



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

“CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE- HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DURANTE EL PERIODO 2010 - 2018”

Nombre del Autor: Angie Yassy Regalado Senmache

Nombre del Asesor: Carmen Carolina Tokumura Tokumura

LIMA – PERÚ

2020

I. RESUMEN

ANTECEDENTES: La púrpura trombocitopénica es una enfermedad hematológica definida por un conteo de plaquetas menor de $100 \times 10^9/L$, caracterizada por la tendencia al sangrado que ocurre como petequias, purpura y sangrado mucoso en la cavidad oral, gastrointestinal, urinario y en los peores casos hemorragia intracraneal. **OBJETIVOS:** Determinar las características en pacientes con trombocitopenia inmune en el HNERM durante el periodo 2010-2018. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Es un estudio no experimental, descriptivo, según el tiempo de ocurrencia de los hechos; retrospectivo y según el análisis: transversal – descriptivo. Mediante una ficha de recolección de datos se recolectará la información mediante las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune que se atiendan en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2010- 2018. **PALABRAS CLAVE:** trombocitopenia inmune, características clínicas, características epidemiológicas.

I. INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune primaria es una enfermedad hematológica definida por un conteo de plaquetas menor de $100 \times 10^9/L$, caracterizada por la tendencia al sangrado que ocurre como petequias, purpura y sangrado mucoso en la cavidad oral, gastrointestinal, urinario y en los peores casos hemorragia intracraneal. La trombocitopenia inmune primaria se caracteriza por no tener una causa evidente del desencadenante (1).

Ésta es una enfermedad que ocurre tanto en adultos como en niños, con una incidencia multimodal con un pico en la infancia y un segundo y tercer picos en adultos jóvenes y ancianos. La incidencia de PTI primaria en adultos es de 3.3 / 100.000 adultos por año, con una prevalencia de 9,5 por 100 000 adultos según estadísticas globales. En Perú, no hay datos epidemiológicos sobre este padecimiento (2).

Conocer la fisiopatología es y ha sido de gran importancia debido a que los mecanismos causantes serán el objetivo terapéutico que se utilizará de manera estándar. En los últimos años nuestro entendimiento de la fisiopatología ha mejorado. Ahora se entiende que la trombocitopenia inmune primaria es ocasionada debido a autoanticuerpos contra antígenos específicos de la plaqueta como glicoproteínas Ib/IX y IIb/IIIa que causarían la destrucción de estas por varios mecanismos como lisis de plaquetas mediado por células T, inhibición de megacariocitos tanto en función como supervivencia y finalmente producción insuficiente de trombopoyetina (3). Por lo tanto, esta patología es tratada bajo tres estrategias: estimulación de trombopoiesis, incremento de la supervivencia de la plaqueta mediante esplenectomía e inmunoglobulina y disminución de auto- anticuerpos mediante inmunosupresión (4).

Para el diagnóstico de esta patología no existe un gold estándar siendo un diagnóstico de exclusión, pero existen estudios que nos pueden guiar como la revisión de la lámina periférica y la evaluación exhaustiva de la historia y examen del paciente. A lo cual debemos sumar una evaluación con métodos complementarios como conteo total sanguíneo, grupo sanguíneo, test Coombs directo, HIV y VHC. El examen de medula ósea no es considerado necesario. Asimismo, la búsqueda de enfermedades autoinmunes no es de mucha ayuda si no se cuenta con síntomas acompañantes. Las pruebas de utilidad potencial podrían considerarse según el contexto como: anticuerpos anti fosfolípidicos, función tiroidea, test de embarazo, test de citomegalovirus (4).

Se deben evaluar las características de la hemorragia, si es cutánea o mucosa, su gravedad, extensión y tiempo de evolución. Deben identificarse condiciones concomitantes que aumenten el riesgo hemorrágico(5). Todo ello permitirá una mejor valoración para un tratamiento más seguro y efectivo. Aproximadamente el 20% de las trombocitopenias inmunes se asocian a otros procesos subyacentes.

