FERNÁNDEZ**

LIMA, PERÚ

2017

Jurado

Presidente : Mtra. Rosa Gutarra Vílchez, Doctora en Pediatría, Ginecología y

Obstetricia, Medicina Preventiva y Salud Pública.

Miembro : Mtro. Juan Carlos Velasco Guerrero

Miembro : Mtra. Rosa Angélica García Lara, Maestra en Educación con
mención en Docencia e Investigación Universitaria.

A Dios, por darme salud y bendiciones.
A mi familia, en especial a Olguita, Katherine,
Yvan y a mi padre Gabino, por los ejemplos de
perseverancia, constancia, y por su amor

Agradecimiento

A mis maestros Dr. Rubén Alfaro y Dra. Rosa Gutarra,
por su dedicación y motivación para la culminación de mi maestría

A mi Mtra. Rosa García, por sus enseñanzas para redactar la tesis
Al Ing. Estadístico Armando Barrientos, por su apoyo en la metodología de la
tesis

ÍNDICE

	Páginas
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Índice	v
Resumen	vi
Abstract	vii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	4
1.1 Antecedentes de la investigación	
1.2 Bases teóricas	
1.3 Definición de términos básicos	
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES	19
2.1 Formulación de la hipótesis	
2.2 Variables y su operacionalización	
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	24
3.1 Tipo y diseño de la investigación	
3.2 Diseño muestral	
3.3 Procedimientos de recolección de datos	
3.4 Procesamiento y análisis de los datos	
3.5 Aspectos éticos	
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	33
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	41
CONCLUSIONES	44
RECOMENDACIONES	45
FUENTES DE INFORMACIÓN	
ANEXO	
Anexo 1: Instrumentos de recolección de datos	

Resumen

El objetivo del estudio fue determinar los factores pronósticos de púrpura trombocitopénica crónica en el Instituto de Salud del Niño entre los años 2010-2016.

Se realizó un estudio de casos y controles. La muestra estuvo constituida por 140 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de PTI, donde los casos fueron 47 (PTI Cr) y los controles 93 (PTI recuperado). Se tomó como variable independiente la edad \geq a 10 años, el sexo femenino, la aparición insidiosa de síntomas al inicio de la enfermedad, el inicio de tratamiento tardío con corticoides, como el recuento plaquetario $\geq 10\ 000\ \text{mm}^3$ al inicio de la enfermedad. Los factores que se analizaron fueron los relacionados a evolución a cronicidad en pacientes pediátricos con púrpura trombocitopénica Inmune. Para establecer la asociación entre los factores pronósticos de púrpura trombocitopénica crónica se utilizó la prueba X² (chi cuadrado) para un p valor < 0.05 , la regresión logística bivariada y multivariada para calcular los ODDS Ratios con un IC del 95%.

En el estudio se encontró que el sexo femenino ($p=0,003$, ODDS Ratios: 3,134), inicio insidioso de síntomas ($p=0,00$, ODDS Ratios: 10,064) e inicio tardío de tratamiento con corticoides ($p=0.00$, ODDS Ratios: 40,040), estuvieron asociados a PTI Crónico. Se determinó el porcentaje de casos de PTI de reciente diagnóstico (56%), PTI prolongada (3%), PTI crónica (25%) y PTI recidivante (16%). Se les evaluó al año con los criterios de International Working Group 2009.

Se concluye que el sexo femenino e inicio tardío de tratamiento son factores pronósticos de evolución de PTI crónico. Se determinó que la aparición insidiosa de síntomas es un factor asociado de cronicidad en PTI.

Palabra clave: MeSH: ITP Immune Thrombocytopenic Purpura, MeSH Unique clave: D01655 (Chronic Trombocytopenic Purpura)

Abstract

The objective of the study was to identify the prognostic factors of evolution to chronic thrombocytopenic purpura in patients attending the Child Health Institute from January 2010 to 2016.

A case-control study was conducted. The sample consisted of 140 clinical histories of patients with ITP diagnosis, where the cases were 47 (ITP Cr) and controls 93 (ITP Recovered), taking as a dependent variable the age ≥ 10 years, the female sex, the insidious appearance Of symptoms at the onset of the disease, the initiation of late treatment with corticosteroids, such as platelet count $\geq 10\ 000\ \text{mm}^3$ at the onset of the disease. Factors that were analyzed were factors related to evolution to chronicity in pediatric patients with purpura thrombocytopenic Immune. To establish the association between the prognostic factors of chronic thrombocytopenic purpura, the X^2 test (chi square) was used.

In this study the female sex ($p = 0.003$, ODDS Ratio: 3,134), insidious onset of symptoms ($p = 0.00$,ODDS Ratios:10,64), and late onset of corticosteroid treatment ($p = 0.00$,ODDS Ratios:40,040) were associated with chronic ITP. Determined the percentage of cases of newly diagnosed ITP (56%), prolonged ITP (3%), chronic ITP (25%) and recurrent ITP (16%), evaluating them yearly according to International Working Group 2009 criteria.

It is confirmed that the female sex and late onset of treatment are prognostic factors for the evolution of chronic ITP. It was determined that the insidious appearance of symptoms is an associated factor of chronicity in ITP.

Keywords: MeSH: ITP Immune Thrombocytopenic Purpura, MeSH Unique ID: D01655 (Chronic Trombocytopenic Purpura)

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es la afectación más común de desórdenes autoinmunes, con una incidencia anual de 10 casos en 100 000 niños.¹ Este desorden adquirido benigno autoinmune está caracterizado por trombocitopenia aislada, en el que se han excluido otras causas de trombocitopenia.^{2, 3, 4} Orkin S *et al.* refieren que el curso es favorable con el tratamiento con respuesta al 80%, en pacientes que recuperan las plaquetas dentro de los seis meses y un 20% de ellos pasan a la cronicidad.¹ En marzo 2009, el International Working Group (IWG) publicó las recomendaciones para estandarizar la terminología, definiciones y criterios de respuesta de la PTI para adultos y niños.⁵ El nivel de corte se estableció en 100 000 plaquetas, ya que los recuentos de 100 000 a 150 000 son frecuentes en individuos sanos. En enero 2010, se publicó el consenso internacional para el diagnóstico y manejo de la PTI.⁶

El diagnóstico de PTI primaria es por exclusión, debido la disminución transitoria o persistente del recuento de plaquetas y, dependiendo del grado de trombocitopenia, el aumento del riesgo de sangrado.

Así mismo, el tiempo de evolución y el recuento de plaquetas lo definen en PTI reciente diagnóstico, PTI prolongado, PTI Recidivante y PTI Crónico cuando luego del año no se logrado un recuento mayor de 100 000 x mm³.

No existen, en la actualidad, indicadores clínicos o de laboratorio que al momento del diagnóstico permitan predecir con certeza cuál será la evolución del PTI.⁷ Sin embargo, existen varios factores con distinto valor predictivo, el principal de ellos es la edad.⁷

Edslev *et al.* han descrito un puntaje que parece tener alto valor predictivo.⁸

La puntuación clínica para predecir un curso breve y sin percance, de la púrpura trombocitopénica reciente en niños, evalúa seis factores al ingreso, con diferente puntuación para cada uno de ellos: menos de 14 días de evolución al diagnóstico, edad < 10 años, antecedente de infección prece

precedente en las cuatro primeras semanas previas, recuento plaquetario $<10\ 000\ \text{mm}^3$, “púrpura húmeda” y género masculino.” La asociación fue estadísticamente significativa para la aparición brusca de síntomas y la edad < 10 años. Las puntuaciones altas (10-14) claramente identificaban los pacientes de bajo riesgo. La puntuación proporciona información pronóstica válida y puede ser de utilidad a la hora de tomar decisiones clínicas.⁸

El referido estudio se realizó en el año 2007, antes de la nueva clasificación por el International Working Group (IWG), donde el tiempo para la cronicidad pasó de seis meses a un año. Estudios en el Perú, con la clasificación del IWG que evalué la evolución de un niño con púrpura trombocitopénica Inmune a recuperada o a la cronicidad, no se han encontrado.

El objetivo de este estudio fue determinar los factores pronósticos de evolución a púrpura trombocitopénica crónica en los pacientes que acuden al Instituto de Salud del Niño entre los años 2010 al 2016; y los objetivos específicos fueron determinar la edad ≥ 10 años, el sexo femenino, la aparición insidiosa de síntomas, el inicio de tratamiento tardío con corticoides, ausencia de infecciones previas cuatro semanas antes y el recuento plaquetario $\geq 10\ 000\ \text{mm}^3$ como factores predictivos de cronicidad en PTI. Así como, determinar el número de casos de PTI de reciente diagnóstico, .PTI prolongada, PTI crónica y PTI recidivante dentro del diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Inmune.

El estudio se realiza en el Instituto Nacional de Salud de Niño de Breña, con el apoyo de Estadística y Oficina Ejecutiva de Apoyo a la investigación y Docencia Especializada; en el área de archivo a nivel de Estadística, para la obtención de las historias clínicas. Este estudio ha sido autofinanciado. Se han realizado estudios descriptivos, no estudios analíticos, pero se cuenta con el estadístico que brinda la universidad y el asesor.

La población está compuesta por los niños 0 hasta 17 años diagnosticados con púrpura trombocitopénica Inmune en el Instituto de Salud del Niño

Años 2010 - 2016. La metodología utilizada es de tipo investigación observacional analítico. Diseño de estudio: Casos y Controles; el tamaño de la muestra estuvo supeditado a los casos derivados al servicio de Hematología Clínica no dependiendo del tipo de ingreso a la institución. La población de estudio, pacientes que concurren al Instituto Nacional de Salud del Niño, como centro de referencia nacional con patología hematológica de purpura trombocitopénica en los años 2010 al 2016.

La selección de la muestra se realiza mediante el método de criterios de selección, las historias clínicas se eliminan por no tener los diagnósticos de PTI Crónica y PTI Reciente recuperado; PTI Prolongado, PTI Recidivante, como los PTI secundarios, otros diagnósticos y también aquellas historias clínicas incompletas de datos al año de los diagnósticos establecidos y quedando las historias clínicas que tuvieran el criterio para PTI Crónico (casos) y PTI reciente recuperados (controles) y se queda con 46 casos y 91 controles.

Como todos los casos y controles han sido diagnosticados antes de iniciarse el estudio se busca la relación entre factor predictivo y el efecto clínico; el estudio fue retrospectivo, debido a que se tomó datos de seis años; transversal; observacional porque no se manipula variables; y de estadística inferencial, ya que se utiliza chi cuadrado y Odds ratios.

