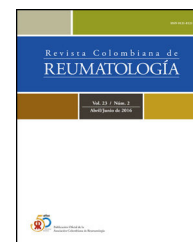




Revista Colombiana de  
**REUMATOLOGÍA**

[www.elsevier.es/rcreuma](http://www.elsevier.es/rcreuma)



## Investigación original

# Trombocitopenia inmune en adultos: epidemiología, curso clínico y factores pronósticos en 2 instituciones de tercer nivel de Antioquia, 2012-2018: estudio de seguimiento a una cohorte

Luis Eduardo Buitrago-Naranjo<sup>a,\*</sup>, Juridy Viviana Gutierrez-Rodríguez<sup>b</sup>, Santiago Cobaleda<sup>c</sup> y Juan Andrés Cañas Vargas<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Clínica Somer, Hospital Manuel Uribe Ángel, Grupo de investigación Clínica SOMER, Rionegro, Colombia

<sup>b</sup> Grupo de Investigación Epidemiología y Bioestadística, Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> Unidad de Hemato-Oncología, Clínica Somer, Medellín, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 25 de julio de 2021

Aceptado el 8 de noviembre de 2021

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Pronóstico

Hematología

Púrpura

Trombocitopenia idiopática

### R E S U M E N

**Introducción:** La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es un desorden hematológico, caracterizado por la destrucción de las plaquetas y mediado por un fenómeno inmunológico. El principal objetivo terapéutico es el aumento rápido y sostenido del recuento plaquetario para disminuir el riesgo de sangrado. Existen discrepancias en torno a los factores pronósticos en la población infantil y en los pacientes adultos.

**Objetivo:** Determinar los factores pronósticos (clínicos, de laboratorio, sociodemográficos) para el desarrollo de la TIP persistente-crónica en adultos, en 2 instituciones de tercer nivel del Departamento de Antioquia en el periodo 2012-2018.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional, analítico, diseño longitudinal a partir de la información obtenida de una cohorte de pacientes. Se utilizaron técnicas de análisis bivariado y multivariado (regresión logística) para estudio de predictores y desarrollo de modelo.

**Resultados:** la TPI persistente-crónica correspondió al 65% de los pacientes, con predominio de mujeres (82%). Se encontró asociación con cronicidad entre las variables tiempos de síntomas mayor de 15 días (OR: 5,45; IC 95%: 2,3-12,5), tratamiento con dexametasona (OR: 0,074; IC 95%: 0,023-0,23), o tratamiento con prednisolona. Se desarrolló un modelo predictivo en el que se incluyeron las variables tiempo de síntomas y tratamiento, con sensibilidad de 87,5%, especificidad de 52,94% y valores predictivos positivo de 78% y negativo de 69%. Se estimaron tres grupos de riesgo a partir del modelo desarrollado.

**Conclusiones:** Existen factores clínicos y paraclínicos que pueden predecir el riesgo de cronicidad para TIP en la población adulta, estos hallazgos tienen que ser confirmados mediante estudios prospectivos y validación externa del modelo multivariado propuesto en la presente investigación.

© 2022 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Luiseduardobn46@gmail.com](mailto:Luiseduardobn46@gmail.com) (L.E. Buitrago-Naranjo).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.11.002>

0121-8123/© 2022 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Immune thrombocytopenia in adults: Epidemiology, clinical course, prognostic factors in two third level institutions of Antioquia, 2012-2018: Cohort follow-up study

### ABSTRACT

#### Keywords:

Prognosis

Haematology

Purpura

Idiopathic thrombocytopenic

**Introduction:** Primary immune thrombocytopenia (ITP) is a haematological disorder, characterized by the destruction of platelets by an immunological phenomenon. The main therapeutic objective is therapid and sustained increase in platelet count to reduce the risk of bleeding. There are discrepancies between the prognostic factors in children and adult patients.

**Objective:** To determine the prognostic factors (clinical, laboratory, sociodemographic) for the development of chronic and persistent ITP in adults in two institutions of the department of Antioquia 2012-2018.