La clasificación y terminología fue agregada por Rodeguiero et al (1) dentro del trabajo de un grupo internacional con expertos, llegando a estandarizarlo de la siguiente manera:

Según su clasificación podemos encontrar una trombocitopenia inmune primaria y secundaria, ésta última asociada a una enfermedad concomitante.

Según la fase en la que se encuentre el paciente se puede clasificar en PTI de reciente diagnóstico; PTI persistente, el cual dura entre tres y doce meses desde el diagnóstico; el término crónico se designa para aquellos pacientes con más de doce meses. Asimismo, refractaria cuando ha fallado a la esplenectomía.

La severidad de la enfermedad estará dada y usada solamente en pacientes que tienen sangrado clínicamente significativo, mas no del número de plaquetas.

La definición de respuesta idealmente debería reflejar puntos como el sangrado o calidad de vida más que el conteo plaquetario, sin embargo, el conteo es clínicamente relevante y más fácil de comparar. La respuesta completa es definida como más de $100 \times 10^9/L$. Respuesta es definido como conteo de plaquetas entre 30 y $100 \times 10^9/L$ y no respuesta es definido como cualquier conteo plaquetario menor a $30 \times 10^9/L$.

Los objetivos terapéuticos en la trombocitopenia inmune es proveer un conteo de plaquetas seguros más que corregir el conteo y llevarlo a niveles normales, asimismo, se debe tomar en cuenta la severidad de la enfermedad y la edad ya que incrementaría la tasa de sangrado (1).

La decisión del inicio de tratamiento se debería iniciar con la presencia de síntomas de sangrado, pero persiste la controversia en cuanto a la decisión del inicio terapéutico tomando como base el conteo de plaquetas, a pesar de esto la mayoría de guías consideran iniciarlo con un conteo de plaquetas menor a $30 \times 10^9/L$ (4). El sangrado es muy heterogéneo y aún no está claro por qué pacientes con conteo de plaquetas similar pueden presentar manifestaciones de sangrado diferentes.

En cuanto al manejo de primera línea se ha usado por mucho tiempo prednisona a dosis de 1mg/kg/día por dos a cuatro semanas. Sin embargo, con el transcurrir de los años se ha postulado el uso de otros medicamentos como altas dosis de dexametasona, rituximab o agentes agonistas del receptor de trombopoyetina que resultan en altas tasas de remisión (6).

A pesar de nuevos medicamentos para PTI sólo las terapias tradicionales han sido sometidas a ensayos clínicos por lo cual aún siguen en vigencia desde hace más de 60 años. Para los pacientes con reciente diagnóstico de trombocitopenia inmune (sin hemorragia potencial) guías y consensos recomiendan los esteroides (que incluyen prednisolona oral, metilprednisolona EV o dexametasona oral) que reducen el sangrado, independiente del aumento del número de plaquetas, sin embargo, sus efectos adversos crean complicaciones. (7).

Usualmente prednisona es la primera línea estándar para trombocitopenia. Es dado en dosis de 0.5 mg a 2 mg/kg/día hasta que el conteo de plaquetas aumente. Con el tiempo los efectos adversos sobrepasan sus beneficios, por lo cual deberían ser rápidamente disminuidos en cuatro semanas. Normalmente se espera que las plaquetas aumenten en uno a dos días en un 75% de los pacientes, pese a ello la respuesta a largo plazo es solo visto en el 25% de los pacientes. En estudios recientes se muestra que con el uso de dexametasona las tasas de respuesta son mayores y con tasas de remisión prolongado (8).

El uso de inmunoglobulina endovenoso (IVIg) cuya respuesta es más rápida (en 24 horas) pero con tasas de respuesta iguales a los corticoesteroides, asimismo, está asociado con alta toxicidad especialmente cefaleas y la necesidad de una infusión prolongada. Se utiliza a dosis de 1g/Kg por uno a dos días.