El trabajo de tesis consta de cinco capítulos. El primero muestra el antecedente y bases teóricas del tema. El segundo capítulo plantea la hipótesis con sus respectivas variables. El tercer capítulo explica la metodología seguida en comprobar las hipótesis planteadas. El cuarto capítulo presenta los resultados obtenidos y en el quinto capítulo estos resultados son comparados con los existentes a nivel mundial y nacional.

Finalmente, se muestran las fuentes de información y el anexo.

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes

En 2008, Neunert C, *et al.* refieren que la American Society of Hematology, bajo el comité Internacional Working Group formado por reconocidos expertos clínicos en una reunión de Conferencia de Consenso en Vicenza, definió los estándares de definición y terminología de la Púrpura Trombocitopénica Inmune primario (PTI) y sus diferentes fases y criterios de acuerdo al grado de severidad y manifestaciones clínicas y respuesta. En marzo de 2009, el International Working Group (IWG) publicó las recomendaciones para estandarizar la terminología, definiciones y criterios de respuesta de la PTI para adultos y niños. En enero de 2010, se publicó el consenso internacional para el diagnóstico y manejo de la PTI.^{2,4}

La clasificación clásica de PTI aguda y crónica, con los 6 meses de evolución como límite definitorio, fue modificada a los doce meses⁵, por lo que actualmente se reconocen las siguientes formas o fases de evolución: “PTI de reciente diagnóstico: se alcanza remisión completa (tres recuentos plaquetarios $\geq 100\ 000\ \text{mm}^3$ consecutivos) antes de los tres meses de evolución. Se observa en aproximadamente 50% de los casos.

PTI prolongada: persisten recuentos plaquetarios $< 100\ 000\ \text{mm}^3$ entre los 3 y los 12 meses de evolución. Se observa en aproximadamente 30% de los casos.

PTI crónica (PTIcr): persisten recuentos plaquetarios $< 100\ 000\ \text{mm}^3$ luego de los 12 meses de evolución.⁷

La PTI cr se observa en el 20% de los casos aproximadamente. En un 20-50% en distintas series estos llegan a la remisión completa espontánea,

luego de años de evolución.^{2, 4, 5, 7}

En PTI recidivante existe una caída del recuento plaquetario $< 100\ 000\ \text{mm}^3$ luego de haberse alcanzado remisión completa. Se observa en 2-4% de los casos.

Es importante tener en cuenta la letalidad de la púrpura trombocitopénica Inmune

Muerte: por sangrado grave en órganos vitales (hemorragia intracraneana), se observa en aproximadamente 0,2% de los pacientes.⁷

De acuerdo a la Sociedad Argentina de Pediatría, en la Guía de Diagnóstico y Tratamiento, existen varios factores con distinto valor predictivo. El principal de ellos es la edad.⁷

“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.”^{5, 9} Se observa que, en los pacientes ≥ 9 años de edad, la enfermedad pasa a cronicidad en más del 50% de los casos.⁷ Un recuento plaquetario inicial $< 10\ 000\ \text{x}\ \text{mm}^3$ y el antecedente de infección precedente en las 4 semanas previas son factores de pronóstico favorable en niños mayores de 1 año de vida”.^{8, 9}

En 2010, se desarrolló una investigación de tipo multicéntrico y diseño observacional, longitudinal retrospectivo que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de PTI entre enero de 1998 y diciembre de 2007 en el Cairo Egipto; ElAlfy M, Farid y Maksoud determinaron el patrón de presentación y respuesta al tratamiento en pacientes con PTI, para la determinación de factores de riesgo de enfermedad crónica. El resultado encontró que el 65% tenían PTI aguda y 34.9% PTI crónica (PTIcr). Asimismo la edad de presentación de PTIcr fue una edad media más alta al momento del diagnóstico ($p = 0,000\ 0003$). En relación al sexo las mujeres con más de 10 años de edad presentaban curso crónico que los hombres

(p: 0,031). La presencia de fiebre antecedió a la PTI en 167 pacientes, de ellos el 76,0% tuvo un curso agudo (p: 0,000037). El 15,7% mejoraron sin ningún tratamiento específico. La Inmunoglobulina G (IGIV) como terapia de primera línea, mostró recuperación de plaquetas a una semana. El diagnóstico final de 55 (85,9%) con PTI aguda y 9 pacientes (14,1%) con PTI crónica.¹⁰

La investigación de tipo observacional, longitudinal y diseño retrospectivo de cohorte con una población de estudio de 259 niños que fueron diagnosticados con púrpura trombocitopénica entre 1991 y 2000 en ocho organizaciones del Vaccine Safety Datalink EE. UU. determinó 197 (76%) PTI aguda, 60 (23%) PTI crónica, y 2 (1%) no se pudo determinar. En el análisis de regresión multivariable, los pacientes con enfermedades crónicas, cuya enfermedad fue diagnosticada ≥ 10 años de edad y que tenían recuentos de plaquetas $20\ 000 \times \text{mm}^3$ tenía un riesgo cinco veces mayor para desarrollar la enfermedad crónica en comparación con los niños que se presentaron en ≤ 2 años de edad con recuentos de plaquetas $< 20\ 000$. Se concluyó que, aunque PTI tiende a ser una enfermedad benigna y autolimitada, la condición, aguda y crónica parecen ser distintas enfermedades por lo que deben ser definidos por edad, recuento de plaquetas, los síntomas de sangrado, y la presencia de enfermedad aguda antes del diagnóstico.¹¹

En 2012, se desarrolló una investigación de tipo descriptivo y diseño observacional que incluyó una población de estudio a 124 pacientes con PTI que acudieron a un servicio de Hematología-Oncología pediátrica del Hospital Universitario de Heraklion, Creta Grecia, durante un período de 20 años, con un enfoque en el tratamiento y la evolución, la investigación determinó una media de edad de los pacientes, 8,4 años. Cuarenta y nueve niños (39,5%) presentaron recuentos de plaquetas $< 10\ 000 \text{ mm}^3$ al momento del diagnóstico. Las infecciones respiratorias procedieron en el 58% de los casos. Se observó una recuperación en el 67% de los niños en

Los que se trató con IGIV y en el 50% de la globulina anti-D. Ocho pacientes no respondieron inicialmente y recibieron corticosteroides. Tres niños con trombocitopenia refractaria recibieron anti-CD20 (rituximab). Catorce niños (11%) tuvieron una enfermedad persistente/crónica. En 10 de ellos, se observó una recuperación en 13 meses a 8 años. Concluyendo Stiakaki *et al.* que: Generalmente el PTI tiene un curso favorable. La esplenectomía se realizó en seis niños con enfermedad persistente / crónica.¹²

Entre los años 2005 al 2015, se desarrolló una investigación en Corea, de tipo descriptiva y diseño retrospectivo, observacional que incluyó como población de estudio de 64 niños diagnosticados con PTI. esta investigación tuvo como objetivo evaluar la evolución clínica de la infancia de trombocitopenia inmune (PTI) y para evaluar los factores predictivos para el desarrollo de la PTI crónica, la investigación determinó que diecinueve niños (29,7%) se recuperaron espontáneamente, su recuento de plaquetas $\geq 100\ 000\ \text{mm}^3$ en una mediana de 10 días. En total, 45 pacientes (70,3%) recibieron inmunoglobulina intravenosa (IGIV) como terapia de primera línea, y mostró la recuperación de plaquetas a 1 semana. El diagnóstico final de 55 (85,9%) y 9 pacientes (14,1%) fue PTI aguda y crónica, respectivamente.

El estudio de Jung *et al.*, concluyó que, la edad avanzada, la ausencia de una infección previa, comienzo insidioso de los síntomas se asociaron significativamente con el desarrollo de la PTI crónica. El impacto potencial de los factores predictivos de PTI crónica en la práctica clínica necesita ser explorado y están garantizados más estudios para determinar si Inmunoglobulina G (IVIG) influye en el curso de la PTI.^{12, 13}

En un artículo de revisión realizado por Mejía *et al.*, sobre la incidencia de PTI agudo en Bolivia y PTIcr encontraron que la incidencia anual de púrpura fue de 3 a 17 casos por 100 000 niños menores de 16 años, la

mayoría de casos representó casos diagnosticados en la estación de invierno, la edad promedio se observó entre los 3 y 10 años, no hubo predisposición en relación entre géneros masculino y femenino que afectó por igual hombres y mujeres, el 70 a 75% forma aguda, el 25 a 30% evolucionó a la forma crónica, siendo más frecuente en niños por encima de los 10 años o adolescentes.¹⁴

1.2 Bases teóricas

Se describe el signo púrpura en los escritos hipocráticos, derivando del latín purpur y del griego porphyra, que significaba el preciado tinte púrpura secretado por el caracol púrpura.

En 1735, el médico Paul Gottlieb Werlhof separó la púrpura como enfermedad específica, con el nombre morbus maculosus hemorrhagicus; en 1808, Robert Willan, médico inglés incluyó en el término púrpura hemorrágica. En 1883, el médico alemán E. Krauss observó la relación entre la púrpura y la disminución de recuento de plaquetas cuando el paciente tenía hemorragia; la recuperación de plaquetas tenía relación con la mejoría de los síntomas y signos. George Hayem en 1890, demostró en el laboratorio, la disminución de las plaquetas, siendo desde allí que la enfermedad se llamó púrpura trombocitopénica y se catalogó como idiopática.¹⁴

En 1951, luego de atrevido experimento en modelos humanos, incluido él mismo, WJ Harrington, médico norteamericano, sentó las bases para entender esta enfermedad como producida por autoanticuerpos antiplaquetarios, es decir, le agregó el adjetivo inmune. El experimento consistió en la aplicación a nueve voluntarios y en el investigador de plasma de pacientes con la enfermedad, con lo cual se disminuyó transitoriamente el recuento plaquetario en ocho de los diez sujetos de investigación; uno de ellos desarrolló púrpura.¹⁴

En 1965, Shulman demostró que el factor inmune antiplaquetario se asociaba con la fracción 7S de IgG. En 1975, Dixon y colaboradores avanzaron hasta la medición de la IgG antiplaquetaria, con lo cual se configuró el adjetivo autoinmune.

El tratamiento con corticoides se inicia en 1951; en un estudio multicéntrico hecho en 1972 en niños por Sartorius, se evidenció que el tiempo de tratamiento con corticoides por veintidós días, no era mejor a los 40 días. Posteriormente se inicia el tratamiento con Inmunoglobulina Gamma IV, en un paciente con PTI Crónico hipogammaglobulinemia debido a tratamiento de años con vincristina y esteroides, donde se evidencio un aumento de plaquetas en las primera 24 horas. Este tratamiento ha seguido en caso de PTI con recuentos menores de $10\ 000 \times \text{mm}^3$ y sangrado activo. Así como los diferentes esquemas de tratamiento que desde 2010 la IWG ha tratado de uniformizar.