**Materials and methods:** Observational, analytical study, longitudinal design based on information obtained from a cohort of patients. Bivariate and multivariate analysis techniques (logistic regression) are used to study predictors and model development.

**Results:** Chronic persistent ITP corresponds to 65% of patients, predominantly women (82%). There is an association with chronicity between the variables of symptom times greater than 15 days (OR: 5.45; 95% CI: 2.3-12.5), dexamethasone treatment (OR: .074; 95% CI: .023-.23), prednisolone treatment (OR: .35; 95% CI: .125-1.034). A predictive model was developed including variables: time of symptoms and treatment (sensitivity of 87.5%, specificity of 52.94%, PPV 78%, NPV 69%), 3 risk groups are estimated.

**Conclusions:** There are clinical and paraclinical factors that can predict the risk of chronicity for ITP in the adult population, these findings must be confirmed by prospective studies and external validation of the multivariate model proposed in the present investigation.

© 2022 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es un desorden hematológico caracterizado por la destrucción de las plaquetas y mediado por un fenómeno inmunológico<sup>1</sup>. Se define como un recuento plaquetario menor de  $100 \times 10^9/L$  y ausencia de condiciones que pudieran explicar la disminución de dicho recuento<sup>1-3</sup>. Puede clasificarse según la fase de la enfermedad en: de reciente diagnóstico (dentro de los 3 meses posteriores al diagnóstico), persistente (3 a 12 meses) y crónica (mayor a un año)<sup>2</sup>. La enfermedad se caracteriza por la predisposición a eventos hemorrágicos que pueden ser leves, como las petequias, o severos, como las hemorragias del tracto gastrointestinal y del sistema nerviosos central<sup>4-6</sup>.

Los datos sobre la epidemiología de la enfermedad en Colombia son limitados. La incidencia en adultos en el Reino Unido se ha estimado en 3,9 casos por 100.000 personas/año, siendo mayor en mujeres (4,5 casos por 100.000 personas/año); de igual manera, la incidencia de TIP crónica aumenta en grupos de mayor edad. La prevalencia en adultos en los EE. UU. es aproximadamente de 3,3 casos por 100.000 adultos<sup>7-10</sup>. Con relación a manifestaciones clínicas como el sangrado, en los mayores de 60 años la tasa anual de TIP con hemorragia fatal es de 0,13 eventos por año/persona, en tanto que para sangrado no fatal es de 0,719<sup>11</sup>.

La TIP tiene un curso clínico variable según la edad: los pacientes pediátricos responden mejor al tratamiento de

primera línea y alcanzan respuestas globales cercanas al 80%, en contraste con los adultos cuya respuesta está en torno al 63%, presentan una evolución tendiente a la cronicidad, mayores recaídas y necesidad de ciclos largos de esteroides para alcanzar recuentos estables de plaquetas<sup>12-16</sup>; sin embargo, se han documentado efectos adversos asociados al uso crónico de esteroides, así como deterioro en múltiples dominios de calidad de vida (trabajo, salud reproductiva, funcionalidad, salud mental, etc.). Por lo anterior, es difícil predecir la respuesta inicial al tratamiento o el riesgo de recaída posterior. Se han hecho algunas investigaciones, principalmente en pediatría, con el fin de determinar potenciales factores predictivos<sup>17-19</sup>, pero la información en adultos es limitada. La hipótesis de investigación planteada fue: existen diferencias en los factores pronósticos de los pacientes que desarrollan TIP de reciente diagnóstico, en comparación con los que desarrollan TIP persistente y crónica.

Debido a que los pacientes que desarrollan TIP persistente y crónica requieren un abordaje oportuno y una toma de decisiones rápida respecto al cambio de terapia, a fin de evitar complicaciones severas, el objetivo de este trabajo fue explorar los factores pronósticos (clínicos, paraclínicos y sociodemográficos) para el desarrollo de trombocitopenia inmune crónica y persistente en la población adulta de 2 instituciones de salud en el departamento de Antioquia (Colombia), y construir un modelo predictivo que permita identificar la poblacional de riesgo.