La inmunoglobulina Anti-D endovenosa es apropiada para pacientes Rh positivos, se puede usar en menor tiempo y tendría una mayor respuesta, se necesita una pre medicación para disminuir el riesgo de reacciones como fiebre. Podría ocurrir hemólisis intravascular, CID o falla renal como efectos adversos raros. (4). Algunos autores consideran que es útil en niños y pacientes con trombocitopenia asociada a VIH, logrando respuestas más largas (9). Se considera efectivo en el 80% de pacientes con trombocitopenia primaria (10).

El tratamiento de pacientes con emergencias asociadas a trombocitopenia debería ser manejada según Cooper:

Para pacientes que requieran el incremento urgente de las plaquetas, necesidad quirúrgica, alto riesgo de sangrado o sangrado activo del sistema nervioso central, gastrointestinal o genitourinario. La terapia apropiada sería la combinación de prednisona con IVig (1gr/Kg por uno o dos días), asimismo, dosis altas de metilprednisolona (500 mg a 1 g/día por tres días) aunado a IVig. Otras terapias que podrían trabajar rápidamente serían la transfusión de plaquetas aunada con IVig que ha sido asociado a conteo de plaquetas adecuados y resolución del sangrado con menos efectos adversos. Los antifibrinolíticos como ácido tranexámico podrían ser usados en pacientes con trombocitopenia severa con sangrado vaginal significativo.(9)

Una vez que el sangrado se haya detenido y las plaquetas se hayan normalizado usamos metilprednisolona 1mg/kg por 4 días, luego se reduce a 40 mg una vez al día por dos semanas, 20 mg día por dos semanas, 10 mg día por 2 semanas, 5 mg día por dos semanas hasta finalmente detenerlo.

Se estima que a nivel mundial la trombocitopenia inmune representa el 0.18% de las admisiones al hospital. Si bien desde el punto epidemiológico la trombocitopenia inmune no constituye una entidad frecuente, su verdadera importancia aparece al evaluar los costos que implica su tratamiento.

En el hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins el manejo inicial de todo paciente con trombocitopenia inmune es realizado de primera instancia en emergencia, su diagnóstico implica no sola la exposición muchas veces innecesaria a concentrado de plaquetas sino también al tratamiento por largo plazo con corticoides, lo que implica los efectos indeseables debido a su uso prolongado. La mortalidad asociada a la PTI es de 0,016-0,038 por paciente y año a riesgo (0,5-5%), y la morbimortalidad en estos pacientes está asociada tanto a la hemorragia como a los efectos secundarios del tratamiento(11)

El estudio de trombocitopenia inmune y factores asociados que influyan en la evolución de ésta no se ha llevado a cabo de manera amplia en adultos. Durante el año 2017 se llevó a cabo un estudio por Moulis et al que refiere “los anticuerpos antinucleares estuvieron asociados a cronicidad” (12). Asimismo en el año 2016 se llevó a cabo el primer estudio en adultos llevado a cabo por Grimaldi-Bensouda quien refiere que el conteo alto de plaquetas esta correlacionado negativamente con el riesgo de cronicidad en trombocitopenia”.(13). Durante ese mismo año Akbayram(14) determinó que un conteo de plaquetas mayor a 6950 /mm³ y conteo de linfocitos menor a 2050/mm³ estuvo asociado a el riesgo de desarrollar un trombocitopenia inmune. Finalmente, Grimaldi en el año 2014 observó una relación entre los anticuerpos antiplaquetarios y un mayor riesgo de cronicidad.(15)

En niños los estudios se han realizado en mayor número, Chotsampancharoen, T., Sripornsawan, P., & McNeil, E. encontraron que el conteo de plaquetas en niños al diagnóstico fue el único factor predictivo para la remisión mientras que otros como la edad, genero e incluso parámetros clínicos al momento del diagnóstico no influyeron (16). Mientras que en otro estudio se realizó un estudio en el cual determinaron que tanto las infecciones previas como los anticuerpos antiplaquetarios se asociaron a una enfermedad de duración más corta, sin embargo, se llevó a cabo en una población pequeña. (17).