De acuerdo a Posada, el médico norteamericano Paul Imbach y colaboradores empezaron en 1981 la era de los inmunomoduladores.¹⁴ Además, se ha observado que se encuentran involucrados mecanismos citotóxicos y en algunos casos, los anticuerpos antiplaquetarios y por esta razón, pueden afectar la producción de las plaquetas.^{14, 15}

Incidencia

La incidencia de PTI, en edades pediátricas, es de 2 a 8 casos por cada 100 000 niños al año dato referido de Costa Rica y Centroamérica¹⁶, incidencia anual de 10 casos en 100 000 niños en América del Norte¹, 3 a 17 casos por 100 000 en Bolivia.¹³

En niños es más frecuente la forma aguda en un 85- 90%, usualmente posterior a una infección aguda y en menos de un 8% como reacción postvacunal con resolución espontánea en más de un 80%, y apenas un 10-15% (17%,16%,20%) de estos pacientes presentará PTI crónica.^{1,13, 17}

Aproximadamente, del 10 al 20% de los niños que presentan trombocitopenia inmune (PTI), desarrollarán PTI crónica, definida como la trombocitopenia (recuento de plaquetas $<100\ 000\text{ xmm}^3$) de continuar más allá de 12 meses desde el momento de la presentación.^{14, 17}

La presentación de PTI aguda se observa en la gran mayoría en niños a la edad de 2 a 4 años, la distribución es equitativa entre hombres y mujeres (1.2: 1) y mayor incidencia de cronicidad en adolescentes.¹⁸

Los factores de riesgo para el desarrollo de la PTI crónica incluyen la edad avanzada, trombocitopenia grave en el diagnóstico inicial, comienzo insidioso de los síntomas, y la falta de precedente, la infección o la vacunación antes del desarrollo de la PTI.¹⁸

La PTI tiene mayor incidencia en la población infantil y en mujeres jóvenes, incluso podría presentarse durante un embarazo y no solo afecta a la madre, sino que puede repercutir en el feto.¹⁷

Fisiopatología

Existe un desequilibrio evidente, con la destrucción aumentada de las plaquetas y su deficiente producción, por lo que se produce la trombocitopenia, se conoce que esta inestabilidad es mediado por anticuerpos, así mismo la plaqueta expresa a nivel de su membrana las glicoproteínas de membrana IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, IV y V, las cuales actúan como receptores de anticuerpos, y al unirse a estos puntos específicos de la superficie plaquetaria, los anticuerpos opsonizan las plaquetas, acelerando su eliminación posterior por medio del sistema retículo endotelial (bazo). Solo un 60 a 80% de esos anticuerpos pueden ser detectados en sangre. El complejo antígeno-anticuerpo en la superficie plaquetaria es captado a través del fragmento Fc_γ, los receptores específicos están localizados en la superficie del macrófago, el cual al activar la fagocitosis, internaliza, digiere y degrada el complejo antigénico

ocasionando la destrucción de la plaqueta.¹⁵

La lisis plaquetaria se dan por mecanismos de citotoxicidad directa y/o participación de la vía del complemento. Los anticuerpos predominantes van dirigidos contra la glicoproteína Ib.¹⁵

En este contexto el macrófago presenta a las glicoproteínas para que sean reconocidas por los linfocitos T colaboradores, a las moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor clase II (CMH II), moléculas co estimuladores como CD 154 y su ligando CD 40 y al receptor CD4 para la activación de linfocitos T helper, se unen además, las citocinas interleucina 2 y el interferón. Estos linfocitos T con una respuesta inmune estimulada, presentan este complejo inmunológico a linfocitos B.

Se producen los anticuerpos dirigidos contra epitopes (glicoproteínas de membrana) en la superficie de las plaquetas y se reinicia este ciclo de sensibilización, captación, fagocitosis y amplificación de la respuesta inmune.

La tasa de destrucción plaquetaria es proporcional a la cantidad de anticuerpos fijos a su membrana.¹⁷

Dentro de la fisiopatología de la PTI, se relaciona con deficiente producción plaquetaria por el megacariocito, por la presencia de anticuerpos antiplaquetarios sobre la membrana de este; los niveles de trombopoyetina regulador de la producción plaquetaria en médula ósea están normales en pacientes con PTI; es decir, que el hígado principal productor de trombopoyetina no es capaz de incrementar sus niveles y estimular la producción plaquetaria.¹⁷

Plan de trabajo en diagnóstico de PTI crónico

1. Iniciar con análisis básicos como Hemograma completo con recuento de plaquetas y revisión del frotis de sangre periférica y Volumen Plaquetario medio (VPM). Fracción de plaquetas inmaduras (FPI),

Perfil de Coagulación: tiempo de protrombina, tiempo parcial de Tromboplastina activada, tiempo de trombina y fibrinógeno.

2. Descarte de PTI secundarios con determinaciones mínimas a realizar serán para virus de Epstein-Bar, VIH y hepatitis A, B, C, EBV, CMV, herpes virus, Parvovirus B19, Bartonella hanselae (Epidemiologia).
3. Prueba de Coombs directa, Deshidrogenasa láctica, ácido úrico, transaminasas (TGO, TGP), mielograma, cariotipo, biopsia de hueso, citometría de flujo.
4. Estudio de colagenopatías: en pacientes ≥ 10 años. Pruebas de detección Temprana: anticardiolipinas, anticuerpos antinucleares, ASO, PCR, T4 Libre TSH.
5. Descarte de PTI secundarios con determinaciones mínimas a realizar serán para virus de Epstein-Bar, VIH y hepatitis A, B, C, EBV, CMV, herpes virus, Parvovirus B19, Bartonella hanselae (Epidemiologia).
6. Estudio de colagenopatías: en pacientes ≥ 10 años. Pruebas de detección Temprana: anticardiolipinas, anticuerpos antinucleares, ASO, PCR, T4 Libre TSH.

Consideraciones

La exploración física es normal en los pacientes. Sin embargo, en los que manifiestan la sintomatología hemorrágica de la PTI es de tipo mucocutánea, seguido por sangrado prolongado después de una lesión menor. En raras ocasiones, los pacientes pueden presentar hemorragias en órganos vitales o sangrado excesivo (hemorragia intracraneana).¹⁶

Existe polémica en cuanto que el aspirado medular sea de rutina para el diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune. No obstante, muchos estudios han demostrado que la probabilidad de que la leucemia se presente con trombocitopenia aislada es baja.

El estudio realizado por el Pediatric Oncology Group en 2239 pacientes diagnosticados de leucemia demostró que ninguno debutó con trombocitopenia aislada.

“Por lo tanto, el aspirado medular tiene un valor limitado en el diagnóstico inicial de púrpura trombocitopénica, solo debería realizarse en situaciones especiales, para la evaluación de la PTI cr y en casos de trombocitopenia con hallazgos inusuales en la historia clínica y el examen físico (historia de fiebre, pérdida de peso, fatiga, dolor óseo, presencia de linfadenopatía) donde el diagnóstico de leucemia o anemia aplásica no solamente fue retrasado si no enmascarado con el tratamiento esteroideo en pacientes con diagnóstico inicial de púrpura trombocitopénica”.¹⁴

Se encuentran diversos tratamientos para la púrpura trombocitopénica inmune crónica (PTICr) habiéndose realizado múltiples ensayos terapéuticos, de ellos, 20 tipos de tratamiento se han utilizados para obtener una respuesta plaquetaria favorable y prolongada a la fecha. Estos tratamientos están conducidos a inhibir la producción de anticuerpos antiplaquetarios, interviniendo con la interferencia del macrófago del sistema retículo endotelial y el bloqueo de la respuesta antigénica disminuyendo en consecuencia la amplificación del estímulo inmunológico. En PTICr el tratamiento de primera línea son los esteroides tipo glucocorticoides y la esplenectomía, en caso de no obtener respuesta se emplean los inmunosupresores no esteroideos y las inmunoglobulinas tipo Ig o anti-D. el régimen de tratamiento se utiliza también en caso de purpura refractaria posterior a la esplenectomía.

El manejo de la PTI crónica contempla el uso de esteroides que de acuerdo a las pautas de administración se debe lograr el rango de remisión completa y sostenida con el uso de prednisona o Prednisolona (1 a 2 mg/Kg/día por tres a cuatro semanas), dexametasona (40 mg × día × 4 días al mes hasta 6 ciclos) y Metilprednisolona (1 mg × Kg × día × 7 días), se atribuye una respuesta al tratamiento en PTIcr de 20 a 30% y de remisión parcial alrededor de 40%. Se han reportado también ensayos terapéuticos con medicamentos inmunomoduladores.^{13, 14, 16} Los efectos adversos de este tipo de fármacos son el hipercorticismo, la osteoporosis, hiperglucemia, presencia de cataratas, etc

En caso de fracasar los anteriores (clínica hemorrágica activa o factores de riesgo y trombopenia persistente o crónica con recuentos inferiores a 30 000 x mm³, la esplenectomía, anticuerpos monoclonales, anti- CD20 y los agonistas del receptor de la trombopoyetina (Romiplostim y el trombopag).¹⁸

La tercera línea de tratamiento debe tratarse siempre en centros especializados. Rituximab puede utilizarse con éxito en casos refractarios, mientras que la esplenectomía tiene indicación actualmente limitada.

La esplenectomía está indicada en PTI de diagnóstico reciente o persistente ante una urgencia hemorrágica con riesgo vital que no responde a tratamiento previo y en PTI Crónica (PTICr) ante una urgencia hemorrágica con riesgo vital. También se considera el valorar a mayores de cinco años sintomáticos, refractarios a tratamientos previos, que presenta interferencia con su vida normal, con más de dos años de evolución.^{19,20}

El riesgo quirúrgico de esplenectomía, indica baja mortalidad y alto porcentaje de remisiones completas por tiempo prolongado, siendo la indicación correcta y primera alternativa terapéutica en pacientes con PTI crónica.

Se debe considerar realizar una ecografía abdominal ante la ausencia de cuerpos de Howell-Jolly en sangre periférica, que orienta a la recidiva de trombocitopenia ante la existencia de bazo supernumerario.

Sepsis es una complicación después de la esplenectomía, se indica a los pacientes que, deben estar previamente inmunizados con vacunas antineumococica, Haemophilus influenzae y antimeningococo. Ante síndrome febril sin foco se debe iniciar antibioterapia con cobertura para estos tres gérmenes.¹⁹

La esplenectomía permanece aún como el tratamiento más simple, seguro y eficaz en PTICr.¹⁹ Se ha observado, que el tratamiento médico con inmunomodulares está dando menos efectos adversos, y la tendencia a realizar esplenectomía en pacientes con trombocitopenia inmune refractaria está disminuyendo.²⁰

El principio que debe predominar es el bienestar del paciente, y el objetivo de tratamiento en el PTICr no debe estar orientado a conseguir un recuento de plaquetas dentro de límites normales.