## Materiales y métodos

Estudio observacional, longitudinal, analítico, de seguimiento a una cohorte de pacientes con diagnóstico de TIP, en el que se compararon 2 grupos según el desenlace como TIP de reciente diagnóstico (TIPr) y persistente (TIPp). La fuente de información fue secundaria, los pacientes ingresaron a la cohorte en el momento del diagnóstico inicial de la TIP establecido en la consulta.

Se realizaron 2 mediciones a todos los pacientes que conformaron la cohorte: la primera, en el momento del ingreso a la cohorte, permitió identificar el diagnóstico reciente de la TIP y recolectar la información acerca de aspectos sociodemográficos, pruebas de laboratorio y tratamiento instaurado. La segunda medición fue el seguimiento registrado en la historia clínica a los 6 meses del diagnóstico de todos los pacientes. La evolución de cada paciente permitió clasificar la TIP como de reciente diagnóstico, en el caso de sostener respuesta completa a los 6 meses del evento inicial, sin episodios de recaídas ni necesidad de continuar tratamiento farmacológico crónico, mientras que el segundo grupo se clasificó como TIP persistente-crónica al no cumplir con los criterios mencionados.

La muestra estuvo conformada por pacientes mayores de 18 años con TIP primaria de reciente diagnóstico, persistente y crónica, que asistieron a 2 instituciones de tercer nivel del departamento de Antioquia entre el año 2012 y el año 2018. Se excluyeron a los pacientes con TIP asociada a VIH, hepatitis C y B, lupus eritematoso sistémico y diagnóstico oncológico. No se realizó ninguna técnica de imputación. Como variable dependiente se estableció la presencia de TIP de reciente diagnóstico o TIP persistente-crónica; se codificó el grupo de TIP persistente y TIP crónica en una sola categoría (TIPp), lo que permitió el análisis dicotómico de la variable desenlace. El índice de comorbilidad Charlson se calculó a partir de las variables edad, diabetes, enfermedad hepática, malignidad, sida, falla cardíaca, falla renal crónica, infarto del miocardio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, hemiplejía, enfermedad del tejido conectivo y úlcera péptica, y se codificó en 2 categorías (0: ninguna comorbilidad; 1: más de una comorbilidad).

Se llevó a cabo un análisis univariado, bivariado y multivariado entre las variables independientes y la variable dependiente. En el análisis univariado para variables de naturaleza cualitativa se calcularon las frecuencias absolutas y relativas (proporciones). Para variables de naturaleza cuantitativa se estableció la distribución por medio de la prueba de Shapiro-Wilk, y se calcularon medidas de tendencia central y dispersión. En el análisis bivariado, a efectos de determinar la asociación de la variable de interés con variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) de independencia y la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney, según prueba de normalidad para variables cuantitativas.

En el análisis multivariado se hizo un análisis de regresión logística binaria y se construyó un modelo *Enter* con cada una de las variables identificadas previamente como potenciales predictores. Asimismo, en el modelo multivariado se incluyeron variables de acuerdo con los valores

**Tabla 1 – Características sociodemográficas de los pacientes con trombocitopenia inmune primaria, 2012-2018**

N: 147	TIPr (51) n (%)	TIPp (96) n (%)
<b>Sexo</b>		
Varones	14 (27)	17 (18)
Mujeres	37 (73)	79 (82)
<b>Edad</b>		
Media ( $\pm$ DE) <sup>a</sup>	42 ( $\pm$ 19)	41 ( $\pm$ 20)
Mínimo	18	17
Máximo	80	84
<b>Escolaridad</b>		
Primaria	12 (24)	21 (22)
Secundaria	37 (72)	65 (68)
Técnico	1 (2)	5 (5)
Profesional	1 (2)	5 (5)
<b>Procedencia</b>		
Urbana	37 (73)	80 (83)
Rural	14 (27)	16 (17)
<b>Estado civil</b>		
Soltero	19 (37)	38 (40)
Casado	21 (41)	37 (39)
Unión libre	8 (16)	14 (15)
Viudo	3 (6)	4 (5)

TIPp: trombocitopenia inmune persistente-crónica; TIPr: trombocitopenia inmune primaria de reciente diagnóstico.