El tratamiento de la enfermedad va encaminado en obtener: 1- respuesta clínica, 2- respuesta de laboratorio y 3- respuestas completas y sostenidas o la curación de la enfermedad. Esto se logra mediante diferentes fases de tratamiento secuenciales que va desde el inicio con corticosteroides, seguido de la esplenectomía, hasta el empleo de inmunosupresores y anticuerpos monoclonales en caso de no respuesta. No existen criterios específicos para el diagnóstico de la PTI y en la práctica cotidiana ocurre una gran heterogeneidad en su tratamiento. (18)

Por lo tanto, este estudio pretende describir las características del paciente con trombocitopenia, lo que nos beneficiará a obtener datos no existentes y a futuro poder en base a estos conocimientos, formular estudios que nos permitan conocer la relación entre factores y su pronóstico que sin duda favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica.

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Determinar las características epidemiológicas y clínicas en pacientes con trombocitopenia inmune en el HNERM durante el periodo 2010-2018.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la frecuencia de trombocitopenia inmune en pacientes del HNERM.
2. Describir las características epidemiológicas de los pacientes con trombocitopenia inmune en el HNERM.
3. Conocer las características clínicas de los pacientes con trombocitopenia inmune en el HNERM.

III. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio

Es un estudio observacional y transversal, según el análisis: descriptivo y según la temporalidad: retrospectivo.

b) Población

En el estudio la población serán los pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune que se traten en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, distrito de Jesús María durante el periodo 2010- 2018.

Criterios de selección: Se tomarán datos de los pacientes con trombocitopenia inmune definida por:

1. Plaquetopenia menor a 100 000 sin otra causa específica.
2. Paciente mayor de 18 años
3. Pacientes atendido durante 2010 y 2018 en el HNERM

Criterios de exclusión: Pacientes menores de 18 años, historias clínicas no completas.

c) Muestra

En el estudio la unidad de análisis serán los pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune crónica que se traten en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2010- 2017.

Debido al tipo de estudio realizado, la muestra estará conformada por todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