El uso de inmunoglobulinas intravenosas previo a la esplenectomía, a altas dosis (1 g x kg x 1 dosis o 0.4 g x kg de 3 a 4 dosis). Fondevila refiere que los pacientes que responden favorablemente a la Ig G endovenosa, también lo hacen a la esplenectomía y por el contrario, aquellos que no respondieron a la Ig G tampoco lo consiguieron con la esplenectomía.²¹

En la Guía de Tratamiento de la Sociedad Americana de Hematología recomienda Rituximab antes que esplenectomía en menores de 5 años (2A). Actualmente, no hay evidencia para preferir una opción terapéutica sobre otra en mayores de 5 años.^{2, 21} Si la esplenectomía o el tratamiento con Rituximab están contraindicados, fracasaron o no fueron aceptados, y el paciente presenta en forma continua recuentos plaquetarios $\leq 20\ 000$

mm³ o hemorragias severas, se podrá continuar con las medicaciones descritas anteriormente o intentar con otras opciones terapéuticas, solas o combinadas (ciclosporina, vincristina, ciclofosfamida, aziotropina, etc.) con la finalidad de mantener recuentos plaquetarios por encima de los valores considerados de alto riesgo.^{2,21}

2.1 Definiciones de términos básicos

Síndrome purpúrico, puede clasificarse en no trombocitopénicas y trombocitopénicas.

Púrpuras No trombocitopénico, se encuentran enfermedades congénitas como trombostenia de Glanzmann, enfermedad de Bernard-Soulier, malformaciones vasculares, etc., y las adquiridas como vasculitis, uremia, enfermedad hepática, daño endotelial, etc.

Púrpuras trombocitopénicas podemos identificar producción de plaquetas defectuosas, y plaquetas que se generan pero son destruidas.

Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI), es una enfermedad autoinmune, caracterizado por una acelerada destrucción de plaquetas sensibilizados por auto anticuerpos a antígenos plaquetarios, con antecedente de infecciones respiratorias altas o gástricas de tipo bacteriano en las 2 o 3 semanas previas; también con antecedente de inmunizaciones donde los anticuerpos se dirigen contra las glicoproteínas de la membrana plaquetaria.

A partir del Consenso en Vicenza se definió los criterios para Púrpura trombocitopénica Inmune Primaria (PTI) deberán estar presentes los cuatro requisitos siguientes:

- a. Trombocitopenia con recuento plaquetario menor de 100 000 mm³.
- b. Ausencia de enfermedad infecciosa aguda concomitante (por ejemplo: mononucleosis infecciosa, hepatitis).

- c. Ausencia de patología sistémica de base (lupus eritematoso sistémico, síndrome de inmunodeficiencia adquirido, linfoma).
- d. Megacariocitos normales o aumentados en medula ósea".^{5, 9}

Este último criterio puede ser reemplazado por la ocurrencia de remisión completa espontánea o inducida por inmunoglobulina G intravenosa (Ig-IV).

PTI secundaria, se denomina al PTI de aquellos pacientes a los que no se les haya realizado patología reconocible (como las indicadas en los puntos b y c) y se especificará la enfermedad de base (por ej., PTI secundaria - asociada a lupus).^{5, 9}

PTI de reciente diagnóstico: se alcanza remisión completa (tres recuentos plaquetarios $\geq 100\ 000\ \text{mm}^3$ consecutivos). Se observa en aproximadamente 50% de los casos.

PTI prolongada: persisten recuentos plaquetarios $< 100\ 000\ \text{mm}^3$ entre los 3 y los 12 meses de evolución. Se observa en aproximadamente 30% de los casos.

PTI crónica (PTIcr): persisten recuentos plaquetarios $< 100\ 000\ \text{mm}^3$ luego de los 12 meses de evolución, se observa en aproximadamente el 20% de los casos. Un porcentaje importante de estos pacientes (20- 50% en distintas series) alcanza remisión completa espontánea luego de años de evolución.

PTI recidivante: se produce una caída del recuento plaquetario por debajo de $100\ 000\ \text{mm}^3$ luego de haberse alcanzado remisión completa y que esta se haya sostenido durante los primeros meses. Se observa en 2-4% de los casos.

PTI severa es aquella en la que la magnitud clínica de la hemorragia exige tratamiento activo desde el comienzo de la enfermedad o requiere adicionar otros tratamientos al ya existente.

PTI refractaria se denomina a la PTI severa luego de la esplenectomía.

La Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica ha elaborado unas recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la PTI, basadas en criterios clínicos de gravedad y riesgo hemorrágico. Se propone un algoritmo de tratamiento para las PTI de diagnóstico reciente y otro para las persistentes y crónicas.¹⁹

Criterios de Evaluación clínica: clínica cutánea, clínica cutáneo-mucosa y sangrado activo (epistaxis, que precisa taponamiento, hematuria, hemorragia digestiva macroscópica, menorragia, gingivorragia importante, cualquier hemorragia con riesgo razonable de precisar transfusión de hematíes).¹⁹

Factores de riesgo hemorrágico

Muerte por sangrado grave en órganos vitales (casi exclusivamente hemorragia intracraneana), se observa en aproximadamente 0,2% de los pacientes.

Hematuria, Traumatismo Cráneo Encefálico, uso de antiagregantes de 7 a 10 días antes, diátesis hemorrágica: coagulopatía, vasculitis.¹⁹

Los niños y adolescentes con PTI crónica tienen un curso insidioso, con períodos de evolución aun de años, pero las manifestaciones clínicas son similares a los de la forma aguda. Cerca de la mitad de los pacientes consiguen remisión en los primeros cinco años, independientemente del tratamiento usado. Las adolescentes pueden tener problemas menstruales, consistentes en metrorragias. En niños mayores, adolescentes y adultos, la PTI puede ser el comienzo de una enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico (3-16%), anemia hemolítica autoinmune, artritis reumatoidea, nefritis o hipertiroidismo, en cuyo caso ya no se puede clasificar como PTI, sino como la manifestación hemorrágica inicial de la enfermedad correspondiente.¹¹

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.1 Hipótesis.

A partir del marco teórico formulado y teniendo en cuenta los antecedentes del problema de investigación se ha buscado fuentes primarias, secundarias y terciarias que nos pueda ayudar a plantear la siguiente hipótesis:

i. Hipótesis nula

H0: La edad \geq a 10 años, el sexo femenino, la aparición insidiosa de síntomas, el inicio de tratamiento tardío con corticoides, ausencia de infecciones previas cuatro semanas antes y el recuento plaquetario $\geq 10\ 000\ \text{mm}^3$ al inicio de la enfermedad, no son factores relacionados a evolución a cronicidad en pacientes pediátricos con púrpura trombocitopénica Inmune.

ii. Hipótesis alterna:

H 1: La edad \geq a 10 años, el sexo femenino, la aparición insidiosa de síntomas, el inicio de tratamiento tardío con corticoides, ausencia de infecciones previas cuatro semanas antes y el recuento plaquetario $\geq 10\ 000\ \text{mm}^3$ al inicio de la enfermedad, son factores relacionados a evolución a cronicidad en pacientes pediátricos con púrpura trombocitopénica Inmune

2.2 Variables y su operacionalización

a. Variable dependiente:

Purpura trombocitopénica crónica (PTICr):

b. Variable Independiente :

Recuento plaquetario $\geq 10\ 000 \times \text{mm}^3$ al inicio de la enfermedad:

Edad

Sexo

Aparición de síntomas

Inicio de tratamiento

Antecedente de enfermedad previa

Ausencia de infecciones previas cuatro semanas antes,
PTI de reciente diagnóstico recuperado

c. Variables Intervinientes:

Anemia

Estado nutricional del niño

Estación del año al inicio de síntomas

Operacionalización de variables

Variable dependiente							
Variable	Definición	Tipo naturaleza	Indicador	Escala medición	Categorías	Valores de categorías	Medio verificación
Púrpura Trombocitopénica Crónica (PTIcr)	persistencia de recuentos plaquetarios $<100\ 000\ \text{mm}^3$ luego de 12 meses de evolución	cualitativa	Tiempo de evolución	Nominal	Crónico	Presencia PTI cr	Historia clínica
					recuentos plaquetarios luego de 12 meses	Cuando el recuento es $<100\ 000\ \text{mm}^3$	
			No crónico	Ausencia de PTI Cr	recuperado a 3 meses, con recuentos normales hasta el año.	Cuando el recuento es $\geq 100\ 000\ \text{mm}^3$	
Recuento Plaquetario	Ordinal	Leve Moderada Severa	Recuentos de plaquetas $<100\ 000$ $< 50\ 000$ $<20\ 000$				

Variables Independientes							
Variable	Definición	Tipo por naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
Inicio de los síntomas	Forma en que se inician los Síntomas	Cualitativa	Tiempo en días	nominal	Insidioso Súbito	≥ 14 días ≤ 14 días	Historia Clínica
Edad	Que oscilan de 0 años a 17 años	Cuantitativa	Años	Intervalo	≤ 12 meses 1 a 5 años 5 a 9 años ≥ 10 años	0m a 11m 29d 1 a 4a 11m 29d 5 a 9a 11m 29d 10 a hasta 17 a	Fecha de Nacimiento
Sexo	Condición orgánica de diferenciar hombre de mujer	Cualitativa	Tipo sexo	Nominal	femenino masculino	0= femenino 1= masculino	DNI y/o certificado nacimiento
Recuento plaquetario al momento del diagnóstico	Cantidad de plaquetas por mm^3 solicitado al inicio de síntomas en la institución y/o institución de referencia	Cuantitativa	Recuento plaquetas x mm^3	De razón	Resultado recuento plaquetas	$< 10\,000 \text{ x } \text{mm}^3$ $\geq 10\,000 \text{ x } \text{mm}^3$	Historia Clínica
Antecedente de enfermedad previa	Enfermedad previa de 15 días antes del PTI	Cualitativa	Enfermedad previa	Nominal	Enfermedad previa de 2 a 3 semanas de aparición de PTI	Presente Ausente	Historia Clínica
Inicio de tratamiento con corticoides	Indicación por médico a iniciar tratamiento con corticoides	Cualitativa	Tiempo de Inicio	Nominal	indicación tratamiento luego de diagnóstico indicación médica luego de 14 días a más de diagnóstico	Temprano Tardío	Historia Clínica

Variables Intervinientes							
Variable	Definición	Tipo por naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
Anemia	Disminución de la Hemoglobina	Cualitativa	Hb en gramos por decilitro	ordinal	Normal Leve Moderada Severa	≥12 a más 11 a < 9.9 ≥9.9 a ≥7 Menos de 7	Historia Clínica
Estación del año al inicio de síntomas	Considerada las cuatro estaciones del año	Cualitativa	Estación del año	ordinal	Verano Otoño Invierno Primavera	22 Dic al 21 Mar 22 Mar al 21 Jun 22 Jun al 21 Set 22 Set al 21 Dic	Historia Clínica
Estado nutricional de un niño	Definido por peso para la edad	Cualitativa	Estado Nutricional	ordinal	normal desnutrido sobrepeso obeso	De acuerdo a tabla	Historia Clínica

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño de la investigación

Se realizó un estudio de enfoque cuantitativo, de alcance analítico; proyección retrospectiva, se midió la variable de forma transversal, con un control observacional, estadística utilizada inferencial.