<sup>a</sup> Medida de tendencia central y dispersión.

de *odds ratio* (OR), la significación estadística, el criterio de Hosmer-Lemeshow ( $p < 0,2$ ) y la relevancia clínica. Se evaluó la calibración del modelo mediante prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y la capacidad discriminadora del modelo por medio de la curva ROC. Se llevó a cabo la prueba de validación interna y el sobreajuste mediante técnicas de remuestreo *Bootstrap* con 100 muestras, sin cambios en los coeficientes<sup>20,21</sup>. Para facilitar el potencial uso clínico se estimó la probabilidad de presentar TIP persistente-crónica mediante la ecuación de regresión logística, que utiliza los coeficientes de las variables incluidas en el modelo final. El resultado permitió estimar 3 grupos de riesgo; los análisis se realizaron con el *software* estadístico SPSS® y con Stata14®.

## Resultados

Se recolectaron datos de 147 pacientes con las características de interés; del total de pacientes con diagnóstico de TIP, el 65% (96) presentó TIP persistente-crónica. En cuanto a las características sociodemográficas, el promedio de edad de los pacientes con TIP reciente diagnóstico y TIP persistente-crónica fue similar (TIPp 42 años y TIPp 41 años). Asimismo, la mayor proporción de los pacientes tenía nivel de escolaridad secundaria (TIPp 72% y TIPp 68%) y procedía del área urbana (TIPp 72% y TIPp 83%) (tabla 1).

Con relación a las características clínicas se encontró una frecuencia de síntomas mayor a 15 días en el 72% (68) de los pacientes con TIP persistente-crónica ( $p < 0,05$ ), no se identificaron muertes asociadas con hemorragia en los participantes

**Tabla 2 – Distribución de variables paraclínicas de los pacientes con trombocitopenia inmune primaria, 2012-2018**

N: 147	TIPr (51) n (%)	TIPp (96) n (%)
Paraclínicos		
<b>Plaquetas</b>		
Media (desviación estándar)	20.394 (18.669)	28.221 (25.175)
Mínimo	2.000	1.000
<b>ANA</b>		
Positivo	17 (36)	27 (34)
Negativo	30 (63)	51 (65)
<b>Recuento leucocitos</b>		
1.000 a 6.000	22 (45)	21 (25)
Mayor de 6.000	26 (54)	63 (75)
Recuento de linfocitos al ingreso	41	81
Mediana (rango intercuartil)	1.840 (1.286)	1.756 (1.350)

ANA: anticuerpos antinucleares; TIPp: trombocitopenia inmune persistente-crónica; TIPr: trombocitopenia inmune primaria de reciente diagnóstico.

del estudio y las manifestaciones clínicas como petequias y sangrado en mucosas fueron las más frecuentes (cerca al 80% en ambos grupos).

En lo referente a las variables paraclínicas, en el grupo de pacientes con TIP persistente-crónica se observó un promedio mayor de recuento de plaquetas en el momento del diagnóstico con respecto al grupo de pacientes TIP de reciente diagnóstico, así como una mayor proporción de resultado de anticuerpos antinucleares (ANA) negativo en ambos grupos. El 45% de los pacientes con TIP de reciente diagnóstico tenía un recuento de leucocitos entre 1.000 y 6.000, en comparación con el 25% de los pacientes con TIP persistente-crónica (tabla 2). De los 96 pacientes con TIP persistente y crónica, solamente el 14% (14) tenía reporte de biopsia gástrica, con resultado positivo para *H. pylori* en 10 pacientes.

