



**CARRERA DE POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
CLÍNICA MÉDICA - UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO**

# **TROMBOCITOPENIA EN PACIENTES INTERNADOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**



**AÑO 2018**

**AUTOR: TAMAGNONE, NORBERTO**

**TUTORES: FINUCCI CURI, BALTASAR - RODRIGUEZ, MARIA SOLEDAD**

## **ABSTRACT:**

### **Introducción**

La trombocitopenia se define como un recuento plaquetario por debajo de 150.000/microL. En internación, se ha reportado una incidencia del 20% en pacientes clínicos y 35% en quirúrgicos. Sus causas son de lo más variadas, lo que motiva el presente trabajo de investigación con el fin de conocer la situación en un hospital de tercer nivel.

### **Objetivos**

Determinar la frecuencia de trombocitopenia aislada en pacientes internados en sala de clínica médica. Describir los motivos de ingreso de los pacientes y si existe asociación con la presencia de trombocitopenia. Observar las características clínicas como edad, sexo, comorbilidades, y determinar si existe asociación con la presencia de trombocitopenia. Describir los diagnósticos al alta más frecuentes y la mortalidad de los pacientes.

### **Material y métodos**

Estudio analítico, observacional, de corte transversal y prospectivo, llevado a cabo en los meses de Mayo de 2017 a Octubre de 2017. Se incluyeron en forma consecutiva todos los pacientes de ambos sexos, mayores de 15 años que ingresaron a cargo del Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial de Rosario, con parámetros de trombocitopenia o que la presentaron durante la internación.

### **Resultados**

Se incluyeron un total de 51 pacientes. El 58,8% (30) de los pacientes fueron de sexo masculino. El 11,8% (6) de los pacientes se encontraba en el grupo etario entre 15 y 25 años, el 5,9% (3) entre 26 y 40 años, el 70,6% (36) entre 41 y 65 años, y el 11,8% (6) en el grupo de más de 65 años. El 72,5% (37) consultó en forma ambulatoria, el 17,6% (9) llegó derivado desde otro efector, el 5,9% (3) de UTI y el 3,9% (2) de la unidad de coronaria. Los motivos más frecuentes al ingreso fueron: dolor abdominal con el 23,5% (12) seguido de fiebre con el 17,6% (9) y sangrado con el 15,7% (8). Los porcentajes de presencia de comorbilidades más altas se presentaron en hipertensión con un 45,1% (23), etilismo en el 31,4% (16), neoplasia en el 31,4% (16), tabaquismo en el 29,4% (15), hepatopatía en el 25,5% (13) y 23,5% (12) en patología neurológica. En relación con la farmacoterapia encontramos que, de la totalidad de los pacientes, el 66,6% (n=34) había recibido, previo a su ingreso hospitalario, algún AINE. El 33,3% (n=17) había recibido tratamiento antibiótico con TMS, el 25,4% (n=13) había recibido AMS y el 11,7% (n=6) había sido partícipe de tratamiento quimioterápico como protocolo oncohematológico e igual porcentaje había recibido AAS. Porcentajes menores recibieron otra medicación. Durante la internación, encontramos que los pacientes habían recibido la siguiente medicación: en primer lugar, los AINES, que fueron administrados al 47% (n=24) de los pacientes, en segundo lugar, los betalactámicos que fueron administrados al 45% (n=23) y en tercer lugar la heparina, administrada al 35,2% (n=18). Porcentajes menores recibieron otra medicación. El 68,6% (35) de los pacientes internados presentaron trombocitopenia aislada y el 31,4% (16), presentó alguna otra variable hematológica adicional afectada. El 11,8% (6) de los pacientes presentó valores iguales o menores a 20.000 y el 88,2% (45) valores mayores a 20.000. El 27,5% (14) de los pacientes presentó valores de VES menores a 20 y el 70,5% (36) entre 20 y 100; y el 2% (1) mayor a 100. El 23,5% (12) de los pacientes presentó valores de PCR menores a 0.05 y el 76,5% (39) valores mayores o iguales a 0.05. El 20% (10) de los pacientes presentó tiempo de protrombina menor a 11, el 48% (24) presentó tiempos entre 11 a 14, y el 32% (16) tiempo mayores o iguales a 15. El 32% (16) de los pacientes presentó tiempo parcial de Kaolin activo menor a 28, el 60% (30) entre 28 y 50, y el 8% (4) mayor a 50. De los 51 pacientes los diagnósticos más frecuentes al alta fueron las infecciones genitourinarias, seguidas por infecciones respiratorias y en tercer lugar, por enfermedades de origen oncohematológico. El 51% (26) de los pacientes presentaron algún tipo de infección al egreso y el 49% (25) no. El 88,2% (45) recibió el alta hospitalaria, y el 11,8% (6) falleció (óbito). Los pacientes estuvieron internados entre 2 y 82 días, con un tiempo medio de internación de 17,08 ± 15,97 días.