Diseño del estudio: casos y controles.

Se demostró una relación entre factor predictivo y el efecto clínico; fue retrospectivo, debido a que tomó datos de los seis años anteriores; observacional porque no se manipuló variables; y de estadística inferencial, ya que utilizó Odds ratios.

3.2 Diseño muestral:

Población de universo

Pacientes que concurren al Instituto Nacional de Salud del Niño, como centro de referencia nacional con patología hematológica de púrpura trombocitopénica en los años 2010 a 2016.

Población de estudio

Pacientes de 0 a 17 años con diagnóstico de púrpura trombocitopénica crónica y púrpura trombocitopénica inmune reciente recuperada.

Unidad de análisis

Casos: Pacientes de 0 a 17 años con diagnóstico de púrpura trombocitopénica crónica

Controles: pacientes de 0 a 17 años con diagnóstico de púrpura trombocitopénica reciente recuperado

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

Para el caso:

Pacientes con diagnóstico de PTI crónico con recuentos $<$ de 100,000 x mm^3 pasado el año, en el periodo 2010 al 2016. Definición según Working Group 2009

Para el control:

Pacientes con diagnóstico de PTI reciente recuperados hasta el año, en el periodo 2010 al 2016

Criterio de Exclusión

Para casos y controles:

Trombocitopenias congénitas: trombostenia de Glanzmann (TG) producido por la ausencia reducción o disfunción del complejo receptor específico de la membrana la glicoproteína IIb-IIIa. Síndrome de Bernard Soulier, enfermedades relacionadas con MYH9, Enfermedad von Willebrand tipo IIb, vasculitis como púrpura de Henoch Schonlein. Trombocitopenia inducida por medicamentos.

PTI secundarios, las púrpuras como complicación de otras enfermedades como bartonelosis aguda, en la etapa hemática, hepatopatía crónica. Púrpura postransfusional debido a vacunaciones recientes, infección por VIH, VHC, VHA, VHB u otras infecciones. Trombocitopenia postrasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos. Síndromes Linfoproliferativo (Leucemia Linfocítica Crónica, Linfoma No Hodgkin, Linfoma Hodgkin, etc.); púrpura trombocitopénica trombótica - Síndrome urémico hemolítico. Hiperesplenismo. Pseudotrombocitopenia por EDTA. Anemia megaloblástica.

Solo se determinó la frecuencia de casos de PTI incluyendo el PTI de reciente diagnóstico, PTI crónica, PTI prolongada y PTI recidivante.

Tamaño de la muestra

Se determinó el tamaño de la muestra de los pacientes con PTIcr y PTIr, a partir de la población de estudio con contrastes de hipótesis con odds ratios, en relación al tamaño de muestra.

Se trató en realidad de la fórmula utilizada para la comparación de proporciones independientes en un contraste bilateral. La hipótesis de interés estuvo dada por: hipótesis nula (odds ratio) frente a hipótesis alternativa (OR a 1). Conociendo la probabilidad de exposición entre los grupos no expuestos, se previno que los OR asociados al factor de estudio eran w , el valor del grupo expuesto fue la frecuencia de exposición entre los casos. Entonces, se obtiene lo siguiente:

$$OR = w = \frac{p_1(1 - p_2)}{p_2(1 - p_1)} \Rightarrow p_1 = \frac{wp_2}{(1 - p_2) + wp_2}$$

Se consideró que alrededor de un 35% de los controles con exposición (recuento inicial de plaquetas $>10\ 000 \times \text{mm}^3$) y se consideró como diferencia importante entre ambos grupos un OR de 3, como significativamente diferente un grupo con un IC del 95% y una potencia de la prueba del 80%.

Se necesitó 46 sujetos por grupo y la relación de casos controles 1: 2, para que la muestra fuera mas representativa y que tuviera mayor potencia, se eliminó el error tipo I o II; con un tamaño de muestra de mejor consistencia para el estudio.

Se realizó con el programa OPENEPI:

<http://www.openepi.com/SampleSize/SSCC.htm>

T

Tamaño de la muestra para estudios de casos-contróles no pareados³¹

Nivel de confianza de dos lados (1-alpha)	95
Potencia (% de probabilidad de detección)	80
Razón de controles por caso	2
Proporción hipotética de controles con exposición	35
Proporción hipotética de casos con exposición:	61.76
Odds Ratios menos extremas a ser detectadas	3.0

		Kelsey	Fleiss	Fleiss con cc
R	Tamaño de la muestra - Casos	41	40	46
	Tamaño de la muestra - Controles	81	80	91
	Tamaño total de la muestra	122	120	137

Técnica de muestreo

La selección de la muestra se realizó mediante el método de criterios de selección establecido en el proyecto de investigación , las historias clínicas se eliminaron por no tener los diagnósticos de PTI Crónica y PTI Reciente recuperado; como los PTI secundarios, PTI Prolongado, PTI Recidivante, otros diagnósticos y también aquellas historias clínicas que no tenían completos los datos al año de todos los diagnósticos y quedaron las historias clínicas que tuvieron el criterio de ser PTI Crónico (casos) y PTI reciente recuperados (controles) y de allí eliminamos al azar para quedarnos con 46 casos y 91 controles.

3.3 Procedimientos de recolección de datos

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Salud de Niño de Breña, se tuvo el apoyo de Estadística en cuanto a la relación por años de casos de pacientes con Púrpura Trombocitopénica CIE X D 69 de acuerdo al listado desde los años 2010 al 2016; el área de archivo a nivel de obtención de las historias clínicas, se separaron las púrpuras de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, definición de casos y controles y también aquellas que no tuvieron una evolución al año en caso de PTI reciente recuperado.

Para la recolección de datos, se usó la técnica documentaria mediante la información obtenida de las historias clínicas del Área de Registros Médicos, de la Oficina de Estadística del Instituto Nacional de Salud del Niño, y se recogió en la ficha elaborada de recolección de datos.

En la ficha de recolección diseñada, se colocaron las variables dependientes e independientes mediante la operacionalización de variables realizada para el presente estudio, se revisó las historias clínicas y se llenó las fichas de recolección de datos obtenidos mediante muestreo por método de criterios de selección.

Se recolectaron los datos tanto de los casos y controles, de acuerdo a las variables se integró el dato con un código numérico.

Se elaboró una base de datos, de acuerdo a la matriz de codificación de variables.

Se ingresó esa información a la base de datos, se le otorgó a cada variable procesada un código numérico. El tiempo otorgado para la obtención de los datos fue suficiente. Se contó con el apoyo del personal de archivo para la obtención de las historias clínicas, a pesar de un incremento en la demanda de atenciones.

Identificación de sesgos y limitaciones

La población estuvo compuesta por todos los niños 0 años hasta los 17 años diagnosticados con púrpura trombocitopénica Inmune en el Instituto de Salud del Niño desde 2010 al 2016. Se revisaron dos controles y un caso, se debe indicar como ya se ha referido que los controles fueron los PTI recientes que continúan controles hasta el año para considerarlos recuperados. Como criterios de exclusión se ha retirado de ser caso control a los PTI Prolongados por continuar con recuentos bajos hasta antes del año y los PTI Recidivantes que logran llegar a recuentos normales y luego recaen pudiendo nuevamente recuperar y no logran mantenerlo y vuelven a recaer, considerando esta evolución hasta el año.

Se consideró que es mejor tener un PTI Reciente recuperado que se mantiene con controles de recuento de plaquetas al año a pesar de tener o no interrecurrencias.

En cuanto a la procedencia, se revisó las historias clínicas a nivel de filiación considerando la procedencia del paciente cuando se encuentre de 6 meses a más residiendo en un departamento.

Se llenó la ficha de recolección de datos revisando la historia clínica, el tipo de ingreso a la institución no fue relevante pero sí que el paciente haya sido derivado al Servicio de Hematología Clínica.

Una limitación fue la de no contar con todas las historias clínicas de los años solicitados debido a que ocasionalmente no se encontraron o estaban incompletas o la no concurrencia del paciente a la citas preestablecidas a la consulta externa.

3.4 Procesamiento y análisis de los datos

La matriz mencionó la variable, el nivel de medición, las categorías y valores con sus códigos respectivos que fueron numéricos.

El control de calidad de elaboración de la base de datos, la realizó el investigador, el asesor médico y asesor estadístico con la simple revisión de las bases de datos donde no existían vacíos o con la revisión de códigos si eran diferentes a la matriz, una muestra de fichas de recolección y se corroboró el llenado.

Con relación al procesamiento de datos, se interactuó con varios programas como Excel, SPSS y Word. Se realizó un libro de códigos para seguir la operacionalización de variable.

Se seleccionó el programa computarizado SPSS Vs 22; Excel.

La Base de Datos original tuvo para el Estudio de caso y controles Casos: 47 y Controles 93, creando variable Dx2=Caso y Dx1=Control

Se realizó modificaciones de variables para los Casos y Controles, programando la Base de Datos Estadísticos.

Control de validación de la Base de Datos.

Modificando variables y creando nuevas variables (recodificación de variables) se procedió a recodificar las variables como edad categorizada con las etiquetas de valor correspondientes.

Análisis Estadístico de Datos según objetivos planteados se realizó análisis descriptivos de las Variable dependiente según naturaleza.

Casos: PTI Crónica.

Controles: PTI Reciente Recuperado.

Análisis inferencial se realizó con cálculo de ODDS RATIO y sus límites de confianza al 95%.

Se realizó el análisis bivariado (SPSS V. 22), a través de la prueba estadística chi cuadrado para relacionar los factores potenciales a la aparición de PTI crónico (caso), como control consideramos a los PTI reciente recuperado. Se considera un valor p menor de 0,05 como significativo para la discriminación de la asociación entre el factor pronóstico y la aparición de PTI crónico. Para el procesamiento de los datos se recodificaron las variables en categorías.