d) Definición operacional de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR	
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	Registro con información sobre la salud del paciente	Registro con información sobre la salud del paciente con trombocitopenia inmune	ANTECEDENTE EPIDEMIOLÓGICO	SEXO	CUALITATIVA NOMINAL	DICOTÓMICA	FEMENINO MASCULINO	
				EDAD	CUANTITATIVA CONTINUA	DE RAZON	SEGÚN CONSIGNADO EN HCL	
				LUGAR NACIMIENTO	CUALITATIVA NOMINAL	POLITOMICA	SEGÚN CONSIGNADO EN HCL	
				LUGAR PROCEDENCIA	CUALITATIVA NOMINAL	POLITOMICA	SEGÚN CONSIGNADO EN HCL	
			ANTECEDENTES PERSONALES	ENFERMEDAD INMUNE	CUALITATIVA NOMINAL	DICOTOMICA	SI NO	
				INFECCION PREVIA A EPISODIO	CUALITATIVA NOMINAL	DICOTOMICA	SI NO	
				VACUNACION PREVIA A EPISODIO	CUALITATIVA NOMINAL	DICOTOMICA	SI NO	
				ESTACION AL DEBUT	CUALITATIVA NOMINAL	POLITOMICA	VERANO INVIERNO OTOÑO PRIMAVERA	
				CONSUMO DE AINES	CUALITATIVA NOMINAL	DICOTOMICA	SI NO	
				ANTECEDENTES FAMILIARES	FAMILIARES CON ENF INMUNES	CUALITATIVA NOMINAL	DICOTOMICA	SI NO
					PRESENTACIÓN CLÍNICA	SINTOMATOLOGÍA	CUALITATIVA NOMINAL	POLITOMICA
			PETEQUIAS					
			SANGRADO GINGIVAL					
			SANGRADO DIGESTIVO					
SANGRADO CEREBRAL								
EPISTAXIS								
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	Manifestaciones objetivas observadas en la exploración médica y objetivadas por pruebas de laboratorio	Manifestaciones objetivas observadas en la exploración médica y objetivadas por pruebas de laboratorio del paciente con trombocitopenia	CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES	HEMOGRAMA	CUANTITATIVA CONTINUA	DE INTERVALO	NIVEL DE HEMOGLOBINA	
							VCM	
							NIVEL DE PLAQUETAS	
							NIVEL DE LEUCOCITOS	
							FORMULA DIFERENCIAL DE LEUCOCITOS	
							POSITIVO : PATRÓN NUCLEAR NEGATIVO	
			ANA	CUALITATIVA NOMINAL	POLITOMICA	POSITIVO		
						NEGATIVO		
			AC. ANTIPLAQUETARIOS	CUALITATIVA NOMINAL	DICOTÓMICA	POSITIVO		
						NEGATIVO		
			SEROLOGIA HEPATITS B	CUALITATIVA NOMINAL	POLITOMICA	INFECCION RESUELTA		
						INFECCION AGUDA		
			SEROLOGIA HEPATITS C	CUALITATIVA NOMINAL	DICOTOMICA	VACUNA		
						POSITIVO NEGATIVO		
TOXOPLASMA	CUALITATIVA NOMINAL	DICOTOMICA	IGM / IG G					
CITOMEGALOVIRUS	CUALITATIVA NOMINAL	DICOTOMICA	IGM / IG G					
EPSTEIN BAAR	CUALITATIVA NOMINAL	DICOTOMICA	IGM / IG G					
HTLV-1	CUALITATIVA NOMINAL	DICOTOMICA	IGM / IG G					
RUBEOLA	CUALITATIVA NOMINAL	DICOTOMICA	IGM / IG G					
HERPES	CUALITATIVA NOMINAL	DICOTOMICA	IGM / IG G					
PERFIL TIROIDEO	CUALITATIVA NOMINAL	POLITOMICA	HIPOTIROIDISMO/HIPERTIROIDISMO					
VIH	CUALITATIVA NOMINAL	DICOTOMICA	NO REACTIVO/REACTIVO					

e) Procedimiento y técnicas.

Para la identificación de los casos con trombocitopenia inmune que haya sido diagnosticados en el periodo del año 2010 a 2018, se recurrirá al sistema de gestión del hospital donde mediante los CIE (D69.3 y D69.5) se hallarán las historias clínicas a revisar, las cuales de manera anónima se pasará a registrar dato por dato según lo indicado en la ficha de recolección (Anexo N2). Cada ficha de recolección de datos tendrá un numero asignado permitiendo mantener en reserva la identidad del paciente.

Para la confección de esta ficha de recolección, los datos consignados han sido obtenidos mediante la revisión de la data de los últimos diez años concerniente a las características clínicas y epidemiológicas estudiadas en trombocitopenia inmune , tal y como y se puede observar en las referencias bibliográficas.

f) Aspecto éticos del estudio

El presente estudio tiene un impacto social, tiene validez científica, no involucrará al paciente de manera frontal, asimismo, todos los datos serán confidenciales ya que cada historia clínica tendrá un numero asignado y no será manejado por nombres y apellidos. Debido a que se tomarán datos de manera retrospectiva no se dará un consentimiento informado.

El proyecto de investigación pasará a comisión de ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati para aprobar la revisión de historias clínicas y posterior publicación de la data obtenida.

g) Plan de análisis

Para el análisis estadístico de estos datos se utilizará el programa estadístico SPSS 11.0. Los resultados se presentarán en medias y porcentajes.

La asociación de características sociodemográficas, historia clínica y síntomas médicos serán evaluados por chi-cuadrado.

Para las variables cualitativas con datos categóricos se utilizarán tablas de frecuencia y para datos nominales o ordinales : diagrama de barras o gráficos circulares.