### **Conclusiones**

La presencia de trombocitopenia fue más frecuente en el sexo masculino, con una predominancia en el grupo etario comprendido entre 41 y 65 años. Los diagnósticos al ingreso más frecuentes fueron dolor abdominal en primer lugar, seguido de fiebre y sangrado. Las comorbilidades halladas con mayor prevalencia fueron hipertensión arterial y etilismo. Los diagnósticos al alta más frecuentes fueron las infecciones (genitourinarias y respiratorias) y las enfermedades oncohematológicas. Se observó una relación estadísticamente significativa entre el valor medio de plaquetas y los diferentes grupos de edades, como así también con aquellos pacientes que presentaban VIH e insuficiencia renal crónica. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre consumo de TMS previo en los pacientes con trombocitopenia al ingreso y entre la administración de AINES durante la internación y la trombocitopenia desarrollada en el transcurso de la misma. En relación con el tiempo de internación, se detectó que fue mayor para el grupo con trombocitopenia severa, con una relación de significancia estadística. No hubo asociaciones estadísticamente significativas entre las variables analíticas de laboratorio y la trombocitopenia. La mortalidad reportada fue baja.

**Autor:** Tamagnone Norberto<sup>1</sup>

**Tutores:** Finucci, Curi Baltasar<sup>2</sup> – Rodríguez, María Soledad<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Alumno de la Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica de la U.N.R – Hospital Provincial de Rosario.

<sup>2</sup> Especialista en Clínica Médica - Staff e Instructor de Residentes del Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial de Rosario.

<sup>3</sup> Especialista en Clínica Médica – Ex instructora del Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial de Rosario y Ex directora del Hospital – Actualmente Directora del IAPOS – Coordinadora de la sección de estadística en los trabajos de investigación de la Residencia del Hospital Provincial de Rosario.

**ÍNDICE:**

▪ ABSTRACT.....	PÁGINA 1
▪ ÍNDICE.....	PÁGINA 2
▪ INTRODUCCIÓN.....	PÁGINA 3
▪ OBJETIVOS.....	PÁGINA 7
▪ MATERIALES Y MÉTODOS.....	PÁGINA 8
○ Diseño	PÁGINA 8
○ Población	PÁGINA 8
▪ Criterios de inclusión y exclusión	PÁGINA 8
▪ Variables	PÁGINA 8
○ Definiciones	PÁGINA 9
○ Intervenciones	PÁGINA 11
○ Análisis estadístico	PÁGINA 12
▪ RESULTADOS.....	PÁGINA 13
○ Análisis descriptivo	PÁGINA 13
○ Análisis comparativo	PÁGINA 23
▪ DISCUSIÓN.....	PÁGINA 34
○ Limitaciones	PÁGINA 38
▪ CONCLUSIONES	PÁGINA 38
▪ ANEXOS.....	PÁGINA 39
○ Consentimiento Informado	PÁGINA 39
○ Carta del Comité de Ética y Docencia	PÁGINA 40
▪ BIBLIOGRAFÍA.....	PÁGINA 41