Posteriormente, con los factores que resultaron significativos en el análisis bivariado, se realizó el análisis multivariado a través de la regresión logística, mediante su modelo de selección automática Forward Stepwise, para obtener un modelo de explicación para predecir la aparición del PTI crónico. El modelo de Forward Stepwise, selecciona en forma automática las variables significativas basadas en la inclusión o exclusión de las mismas en el modelo de una manera secuencial; el modelo usa un algoritmo que comienza con el intercepto, de modo que todas las predictoras están excluidas del modelo, e incorpora secuencialmente en el modelo aquella variable predictora que mejora el ajuste.

3.5 Aspectos éticos

No existieron problemas éticos para investigar porque se realizó la obtención de datos de las historias clínicas, no hubo intervención en el tratamiento de los niños.

Todos los procedimientos del presente estudio trataron de preservar la integridad y los derechos fundamentales de los pacientes sujetos a investigación y se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos. No requirió de consentimiento informado.

El estudio fue presentado y aprobado por el Comité de ética de la Oficina Ejecutiva de Apoyo a la Investigación y Docencia Especializada (OEAIDE), se realizó la revisión de historias clínicas, por ser instituto, se consideró a los usuarios que concurrieron al instituto sujetos de investigación

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Se revisaron 386 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de PTI en el periodo 2010 a 2016. De ellas, se identificaron a 316 historias clínicas con Purpura trombocitopénica Inmune en el periodo considerado. Posteriormente, se excluyeron de estas historias clínicas aquellas que tenían diagnóstico alterno y datos incompletos.

Finalmente, quedaron 187 historias clínicas de PTI inmune. De acuerdo a la clasificación del Working Group 2009, se clasificó como PTI de reciente diagnostico recuperado (104), PTI prolongada (05), PTI crónica (47) y PTI recidivante (31).

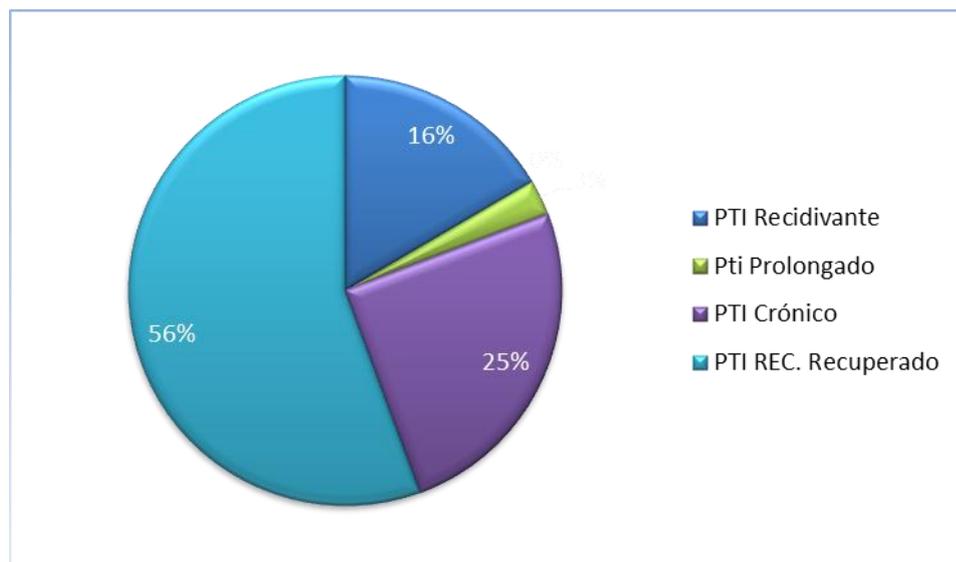


Gráfico 1. Purpura Trombocitopénica instituto Nacional de Salud del Niño 2010-2016

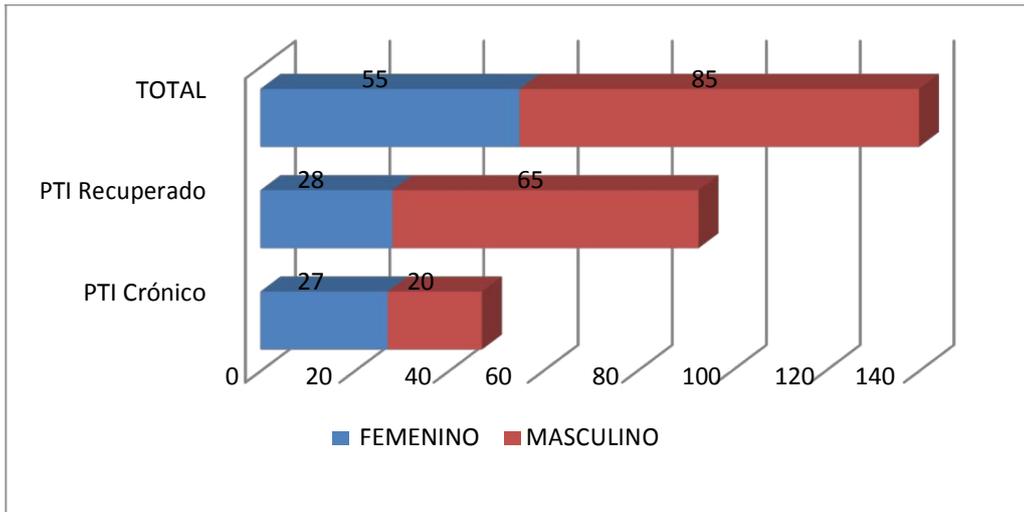


Gráfico 2. TI Recuperado y PTI Crónico según sexo en el Instituto Nacional de Salud del Niño 2010-2016

De 93 Controles de PTI recuperado el 70% son de sexo masculino y en los 47 casos, el 42,5% son de sexo masculino (gráfico 2).

De los PTI crónicos (casos) el 57 % procedía del departamento de Lima (Región Lima, Lima ciudad y sus conos Este, Sur, Norte y Callao) y 43 % de otros departamentos del Perú.

De los PTI reciente recuperados (controles), el 72% procedía del departamento de Lima y el 28% de otros departamentos del Perú (gráfico 3).

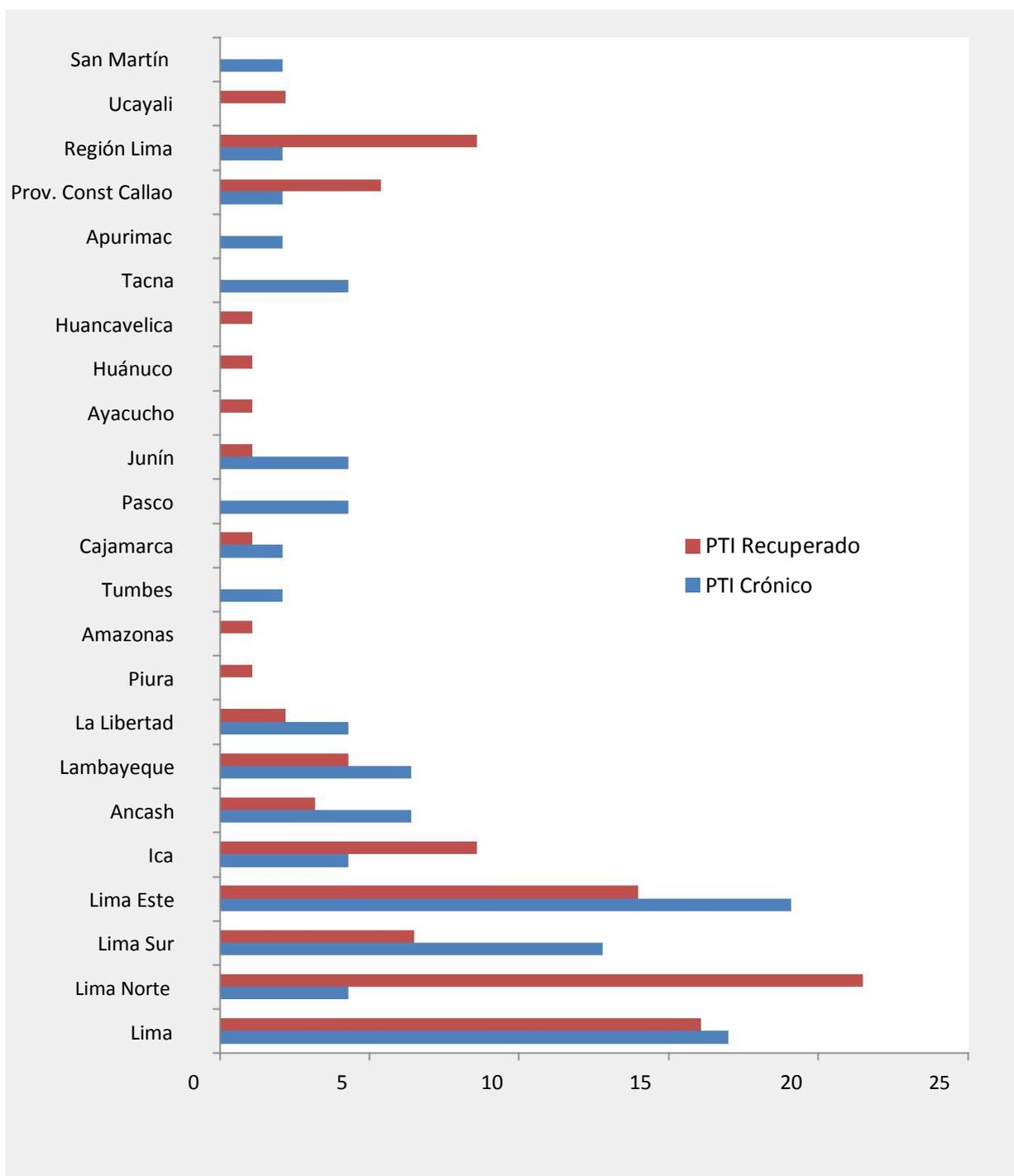


Gráfico 3. Procedencia de Pacientes con PTI Recuperado y PTI Crónico en el Instituto Nacional de Salud del Niño 2010-2016

Gráfico 3. Procedencia de Pacientes con PTI Recuperado y PTI Crónico en el Instit35

Tabla 1 Características clínicas en PTI reciente recuperado y PTI Crónico en el Instituto Nacional de Salud del Niño 2010-2016