Para las variables cuantitativas continuas se utilizarán histogramas.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodeghiero, F. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*, [internet]. 2017 [Consultado 27 de Julio 2019]; 113(11), pp.2386-2393. Disponible en : <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>
2. Lambert, M. and Gernsheimer, T. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* [Internet] 2017 [Consultado 27 de Julio 2019]; 129(21), pp.2829-2835. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-03-754119>.
3. Khodadi E e. Bone marrow niche in immune thrombocytopenia: a focus on megakaryopoiesis. – PubMed – NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2020 [Consultado 27 de Julio 2019]; 95(11), pp.1765-1776. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27236577>.
4. Neunert, et al (2011). The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*, [Internet] 2017 [Consultado 27 de Julio 2019]; 117(16), pp.4190-4207. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984>
5. Ruiz Gil, W. (2015). Diagnóstico y tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunológica. *Revista Medica Herediana*, [Internet] 2015 [Consultado 27 de Julio 2019];26, 246-255. Consultado en : <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v26n4/a08v26n4.pdf>
6. Zufferey, A., Kapur, R., & Semple, J. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *Journal Of Clinical Medicine*, [Internet] 2017 [Consultado 27 de Julio 2019];6(2), 16. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.3390/jcm6020016>.
7. Provan, et al (2009). International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, [Internet] 2010 [Consultado 27 de Julio 2019]; 115(2), pp.168-186. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-06-225565>.
8. Newland, A. (2011). The diagnosis and management of chronic immune thrombocytopenia in adults. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association*. European Hematology Association [Internet] 2011 [Consultado 27 de Julio 2019];5, pp.184-190. Disponible en: https://library.ehaweb.org/eha/2011/16th/document?c_id=97070&type=article_review&media=6

9. Cooper, N.. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*. [Internet] 2017 [Consultado 27 de Julio 2019]; 177(1), pp.39-54. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14515>.
10. Provan, D., Arnold, D. M., Bussel, J. B., Chong, B. H. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood advances*, [Internet] 2019 [Consultado 27 de Julio 2019]; 3(22), 3780–3817. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>
11. Provan, D., & Newland, A. (2015). Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. *Advances In Therapy* [Internet] 2015 [Consultado 27 de Julio 2019]; 32(10), 875-887. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-015-0251-z>.
12. Moulis, G., Germain, J., Comont, T., Brun, N., Dingremont, C., Castel, B., Arista, S., Sailler, L., Lapeyre-Mestre, M., Beyne-Rauzy, O., Godeau, B. and Adoue, D. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *American Journal of Hematology*, [Internet] 2017 [Consultado 27 de Julio 2019]; 92(6), pp.493-500. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1111/10.1002/ajh.24702>
13. Grimaldi-Bensouda, L. et al. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica*, [Internet] 2016 [Consultado 27 de Julio 2019];101(9), 1039-1045. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2016.146373>
14. Akbayram, S., Karaman, K., Dogan, M., Ustyol, L., Garipardic, M. and Oner, A. Initial Lymphocyte Count as Prognostic Indicator for Childhood Immune Thrombocytopenia. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, [Internet] 2016 [Consultado 27 de Julio 2019]; 33(1), pp.93-96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12288-016-0664-0>.
15. Grimaldi, D., Canouï-Poitrine, F., Croisille, L., Lee, K., Roudot-Thoraval, F., Languille, L., Khellaf, M., Michel, M., Godeau, B. and Bierling, P. Antiplatelet antibodies detected by the MAIPA assay in newly diagnosed immune thrombocytopenia are associated with chronic outcome and higher risk of bleeding. *Annals of Hematology*, [Internet] 2013 [Consultado 27 de Julio 2019]; 93(2), pp.309-315. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-013-1855-5>.