## INTRODUCCIÓN:

El recuento normal de plaquetas en los pacientes adultos tiene un rango que se extiende entre 150.000 y 450.000/microL, con un rango promedio que se encuentra en 237,000 y 266,000/microL en hombres y mujeres, respectivamente. La trombocitopenia se define como un recuento plaquetario por debajo de 150.000/microL ( $150 \times 10^9/L$ ), teniendo presente el hecho de que hasta el 2.5 % de la población normal puede tener un recuento por debajo de estos valores, sin tener ello una connotación patológica<sup>1</sup>.

De los elementos que constituyen la sangre, las plaquetas fueron los últimos en ser descubiertos. Se considera al francés Alfied Donne (1801–1878) como el descubridor de las mismas, aunque también se atribuye al médico inglés George Gulliver (1804–1882). Sin embargo, no fue hasta finales del siglo XIX cuando Giulio Bizzozero (1841–1901) logró aislar por primera vez las plaquetas de los trombos<sup>2</sup>.

Las plaquetas son partículas celulares esenciales para el normal desarrollo de la hemostasia y cumplen un rol protagónico en los desórdenes tanto trombóticos como hemorrágicos. Son células enucleadas de 1–2 $\mu$ m de tamaño, generadas en la médula ósea. Aunque se ha aceptado universalmente que las plaquetas derivan de los megacariocitos (son esencialmente fragmentos de estos), los mecanismos por los cuales se forman y se liberan siguen siendo controvertidos. En la fase final de la megacariocitopoyesis, una vez alcanzada la ploidía definitiva, se produce la maduración del citoplasma megacariocítico, que dará lugar, mediante el proceso de la trombocitopoyesis, a la formación y liberación de plaquetas. Las plaquetas circulan en forma de lente biconvexa (lenticular), se encuentran en una concentración que oscila entre 150 a 400 células  $\times 10^9 /L$  y tienen un tamaño de 0,5 a 2,5  $\mu$ m, con 10 pg de peso. El volumen plaquetario medio fluctúa entre 7 a 9 fL, equivalente al 20% del volumen de los eritrocitos. Poseen una carga eléctrica negativa en su superficie. Un adulto sano produce cada día una media de alrededor de  $1 \times 10^{11}$  plaquetas. La expectativa de vida de las plaquetas es de 7 a 10 días, después de lo cual se eliminan de la circulación por las células del sistema monocito-macrófago, tal vez como resultado de la apoptosis programada. En individuos normales, aproximadamente un tercio de la masa total de plaquetas se encuentra en el bazo, en equilibrio con el conjunto circulante de plaquetas<sup>3</sup>.

La ultraestructura plaquetaria está subdividida en tres partes topográficas relacionadas con su función: la membrana plaquetaria, los gránulos y organelas intracitoplasmáticas y el citoesqueleto<sup>4</sup>. El conocimiento del complejo sistema de articulación de elementos plaquetarios y su señalización tan estrechamente regulada resulta fascinante a la hora de entender los mecanismos de un principio fisiológico vital como lo es la hemostasia. Sin embargo, cuando el número de plaquetas es insuficiente, el proceso puede verse comprometido y el fin último, que es cohibir la hemorragia, puede tener consecuencias nefastas para el paciente.