Con relación al tratamiento, del total de pacientes que ingresaron a la cohorte, el 70% (103) recibió algún protocolo de tratamiento con corticoesteroides como única terapia inicial; entre estos, 64 pacientes recibieron prednisona y 39 recibieron tratamiento con dexametasona. Del total de los pacientes que recibió tratamiento inicial con prednisona, el 72% (46) evolucionó a TIP crónica, en tanto que de los pacientes que recibieron tratamiento con dexametasona, el 33% (13) evolucionó a cronicidad. Del total de los pacientes que ingresaron a la cohorte, el 14% (20) recibió tratamiento inicial con análogos de eritropoyetina + corticoesteroides, y de estos el 80% (16) evolucionó a cronicidad. Otros tratamientos instaurados inicialmente a los pacientes fueron: esplenectomía + esteroide (5%), corticoides + inmunoglobulina G (3%), y el 4% de los pacientes no recibió ningún tratamiento inicial.

En el análisis bivariado se encontró asociación significativa de la variable dependiente con el recuento de leucocitos, el tiempo de los síntomas y el tratamiento ( $p < 0,05$ ). Para otras variables (procedencia, edad, estado civil, índice de comorbilidad Charlson, manifestaciones clínicas, ANA positivos,

recuento plaquetario y recuento de linfocitos) no hubo asociación (tabla 3).

Se incluyeron las siguientes variables para el análisis multivariado en el modelo inicial: recuento de leucocitos, recuento de plaquetas, tiempo de síntomas, tratamiento, presencia de ANA positivos; posteriormente, se excluyeron las variables ANA positivos, recuento de plaquetas y recuento de leucocitos, puesto que perdieron significancia estadística en el modelo. Para el modelo final se incluyeron las variables tiempo de síntomas y tratamiento (tabla 4). Se hizo prueba de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo (tabla 5).

Para facilitar el potencial uso clínico, se estimó la probabilidad de presentar TIP crónica mediante un modelo de regresión logística que utiliza los coeficientes de las variables incluidas en el modelo final. El resultado permitió estimar tres grupos de riesgo para TIP crónica (tabla 6).

## Discusión

La epidemiología de la TIP se describe en su mayoría en estudios europeos<sup>8-10,16,22</sup>, con un gran desconocimiento del comportamiento de la enfermedad en Latinoamérica. La presente investigación hace un acercamiento al comportamiento de esta enfermedad en el departamento de Antioquia (Colombia), se desarrolla un modelo de predicción clínica con validación interna, con el fin de hacer una aproximación al curso clínico de los pacientes adultos con TIP crónica, incluyendo factores pronósticos, clínicos y de tratamiento disponibles en la atención de esta enfermedad.

En el presente estudio se encontró TIP crónica en el 65% de los pacientes, dato que coincide con lo reportado por Moulis et al. (prevalencia del 50,4%). Asimismo, se encontró que los pacientes proceden predominantemente del área urbana (mayor al 70%), que la mayor proporción de los pacientes eran mujeres, y no se encontró asociación estadísticamente significativa entre sexo y cronicidad, resultado que coincide con la serie de Moulis et al.<sup>22</sup>.

Puesto que los estudios en adultos son limitados, los resultados se compararon con algunos realizados en la población infantil, como los descritos en el metaanálisis Heitink-Pollé et al., en el cual el inicio insidioso, la ausencia de infección previa, el sangrado leve y el recuento de plaquetas más alto son los factores de riesgo más importantes para la TIP crónica<sup>18</sup>. En el presente estudio la variable tiempo de los síntomas mayor o igual a 15 días está asociada significativamente con cronicidad (OR: 5,45; IC 95%: 2,3-12,5), variable que no fue explorada en los estudios de Grimaldi-Bensouda et al. y Moulis et al. Para las otras variables, como comorbilidades, edad y manifestaciones clínicas de sangrado, el presente estudio no encontró asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de TIP crónica, resultado que concuerda con las series francesas<sup>16,22</sup>.