		Valor	Valor	
EDAD (AÑOS)		Mínimo	Máximo	Media
PTI CRÓNICO		1.0	14.0	5.170
PTI REC RECUP		0.167	14.0	4.043
CARACTERÍSTICAS		PTI rec recup (controles)	PTI crónico (casos)	TOTAL
SEXO	FEMENINO	28	27	55
	MASCULINO	65	20	85
RECUENTO DE PLAQUETAS AL INICIO DE PTI	≥ 10 000	60	38	98
	≤ 10 000	33	9	42
INICIO DE SÍNTOMAS	INSIDIOSO	11	27	38
	AGUDO	82	20	102
ANEMIA	SI	64	29	93
	NO	24	22	46
ESTACIÓN DEL AÑO	PRIMAVERA	30	11	41
	VERANO	24	12	36
	OTOÑO	20	12	32
	INVIERNO	19	12	31
INICIO TTO CON CORTICOIDES	TEMPRANO	91	02	93
	TARDÍO	25	22	47
ESTADO NUTRICIONAL	DESNUTRIDO	5	3	08
	EUTROFICO	68	30	98
	SOBREPESO	14	12	26
	OBESO	6	2	08
INFECCIONES PREVIAS	PRESENTE	43	14	57
	AUSENTE	48	28	76
INTERRECURRENCIA S DURANTE PTI	PRESENTE	68	34	102
	AUSENTE	25	10	35

En cuanto a las características clínicas de casos y controles se encontró las medias de ambos grupos entre los 4 y 5 años, el recuento plaquetario en ambos casos en un 70% presentó un recuento inicial de plaquetas $\geq 10\ 000\ \text{x}\ \text{mm}^3$. El inicio de síntomas fue a predominio agudo (73%). De los 140 casos solo el 33 % presentó anemia; las estaciones del año no se encontró un predominio de alguno de ellos, el 70% estaba dentro de un peso normal para la edad y peso, en 46% el total de los niños tuvieron antecedente de infecciones previas y en ambos, casos y controles las interrecurrencias se presentaron a lo largo del año.

**Tabla 2. Curso Clínico de PTI Crónico
Instituto Nacional de Salud del Niño 2010-2016**

PTI	Edad (años)	Inicio de presentación	Sexo	Infecciones previas	Recuento inicial plaquetas		Score NOPHO*		Recuento de plaquetas luego del año	
	Media	n< 14 días	Masculino		Categorías	n %	Score	n(%)	Categorías	n(%)
PTI CR	5.17	20 (42.6%)	20 (43%)	14 (33.3%)	<10 000	9 (19.1)	0-9	40 (85.1)	Leve	18 (38.3)
					> 10 000	38 (80.1)	10-13	7 (14.9)	Moderada	10 (21.3)
PTI RC	4.04	82 (88.2%)	65 (70%)	43 (47.3%)	<10 000	33 (35.5)	10-13	70 (75.3)	150, -450,	83 (89.2)
					> 10 000	60 (64.5)	0-9	23 (24.7)	> 450 000	10 (10.8)

*Nordic Society for Pediatric Haematology and Oncology (NOPHO) score: abrupt onset (5), age<10 years (3), preceding infection (2), platelet count <10 000 mm^3 (1), sexo masculino (1)
Fuente: Historias Clínicas del Instituto nacional de Salud del Niño- Breña

De acuerdo a la Tabla 2 el PTI Crónico tiene un Score NOPHO de 0-9 en un 85,1%. Indicándonos un pronóstico desfavorable, mientras que sí utilizamos el Score NOPHO para el PTI Reciente Recuperado se encuentra un resultado de 10-12 en un 75.3% indicándonos un pronóstico favorable

**Tabla 3. Factores pronósticos de púrpura trombocitopénica crónica
Instituto de Salud del Niño 2010-2016**

Factores	PTI Crónico N(%)	PTI Recuperado N(%)	Valor p
Edad >= 10 años	8(17)	6(6.5)	0.071*
Sexo			
Femenino	27(57.4)	28(30.1)	0.003**
Masculino	20(42.6)	65(69.9)	
Recuento Plaquetario ≥10 000 x mm ³	38 (80.9)	60 (64.5))	0.072**
Inicio Insidioso de síntomas	27 (57.4)	11 (11.8)	0.00**
Anemia	24 (52.2)	64(68.8)	0.084**
Estación del año al DX			0.700***
Primavera	11 (23.4)	30(32.3)	
Verano	12 (25.5)	24(25.8)	
Otoño	12(25.5)	20(21.5)	
Invierno	12 (25.5)	19(20.4)	
inicio Tardío de tratamiento con corticoide	22(46.8)	2 (2.2)	0.000**
Desnutrición			1.00*
Si	3(6.4)	5(5.4)	
No	44(93.6)	88(94.6)	
Infección previa			0.187**
Presente	14(33.3)	43(47.3)	
Ausente	28(66.7)	48(52.7)	
Interrecurrencias durante tratamiento			0.756**
Presente	34(77.3)	68(73.1)	
Ausente	10(22.7)	25(26.9)	

*: Prueba exacta de Fisher, **: Prueba de corrección de Yates. ***: Prueba Chi cuadrado

En la tabla 3 se encuentran los factores pronósticos que se incluyen para obtener la asociación .

Tabla 4. Factores pronósticos de púrpura trombocitopénica crónica en el análisis bivariado, en el Instituto de Salud del Niño 2010-2016

Factores	PTI Crónico N (%)	PTI Recuperado N (%)	Valor p	OR	IC
Sexo					
Femenino	27(57.4)	28(30.1)	0.003**	3.134	1.513- 6.493
Masculino	20(42.6)	65(69.9)			
Inicio Insidioso de síntomas	27 (57.4)	11 (11.8)	0.00**	10.064	4.281- 23.655
Inicio Tardío de tratamiento con corticoide	22(46.8)	2 (2.2)	0.000**	40.040	8.813- 181.918

OR: odds ratio

Tres factores resultaron asociados en el análisis bivariado, el sexo femenino ($p = 0,003$), inicio insidioso de síntomas ($p = 0,000$) e inicio tardío de tratamiento con corticoides ($p = 0,000$) . (Tabla 4)

Se agrega estos factores para la valoración del Modelo de Regresión Logística utilizando el procedimiento de “Forward Stepwise”, quedando dos variables sexo femenino ($p = 0.009$, OR = 3.2) e inicio tardío de tratamiento con corticoides ($p=0.00$, OR = 40.8), que pueden considerarse como variables de pronóstico. (Tabla 5).

Tabla 5. Factores pronósticos de púrpura trombocitopénica crónica de acuerdo a regresión logística en Instituto de Salud del Niño 2010-2016

FACTOR	OR	Valor “p”	OR	I.C 95%
Sexo	3.134	0.009	3.2	1.3 – 7.7
f/m	(1.513-6.493)			
Inicio Tardío de tratamiento	40.040	0.000	40.8	8.7 – 191.6
s/n	(8.8-181.9)			

OR: odds ratio

Fuente: OEAIDE (SPSS22)

La valoración del modelo de regresión logística predictivo se realizó a través de tres indicadores: la primera nos indica que el 80.7% de los pacientes son clasificados correctamente para la aparición de PTI crónico; el segundo indica que el valor de la prueba de Hosmer y Lemeshow es cercano a 1,00 (0.771) lo que hace adecuado el modelo, el tercero indica que el Valor de R cuadrado de Nagelkerke es 0.424.

La valoración en conjunto indica que el modelo es adecuado para la predicción de la aparición de PTI Crónico.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

Este estudio estuvo enfocado en determinar los factores pronósticos para la evolución de la Purpura Trombocitopénica Inmune (PTI) a la cronicidad. Se consideró, como controles los PTI recientes que recuperaron plaquetas y al año continuaban con valores de recuento dentro de límites normales.

En los casos (PTI crónico), se evidencia que su condición de severidad pasado el año fue: 18 de ellos presentan plaquetas $> 50\ 000$ y $< 100\ 000$ \times mm^3 (Leve), moderada en 10 de ellos con recuento $>$ de $10\ 000$ y $< 50\ 000$ \times mm^3 y llegaron a PTI crónicos severos 19 de ellos (40.4%) con recuento $<$ de $10\ 000$ \times mm^3 , pacientes que necesitan ampliar estudios y tratamientos de segunda y tercera línea. En los estudios que se realizaron no encontramos datos para contrastar.

Considerando los resultados, queda demostrada la asociación entre el sexo femenino y PTI crónico, el cual es tres veces mayor el riesgo de evolucionar a PTI crónica si el paciente es de sexo femenino, este resultado está en contraposición a lo que indica el grupo argentino pero en la revisión sistemática y de metanálisis realizada por Katja M. et al consideraron que en veinticinco artículos analizados el sexo de los pacientes con PTI en relación con el curso de los resultados se muestra que el sexo femenino en PTI Crónico se presenta en forma significativa con un (OR 1,17, IC del 95% 1:04-1.31).²²

En nuestro caso, la edad media de presentación de PTI Crónico fue de 5 años y los resultados de una investigación de tipo multicéntrico, longitudinal retrospectivo de enero de 1998 y diciembre de 2007 en el Cairo Egipto; indicó que los pacientes con PTICr tenían una edad media más alta al momento del diagnóstico > 10 años ($p = 0,003$), aquí sí el sexo femenino fue de evolución a la cronicidad, pero la edad de más de 10 años es más susceptible que los hombres a seguir un curso crónico ($P = 0,031$).

Mejía *et al.*, en Bolivia, refiere la forma crónica en niños por encima de los 10 años o adolescentes, que se contradice a la media encontrada en el presente estudio, asimismo reporta que la mayoría de los casos son diagnosticados en invierno, en el estudio se encontró casi el mismo número de pacientes en las cuatro estaciones del año. No se observó ninguna variación estacional en la presentación de la PTI Cr en el estudio.

James Bussel en una revisión refiere que los factores de predictivos para el desarrollo de la PTI crónica incluyen la edad avanzada, trombocitopenia menos grave en el diagnóstico inicial, comienzo insidioso de los síntomas,²³ y en los resultados del estudio, el factor pronóstico inicio insidioso de síntomas, tuvo un valor $p = 0,00$ y $OR = 10,064$ en que también asocia en 10 veces el riesgo de evolucionar a PTI Crónico.