De hecho, es tan efectivo – e importante para la vida - el sistema de hemostasia, que, clínicamente, la trombocitopenia tiene un margen de seguridad muy amplio, y no se manifiesta hasta que no se encuentra en valores que hayan caído casi tres veces por debajo del límite inferior de la normalidad. No obstante, a pesar de ello, aún dentro del rango de la normalidad, un descenso a la mitad de los valores puede anunciar problemas clínicos significativos. Así pues, el sangrado quirúrgico debido únicamente a una reducción en el número de plaquetas generalmente no ocurre hasta que el recuento de plaquetas es inferior a 50.000/microL, y el sangrado clínico o espontáneo no ocurre hasta que el recuento de plaquetas es menor de

20.000/microL<sup>5</sup>. Sangrados masivos, con compromiso de la vida si bien puede acontecer en cualquier nivel de recuento, son más factibles con recuentos inferiores a 10.000/microL.

Entre los mecanismos implicados en el desarrollo de trombocitopenia, de manera análoga a lo que sucede con la serie roja, podemos decir que se pueden producir por disminución en la producción o un aumento de la destrucción. Tal es así, que existe una manera práctica de dividirlos en dos grandes grupos: centrales y periféricas.

Las centrales se deben a alteraciones con afectación de la médula ósea (MO). En muchas de ellas, también se ven afectadas los otros dos linajes hematológicos en mayor o menor medida. Las causas más comunes incluyen las infecciones, mayormente virales, por ejemplo, rubeola, parotiditis, varicela, parvovirus, hepatitis C, HIV, Epstein-Barr, CMV, paludismo, dengue, hantavirus. Además, infecciones bacterianas y fúngicas en el contexto de sepsis con afectación multiorgánica también pueden inducir un paro medular, siendo en nuestro medio la leptospirosis y la meningococemia las causas más frecuentes<sup>6</sup>. Los fármacos, con una lista prácticamente interminales. De los más frecuentes se incluyen la heparina, el linezolid, vancomicina, piperacilina, la timoglobulina, el trimetoprima-sulfametoxazol y otras sulfas, la aspirina, el ácido valproico, carbamazepina, rifampicina, las sales de oro, la quinina y la quinidina, interferones, anticuerpos monoclonales (abxicimab) y el tacrolimus<sup>7-8-9</sup>. Los medios iodados para contraste también han sido descriptos<sup>10</sup>. También ciertos agentes químicos usados en diversos rubros, entre ellos insecticidas, herbicidas o pesticidas, remedios herbales, medicinas complementarias/alternativas, suplementos nutricionales, alimentos y bebidas, incluido el alcohol<sup>11</sup>. Este último por efectos multivariados, ya sea por lesión hepática o asociado al déficit de vitamina B12 y/o ácido fólico. Las radiaciones post efecto radioterápico o postquimioterápico derivado del tratamiento de pacientes oncológicos constituyen otra de las causas. Otra etiología muy común son las insuficiencias medulares congénitas o adquiridas, como la anemia de Fanconi, el síndrome de May-Hegglin, el síndrome de Bernard-Soulier, el Wiskott-Aldrich, la aplasia pura megacariocítica, o el síndrome de trombocitopenia con ausencia de radio, por mencionar las más frecuentes. Aunque las trombocitopenias congénitas se diagnostican con más frecuencia en niños, muchas afecciones son leves y no se reconocen hasta que un adulto tenga un conteo sanguíneo de rutina. Finalmente, la mieloptisis es relativamente frecuente de observar en la práctica clínica, ya se por neoplasias de origen hematológico o metástasis de neoplasias de origen sólido.

Las trombocitopenias periféricas, en cambio, se deben a la disminución de plaquetas circulantes por la inducción de inmunoglobulinas adheridas a las plaquetas que promueven su destrucción. Las causas pueden ser secundarias a infecciones víricas (generalmente varios de los agentes que inducen trombocitopenia de origen central), secundarias a fármacos, por sensibilización transfusional, por enfermedades autoinmunes (PTI, LES, AR), síndromes linfoproliferativos crónicos o postvaccinal<sup>12</sup>.

Al mismo tiempo, podemos identificar aquellas situaciones asociadas a hiperconsumo (de causa no inmune): síndromes trombóticos microangiopáticos - PTT y SHU -, síndrome HELLP, sangrados masivos, mayormente en el contexto de politraumatismo compromiso vascular.