En los estudios de Grimaldi-Bensouda et al. y Moulis et al. la variable recuento plaquetario mayor a  $20 \times 10^9/l$  no tiene asociación estadística con el desarrollo de TIP crónica, como tampoco en el presente estudio; por el contrario, en la población infantil esta variable se describió como fuerte predictor de cronicidad en el metaanálisis de Heitink-Pollé et al., con OR: 2,15 y un IC 95%: 1,63-2,83<sup>18</sup>. El presente estudio evidencia el bajo

**Tabla 3 – Factores asociados con cronicidad de los pacientes con trombocitopenia inmune primaria, 2012-2018**

Variable	N: 147	TIPr (51) n (%)	TIPp (96) n (%)	Valor de p	OR	IC 95%
<b>Edad</b>				0,7		
18 a 30		19 (37)	35 (37)	1,0*		
31 a 50		12 (23)	27 (28)	0,65	1,2	0,5-2,9
51 a 80		20 (39)	32 (34)	0,72	0,8	0,3-1,9
<b>Sexo</b>						
Varón		14 (27)	17 (18)			
Mujer		37 (73)	79 (82)	0,16	1,75	0,78-3,9
<b>Clínica síntomas</b>				0,53		
Petequias		30 (58)	58 (60)			
Mucosas		16 (31)	23 (24)			
Mayor		1 (2)	4 (4)			
<b>Procedencia</b>				0,12		
Urbano		37 (73)	80 (83)			
Rural		14 (27)	16 (17)			
<b>Índice de comorbilidad de Charlson</b>				0,921		
0		27 (53)	50 (52)			
Mayor a 1		24 (47)	46 (48)			
<b>ANA</b>						
Positivos		17 (36)	27 (34)	0,8	1,07	0,5-2,2
Negativo		30 (63)	51 (65)			
<b>Plaquetas</b>						
Menor 20.000		30 (59)	38 (43)			
Mayor 20.000		21 (41)	49 (56)	0,08	1,842	0,914-3,7
<b>Tiempo de síntomas</b>						
< 15 días		32 (62)	26 (27)			
≥ 15 días		19 (37)	68 (72)	0,001	4,4	2,1-9,1
<b>Recuento leucocitos</b>						
1.000 a 6.000		22 (45)	21 (25)			
Mayor de 6.000		26 (54)	63 (75)	0,014	2,5	1,1-5,3
<b>Tratamiento</b>						
Dexametasona		26 (51)	13 (13)	<0,001	0,095	0,033-0,26
Prednisona		18 (35)	46 (46)	0,114	0,483	0,182-1,281
Otros		7 (14)	37 (39)	1,0*		

ANA: anticuerpos antinucleares; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; TIPp: trombocitopenia inmune persistente-crónica; TIPr: trombocitopenia inmune primaria de reciente diagnóstico.

\* Categoría de base.

**Tabla 4 – Análisis multivariado**

	Coefficiente	Valor de p	OR	IC 95%
Tratamiento 1 (dexametasona)	-2,605	<0,001	0,074	0,023-0,23
Tratamiento 2 (prednisona)	-1,024	0,058	0,35	0,125-1,034
Tiempo de síntomas	1,696	<0,001	5,45	2,3-12,5
Constante	0,917	0,041		

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

**Tabla 5 – Características del modelo final**

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Clasifica correctamente	AUC	R2	Prueba H-L
87,5%	52,94%	78%	69%	76%	0,81	0,34	0,81

AUC: área bajo la curva; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

**Tabla 6 – Grupos de riesgo para TIP crónica**

Grupo de riesgo	Probabilidad
Riesgo bajo: uso de dexametasona con tiempo de síntomas menor a 15 días	15,6%
Riesgo intermedio: uso de dexametasona con tiempo de síntomas mayor o igual a 15 días	50,19%
Riesgo intermedio: uso de prednisona con tiempo de síntomas menor a 15 días	47,32%
Riesgo alto: uso de prednisona con tiempo de síntomas mayor o igual a 15 días	83,04%

TIP: trombocitopenia inmune primaria.

número de reportes de biopsia gástrica en los pacientes con TIP, hallazgo que sugiere subdiagnóstico para esta asociación. Cabe resaltar que series internacionales han reportado presencia de *H. pylori* hasta en un 72% de los pacientes con TIP<sup>23</sup>.