El estudio de Kuhne *et al.* ha descrito que los porcentajes de niños con PTI crónica fueron del 23,1% en niños de 3 meses a 12 meses, 28,1% para los niños 12 meses y <10 años, y 47,3% para los niños > 10 años ($P > 0,001$ para la comparación de las tasas entre los 12 meses, con los 10 años). De manera similar, Rosthjo *et al.* y Zeller *et al.* encontraron que el desarrollo de enfermedades crónicas fue influenciado por los años. Estos datos sugieren que los adolescentes tienen más probabilidad que los niños más pequeños para desarrollar enfermedad persistente o crónica.²⁴

En el estudio, se consideró a los menores de 0 hasta los 17 años, lo cual podría sugerir la estratificación por edad en otro trabajo de investigación. Así mismo en estudio en Corea por Jae Yeob Jung en 2016 sobre el curso clínico y factores pronósticos del niño experiencia de 10 años, encontró que la edad avanzada, ausencia de infección previa e inicio insidioso de los síntomas se asociaron significativamente con el desarrollo de PTI crónico.²⁵ Sin embargo, el recuento inicial de plaquetas y el sexo no demostraron asociación significativa con la predicción del curso de la enfermedad a cronicidad.

El inicio de tratamiento tardío con corticoides, observado en este estudio, es un factor pronóstico para el PTI Crónico, el cual es sustentado en el trabajo de Deel et al; donde refieren que en PTI crónico el 47% (14/30) de los pacientes fueron inicialmente observados sin tratamiento, y el 30% de los pacientes que recibieron inicialmente ya sea anti-D (29/98) o IgIV (22/74), La única diferencia inicial de pacientes no tratados fue que presentaban plaquetas, $> 20\ 000 \times \text{mm}^3$ en el 97% (29/30), comparado con el 18% (26/148) de los pacientes que fueron tratados.

El recuento medio de plaquetas en pacientes tratados y observados fue de $10\ 800 \times \text{mm}^3$ y $38\ 700 \times \text{mm}^3$ respectivamente.²⁶ La edad media en los observados y tratados fue de 6,7 y 6,5 años, respectivamente comparándolo con el estudio donde nuestra media fue de 5,12 años.

Se realizó el estudio teniendo en consideración las recomendaciones para estandarizar la terminología, definiciones de acuerdo con los criterios de clasificación del International Working Group 2009, siendo un estudio que no tiene antecedentes previos de ejecución.

No se encontró relación con las variables edad > 10 años, recuento de plaquetas $> 10\ 000 \text{mm}^3$ al inicio de la enfermedad, presencia de anemia, desnutrición, infecciones previas o infecciones interrecurrentes durante el primer año de la evolución del PTI. Se determinó el porcentaje de casos de PTI de reciente diagnóstico (56%), que no difiere con los estudios de Rodeghiero y Donato (50%).

PTI crónica (25%) en el presente estudio y 20% encontrado en los dos estudios mencionados anteriormente. Sí encontramos diferencia entre PTI prolongado donde lo encuentran en un 30% y en el estudio se encuentra en 3% como el porcentaje de PTI recidivante que lo encuentran 2-4% y en el estudio se encontró en 16%.

CONCLUSIONES

En este estudio, realizado en el Servicio de Hematología, en el periodo 2010 a 2016, en el Instituto Nacional de Salud del Niño, se confirma que el sexo femenino e inicio tardío de tratamiento son factores pronósticos de evolución de PTI crónico.

Se determinó en este estudio el porcentaje de casos de PTI de reciente diagnóstico, PTI prolongada, PTI crónica y PTI recidivante, y se les evaluó al año con los criterios de Grupo de del Working Group 2009.

No son factores predictivos la edad \geq a 10 años, el recuento plaquetario $\geq 100000 \text{ mm}^3$.

Se determinó que la aparición insidiosa de síntomas es un factor asociado de cronicidad en PTI.

No existe relación entre las variables analizadas anemia, estación de año, desnutrición, infección previa, e interrecurrencias durante el primer año de PTI y el pronóstico de la enfermedad en el estudio realizado.

RECOMENDACIONES

Considerar el sexo femenino como indicador pronóstico en pacientes con PTI reciente a evolución a PTI crónico, en términos de aplicabilidad a diferentes muestras y poblaciones.

Iniciar el tratamiento de forma temprana para evitar que, como indica el pronóstico de inicio tardío de tratamiento, los pacientes pasen a cronicidad.

La estratificación por edad sería conveniente para dilucidar el pronóstico a PTI reciente y crónico para futuras investigaciones.

El PTI recidivante debe ser objeto de estudio para determinar su causa.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Orkin S, Fisher D, Look A, Lux C, Ginsburg D, Nathan D. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood. EE.UU. Eighth Edition 2015.
2. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther M A. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117 (16):4190-4207.
3. Monteagudo E, Fernández R, Sastre A, Toll T, Llorca A, Molinar J, *et al.* Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74:414.e1-8.
4. Sociedad Española de Hematología. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: Documento de consenso. Sociedad Española de Hematología. Madrid: Prodrug Multimedia, S. L.2011.
5. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11):2386-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19005182>
6. Provan D, Stasi R, Newland A, Blanchette V, Bolton-Maggs P, Bussel JB, *et al.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2):168-86.; 115 (2): 1686. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19846889>

7. Donato H, Cedola A, Elena G, Rapetti C, Rossi N, Ramos A, et al. Comité Nacional de Hematología. Púrpura trombocitopénica inmunitaria. Guía de diagnóstico y tratamiento. Arch Argent Pediatr 2010;108(2):173-178
8. Edslev W , Rosthøj S, Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jhonsson O. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. BJH 2007 138(4):513-516
9. Donato H, Picón A, Martínez M, Rapetti M, Rosso A, Gómez S, et al. Los datos Demográficos, historia natural, y los factores pronósticos de la púrpura trombocitopénica idiopática en niños: Un estudio Multicéntrico de Argentina. Pediatr Blood Cáncer 2009; 52: 491-496.
10. Eialfy M, Farid S, Maksoud A. Los predictores de la púrpura trombocitopénica idiopática crónica. Pediatr Blood Cáncer 2010; 54: 959-962.
11. [Glanz J](#) , [Francia E](#) , [Xu S](#) , [Hayes T](#) . Un estudio de cohortes multicéntrico basado en la población de los predictores de la crónica idiopática púrpura trombocitopénica en los niños [Pediatrics](#). 2008; Mar; 121 (3): e506-512.
12. Stiakaki M, Perdikogianini C, Thomou C, Markaki E, Kalmanti M, et al. Púrpura Trombocitopénica idiopática en la Infancia: Veinte años de experiencia en un solo centro Hospital universitario de Heraklion, Creta, Grecia. Pediatrics International Official Journal of the Japan Pediatric Society 2012 Volumen 54, Número 4 : 447-584.
13. [Jung JY](#) , [O AR](#) , [Kim JK](#) , [Parque M](#) , [Curso](#) clínico y factores pronósticos de la trombocitopenia inmune infancia: única experiencia con el Centro de 10 años. [Corea J Pediatr](#). 2016; Aug; 59 (8): 335-40

14. Mejía H, Fuentes M. Púrpura trombocitopénica inmune. Rev. Bol. Ped. [Internet]. 2005 Ene [citado 2016 Sep 28]; 44(1): 64-69. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/scielo/pdf/rbp/v44n1/v4n15>
15. Posada A. Púrpura trombocitopénica autoinmune en Niños y Adolescentes CCAP Año3; Módulo 2:39-48
https://scp.com.co/precopold/precop_files/modulo_3_vin_3
16. Madero L, Lassaletta Á, Sevil J. Hematología y Oncología Pediátrica 3era Edición 2015 Monteagudo E. Trombocitopenias y Trombopatías Capítulo 19 :221-228
17. Bolaños A, Quesada A. Púrpura Trombocitopénica Inmunológica en niños. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica 2011; 68(597):169-175.
18. Vizcaíno G, Diez M, Vizcaíno J, Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune crónica. Buscando algo mejor Revisión. Maracaibo, Venezuela. Invest. Clin. 2009; 50(1): 95 - 108, 2009.
19. Bussel JB, Trombocitopenia inmune (ITP) en niños: Manejo inicial (Immune thrombocytopenia (ITP) in children: Initial management). University of Massachusetts School of Medicine. Pediatric Haematology. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ity-in-children-initial-management>.
20. García R. Trombocitopenia inmune primaria refractaria: opciones terapéuticas. Revista cubana de hematología, Inmunología y hemoterapia (revista en Internet).2012; (citado 2016 Sep 12):28(4). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/4>

21. Fondevila C, Goette N, Lavergne M, Martínez M, Raillon M. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. Hemostasia y Trombosis. Trombocitopenia Inmune. 2015; Tomo I: 267-290.
22. Katja M. J, Heitink-Pollé, Nijsten J, Boonacker, Masja de Haas, and Marrie C, Bruin Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis Blood. 2014; 124(22):3295-3307.
23. Bussel JB. Trombocitopenia inmune (PTI) en niños: La gestión de las enfermedades crónicas, En este tema se actualizó por última vez: 15 de Julio 2016. https://uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ity-in-children-initial-management?source=see_link
24. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, *et al* .The American Society of Hematology. Evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011; 117: 4190-4207. 16doi:10.1182/blood-2010-08-302984.
25. Yeob J J, Rum O, Keong JK, Park M. Curso clínico y factores pronósticos de trombocitopenia inmune en la infancia: experiencia de un solo centro de 10 años (Clinical course and prognostic factors of childhood immune thrombocytopenia: single center experience of 10 years). Korean J Pediatric 2016; 59(8):335-340. <http://dx.doi.org/10.3345/kjp.2016.59.8.335>ISSN 1738-1061•eISSN 2092-7258
26. Deel M, Kong M, Cross K, Bertolone S. Los recuentos absolutos de linfocitos como indicadores pronósticos para los resultados de la trombocitopenia inmune en niños (Absolute Lymphocyte Counts as Prognostic Indicators for Immune Thrombocytopenia Outcomes in Children). *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60:1967–1974.

27. Osman ME. Trombocitopenia inmune crónica en un niño que responde sólo al agonista del receptor de la trombopoyetina. (Chronic immune thrombocytopenia in a child responding only to thrombopoietin receptor agonist). Sudan J Paediatr 2012; 12(2):60-64.
28. Jee Shim Y, Hyun Kim U, Kyung Suh J, Soo Lee K. Curso natural de trombocitopenia inmune crónica infantil utilizando la terminología revisada y las definiciones del grupo de trabajo internacional: una experiencia única en el centro. (Natural course of childhood chronic immune thrombocytopenia using the revised terminology and definitions of the international working group: a single center experience). Blood Res 2014; 49:187-91.
29. Roque García W. Trombocitopenia inmune primaria refractaria: opciones terapéuticas. Revista Cubana de Hematología, Inmunología Hemoterapia. 2012; [citado 2016 Sep 28]; 28(4): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/4>.
30. Barrios Murillo D. 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. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua Unan-Managua Facultad de Ciencias Médicas 2016.
31. Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15. Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19 CC= corrección de continuidad, los resultados se redondean por el entero más cercano. Resultados de Open Epi, versión 3, calculadora de código abierto SSC.