Por último, siempre resulta imperativo descartar una situación de pseudotrombocitopenia, que consiste en aquellas situaciones que inducen un falso recuento

plaquetario disminuido. Normalmente, alrededor de un tercio de las plaquetas circulantes se "secuestran" en el bazo, donde están en equilibrio con las plaquetas circulantes. El secuestro esplénico de las plaquetas se puede aumentar hasta un 90 por ciento en pacientes con esplenomegalia congestiva debido a la hipertensión portal, aunque la masa total de plaquetas y la supervivencia plaquetaria global permanecen relativamente normales. Por lo tanto, los pacientes con cirrosis, hipertensión portal y esplenomegalia pueden tener grados significativos de trombocitopenia "aparente" (con o sin leucopenia y anemia), pero rara vez tienen hemorragia clínica, ya que su masa plaquetaria total disponible suele ser normal<sup>13</sup>. La segunda causa más frecuente responde a una relación inadecuada entre la muestra de sangre y el anticoagulante. En estos casos, los agregados de células plaquetarias que se forman pueden ser contados por los analizadores automáticos como leucocitos, dando una falsa pseudotrombocitopenia y una leve y falsa leucocitosis<sup>14</sup>. Por último, otra de las causas corresponde a la presencia en sujetos normales de aglutininas dependientes de EDTA que pueden conducir a aglutinación de plaquetas y trombocitopenia espuria. Se piensa que esto es el resultado de un autoanticuerpo plaquetario "natural" dirigido contra un epítipo normalmente oculto en la glicoproteína (GP) IIb / IIIa de la membrana plaquetaria, que se expone a la disociación inducida por EDTA de GP IIb / IIIa<sup>15-16</sup>. La pseudotrombocitopenia se produce porque el EDTA es el anticoagulante empleado en los tubos utilizados para los recuentos sanguíneos completos de rutina. En estos casos, un frotis de sangre certifica el diagnóstico al observar aglutinación de plaquetas. Se agrega así un anticoagulante diferente, como heparina o citrato de sodio, en una nueva muestra y se efectúa el recuento.

Otros procesos que consumen plaquetas incluyen: hemangiomas (consumo localizado), circulación extracorpórea, hemodiálisis, poli transfusiones, prótesis valvulares cardíacas, todas ellas causas fácilmente identificables.

En los pacientes internados, hay series de casos que reportaron una incidencia del 20% en pacientes clínicos y del 35% en pacientes quirúrgicos, siendo la sepsis el principal factor, con reportes que llegan hasta el 50% de los casos en paciente ingresados a las unidades de cuidados intensivos<sup>17</sup>. Clínicamente, como se mencionó previamente, el principal riesgo de la trombocitopenia es el sangrado, existiendo una relación -aunque imprecisa quizás - entre el recuento numérico y los fenómenos hemorrágicos. Es muy probable que los pacientes con recuentos de plaquetas > 50,000/microL nunca se reconozcan a menos que se realice un recuento de plaquetas, ya que este nivel de recuento de plaquetas parece adecuado para la hemostasia en prácticamente todas las circunstancias.

Los pacientes con recuentos de plaquetas en el rango de 30.000 a 50.000/microL raramente tienen púrpura, incluso con trauma significativo. Los pacientes con recuentos plaquetarios persistentes de 10.000 a 30.000/microL pueden ser asintomáticos, incluso con el trauma habitual de las actividades cotidianas. Sin embargo, estos pacientes pueden estar en riesgo de hemorragia excesiva con traumatismo más extenso. Los síntomas de sangrado espontáneo generalmente no ocurren a menos que los recuentos de plaquetas sean <10.000/microL. Tales pacientes suelen tener algunos hematomas espontáneos y algunas petequias, pero incluso pueden ser completamente asintomáticos. Estas observaciones sugieren que el recuento de plaquetas debe ser <5.000/microL (es decir, menos del dos por ciento de lo normal) para causar hemorragia espontánea crítica<sup>18</sup>.