16. Chotsampancharoen, T., Sripornawan, P., & McNeil, E. Clinical outcome of childhood chronic immune thrombocytopenia: A 38-year experience from a single tertiary center in Thailand. *Pediatric Blood & Cancer*, [Internet] 2017 [Consultado 27 de Julio 2019]; e26598. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.26598>
17. Ho, W., Lee, C., Chen, C., Lu, M., Hu, F., & Jou, S. et al. Clinical Features, Prognostic Factors, and Their Relationship With Antiplatelet Antibodies in Children With Immune Thrombocytopenia. *Journal Of Pediatric Hematology / Oncology*, [Internet] 2012 [Consultado 27 de Julio 2019]; 34(1), 6-12. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1097/mph.0b013e3182282548>
18. Sanz, M., Vicente García, V., Fernández, A., López, M., Grande, C., & Jarque, I. et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Medicina Clínica* [Internet]. 2012 [Consultado 27 de Julio 2019]; 138(6), 261.e1-261.e17. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2011.11.011>

V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

<i>Fases</i>	<i>Actividad</i>	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Planeación	Elaboración del Proyecto de Inv.	X					
	Búsqueda de Referencias Documentales	X					
	Borrador de Proyecto de inv		X	x			
	Entrega de Proyecto de Inv.				X		
Ejecución	Elaboración de Protocolo de técnica						
	Aplicación de técnicas de investigación						
	Interpretación de las evidencias empíricas en base al marco teórico				X		
	Construcción de datos				X		
	Presentación de la información organizada				X	X	
Comunicación de los resultados	Elaboración del Reporte de Inv					X	
	Entrega de borrador del reporte						X
	Redacción del Reporte Ejecutivo						X
	Entrega del Reporte de Investigación						X X

VI. ANEXO

A. FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

ANTECEDENTE EPIDEMIOLOGICO	SEXO	M	
		H	
	EDAD		
	LUGAR NACIMIENTO		
	LUGAR PROCEDENCIA		
ANTECEDENTES PERSONALES	ENFERMEDAD INMUNE	SI	
		NO	
	INFECCION PREVIA A EPISODIO	SI	
		NO	
	VACUNACION PREVIA A EPISODIO	SI	
		NO	
	ESTACION AL DEBUT	VERANO	
	INVIERNO		
	OTOÑO		
	PRIMAVERA		
ANTECEDENTES FAMILIARES	FAMILIARES CON ENF INMUNES	SI	
		NO	
		NO SE PREGUNTÓ	
PRESENTACIÓN CLÍNICA	SINTOMATICOS	HEMORRAGIA	0
			1
			2
			3
			4
	PETEQUIAS/HEMORRAGIAS	SI	
		NO	
	ASINTOMÁTICOS		
CARACTERISTICAS LABORATORIALES	HEMOGRAMA	NIVEL DE HEMOGLOBINA	
		NIVEL DE PLAQUETAS	
		VPM	
		NEUTROFILOS	
		LINFOCITOS	
		MONOCITOS	
	EOSINOFILOS		
	ANA	POSITIVO	
		NEGATIVO	
		NO SE REALIZÓ	
	AC. ANTIPLAQUETRIOS	POSITIVO	
		NEGATIVO	
		NO SE REALIZÓ	
	SEROLOGIA HEPATITS B	CURADA	
VACUNADO			
NEGATIVO			
SEROLOGIA HEPATITS C	NEGATIVO		
	POSITIVO		
	NO SE REALIZÓ		
TORCH / EPSTEIN BAAR/HTLV-1	CITOMEGALOVIRUS		
	EPSTEIN BAAR		
	TOXOPLASMA		
	HERPES I		
	HERPES II		
	RUBEOLA		
	HTLV-1		
PERFIL TIROIDEO	NO SE REALIZÓ		
	EUTIROIDEO		
	HIPOTIROIDEO		
	HIPOTIROIDEO SUB		
	HIPERTIROIDEO		
VIH	HIPERTIROIDEO SUB		
	NO SE REALIZÓ		
	POSITIVO		
		NEGATIVO	