La positividad de los ANA se considera un factor predictivo para cronicidad en niños, como lo describe el metaanálisis de Heitink-Pollé et al. (OR: 2,87; IC 95%: 1,57-2,54)<sup>18</sup>. Esta variable puede ser controversial en la población adulta, pues en la serie de Moulis et al. tiene asociación significativa con el desarrollo de TIP crónica (OR: 2,89; IC 95%: 1,08-7,74)<sup>22</sup> y, por el contrario, en el presente estudio no es estadísticamente significativa (OR: 1,07;  $p=0,8$ ). A pesar de considerarse una relación con plausibilidad biológica, las probables discrepancias radican en los valores de punto de corte de los títulos de anticuerpos en las diferentes series.

En cuanto al tratamiento, en el presente estudio la utilización inicial de dexametasona para manejo de la TIP sugiere disminuir la cronicidad tomando como base los pacientes que requirieron tratamientos adicionales. El uso inicial de corticoesteroides sigue siendo un punto de discusión, investigaciones con dexametasona reportan respuestas sostenidas mayores del 50% a los 6 meses<sup>15</sup>. El metaanálisis de Mit-hoowani et al. resalta la igualdad de los tratamientos entre dexametasona y prednisolona al comparar de uno a 3 ciclos de dexametasona (40 mg/durante 4 días) con prednisolona (1 mg por kg/de 14 a 28 días), sin encontrar diferencia en la respuesta global a 6 meses (54 vs. 43%; RR: 1,6; IC 95%: 0,79-1,71;  $p=0,4$ )<sup>24</sup>. El estudio de Wei et al., a 12 meses de seguimiento, reporta una respuesta sostenida del 36,8% para el brazo de dexametasona vs. 33,0% con prednisolona<sup>15</sup>. Los anteriores estudios se llevaron a cabo en contextos controlados, con seguimiento de dosis estricto y variabilidad en los ciclos de tratamiento; por el contrario, los hallazgos de la presente investigación reflejan la realidad del tratamiento cotidiano de esta enfermedad en la región: variabilidad en las dosis, dificultades en la adherencia a la terapia con prednisolona, ciclos variables con dexametasona.

En relación con otras opciones de tratamiento, el metaanálisis de Heitink-Pollé et al. reporta riesgo de cronicidad con la asociación de metilprednisolona e inmunoglobulina (OR: 2,67; IC 95%: 1,44-4,96)<sup>18</sup>; esta relación no fue reportada en los estudios de Grimaldi-Bensouda et al. y Moulis et al.<sup>16,22</sup>. En el presente estudio se encontró que de 4 pacientes que requirieron corticoesteroides e inmunoglobulina, 3 presentaron como desenlace cronicidad. Es importante resaltar, dado que las instituciones de salud incluidas en el estudio son centros de referencia de otros municipios, que el curso clínico de la enfermedad puede variar hacia refractariedad al tratamiento y necesidad de otras líneas adicionales para conseguir respuesta clínica.

Con el fin de predecir la cronicidad en pacientes con TIP en ausencia de modelos en la literatura en población adulta, a partir de los resultados obtenidos se construyó un modelo multivariado, inicialmente con fines predictivos. En el modelo final se incluyó el tiempo de los síntomas (menos de 15 días o mayor o igual a 15 días) y tratamiento (dexametasona o prednisolona), y estima la probabilidad de presentar TIP crónica en 3 grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto). La caracterización de los pacientes para cronicidad en dichos grupos ayudaría al abordaje inicial del problema en estudio, siendo una herramienta relevante para el médico que realiza la atención a pacientes con esta condición.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra el ser un diseño retrospectivo, lo cual pudo favorecer la ausencia de datos; no siempre estuvo disponible la información sobre algunas variables como volumen plaquetario, anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico, anti-DNA o títulos de ANA. No se incluyeron los pacientes entre 15 y 18 años, debido al protocolo de ética de las instituciones. El estudio se llevó a cabo con datos de pacientes atendidos en dos centros de tercer nivel del departamento de Antioquia, lo cual pudo dar lugar a sesgo de selección, ya que pudieron existir pacientes con menor severidad atendidos en instituciones de diferente nivel de complejidad o remitidos a otros centros de atención.

## Conclusiones

Existen factores clínicos y paraclínicos que pueden predecir el riesgo de cronicidad para la TIP en la población adulta como el tratamiento inicial y el tiempo de síntomas, estos hallazgos tienen que ser confirmados mediante estudios prospectivos y validación externa del modelo multivariado propuesto en la presente investigación.

## Consideraciones éticas

El estudio respetó la norma internacional de la Declaración de Helsinki y las normas colombianas decretadas por la Resolución 8430 de 1993. Se trata de un estudio clasificado como riesgo mínimo. La información se recolectó a partir de las historias clínicas, sin entrar en contacto con los pacientes. La investigación fue aprobada por el Comité de Investigación de la Universidad CES y de las instituciones de salud.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A la Clínica Somer (Rionegro) y al Hospital Manuel Uribe Ángel (Envigado).

## BIBLIOGRAFÍA

- Cines DB, Bussell JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: Pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113:6511-21, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-01-129155>.
- 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;113:2386-93, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>.
- Gernsheimer TB. The pathophysiology of ITP revisited: Ineffective thrombopoiesis and the emerging role of thrombopoietin receptor agonists in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology*. 2008;2008:219-26, <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.219>.
- Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;97:2549-54, <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V97.9.2549>.
- Moulis G, Sailler L, Lapeyre-Mestre M. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: A systematic review: comment. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1521-2, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12984>.
- Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: A Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2014;166:260-7, <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12869>.
- Marieke Schoonen W, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009;145:235-44, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x>.
- Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: A population-based study and literature review. *Eur J Haematol*. 2009;83:83-9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.2009.01247.x>.
- Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am J Hematol*. 2012;87:848-52 [consultado 23 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3429719/>.
- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010;85:174-80, <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21616>.
- Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000;160:1630-8, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.11.1630>.
- Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, Santoro C, Bernasconi S, Chiarotti F, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: Clinical course in 178 patients. *Eur J Haematol*. 2006;76:210-6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.2005.00602.x>.
- López Pavía ME. Trombocitopenia inmune primaria en pacientes de edad avanzada: experiencia en un centro. Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona. 2011 [consultado 19 Feb 2021] Disponible en: <https://ddd.uab.cat/record/85478>.
- Tsukune Y, Komatsu N. Management of adult chronic immune thrombocytopenia in Japan: Patient and hematologist perspectives from a multi-center cross-sectional questionnaire survey. *Intern Med*. 2016;55:2379-85, <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.55.6407>.
- Wei Y, Ji X, Wang Y, Wang J, Yang E, Wang Z, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: A prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016;127:296-302, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-07-659656>.
- Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, Viillard JF, Adoue D, Magy-Bertrand N, et al. Immune thrombocytopenia in adults: A prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica*. 2016;101:1039-45 [consultado 23 Nov 2018]. Disponible en: <https://haematologica.org/article/view/7816>.
- Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG, et al. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol*. 2007;138:513-6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06682.x>.
- Heitink-Pollé KMJ, Nijsten J, Boonacker CWB, de Haas M, Bruin MCA. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: A systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014;124:3295-307, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-04-570127>.
- Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: A comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica*. 2011;96:1831-7 [consultado 10 Ene 2019]. Disponible en: <https://haematologica.org/article/view/6156>.
- Steyerberg EW, Harrell FE, Borsboom GJM, Eijkemans MJC, Vergouwe Y, Habbema JDF. Internal validation of predictive models: Efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:774-81 [consultado 10 Ene 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435601003419>.
- Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J. Estrategias para la elaboración de modelos estadísticos de regresión. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:501-7 [consultado 10 Ene 2019]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es-estrategias-elaboracion-modelos-estadisticos-regresion-articulo-S0300893211003502>.
- Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol*. 2017;92:493-500, <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24702>.
- Amiri M. Impact of *Helicobacter pylori* eradication therapy on platelet counts in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Glob J Health Sci*. 2015;8:35

- [consultado 10 Ene 2019]. Disponible en: <https://ccsnet.org/journal/index.php/gjhs/article/view/52829>.
24. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune

thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2016;3:e489–96 [consultado 10 Ene 2019]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302616301090>.