La evaluación y el manejo del paciente con plaquetopenia se orienta principalmente por el interjuego entre la forma de presentación clínica inicial y la etiología subyacente. Por lo general en pacientes internados, la trombocitopenia forma parte de algún desorden

multisistémico, como una coagulación intravascular diseminada (CID) en el contexto de alguna afección infecciosa o de índole autoinmune, o como una complicación del tratamiento (por ejemplo, trombocitopenia inducida por heparina, o post quimioterapia o radioterapia). También es frecuente que se presente como parte del espectro de pacientes con debut de patología oncológica. Obviamente, cada una de las diferentes presentaciones presenta distintas consideraciones diagnósticas, terapéuticas y de sobrevida.

Surge por lo anteriormente expuesto, la inquietud de desarrollar un estudio prospectivo en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Rosario – Argentina acerca del desarrollo de trombocitopenia en los pacientes internados para conocer sus causas y su relación de morbi-mortalidad.

**OBJETIVOS:**

- Determinar la frecuencia de trombocitopenia en pacientes internados en sala de clínica médica.
- Enunciar los motivos de ingreso de los pacientes y si existe asociación con la presencia de trombocitopenia.
- Describir las características clínico-epidemiológicas, analíticas y de evolución de la población en estudio y determinar si existe asociación con la presencia de trombocitopenia.
- Analizar si existe asociación entre la presencia de trombocitopenia y mortalidad de los pacientes.



## **MATERIALES Y MÉTODOS:**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Estudio *analítico, observacional, de corte transversal y prospectivo*, realizado en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial de Rosario, Santa Fe, Argentina.

El período de reclutamiento y recogida de datos comprenderá a los meses de Mayo de 2017 a Octubre de 2017.

Este estudio fue realizado tras la *aprobación por los Comités de Bioética y Docencia e Investigación* de dicho nosocomio, y con el consentimiento de cada paciente para la utilización de los datos de su historia clínica. Ver anexos.

### **POBLACIÓN:**

**Criterios de inclusión:** todos los pacientes de ambos sexos, mayores de 15 años que ingresaron en forma consecutiva y por cualquier motivo en la unidad de cuidados intermedios del Hospital Provincial de Rosario en el período comprendido de estudio, con parámetros de trombocitopenia o que la presentaron durante la internación.

**Criterios de exclusión:** aquellos pacientes que se nieguen a firmar el consentimiento informado, los que hayan sido derivados a unidades de cuidados críticos o a otros efectores en menos de 48 hs, y aquellos en los que la trombocitopenia haya sido un error de laboratorio.

### **Variables:**

- Edad (años)
- Sexo
  - Masculino
  - Femenino
- Motivos de Ingreso
  - Dolor abdominal
  - Fiebre
  - Sangrado
  - Astenia
  - Disnea
  - Síntomas Respiratorios
  - Alteración del estado de conciencia
  - Post-Quimioterapia
  - Otros
- Procedencia
  - Ambulatorio
  - Institución geriátrica
  - Institución carcelaria
  - UTI/UCO
  - Otros efectores sanitarios
- Variables analíticas
  - Hematocrito al ingreso y menor valor en la internación
  - Hemoglobina al ingreso y menor valor en la internación
  - Glóbulos blancos al ingreso y menor valor en la internación
  - Recuento absoluto de neutrófilos al ingreso y menor valor en la internación
  - Recuento plaquetario al ingreso, menor valor durante la internación.
  - VES/PCR al ingreso
  - Coagulograma (TP/KPTT) al ingreso

- Comorbilidades:
  - Tabaquismo
  - Etilismo
  - Consumo de drogas (ADVI/ADVP)
  - Infección por VIH
  - DBT
  - HTA
  - Asma
  - EPOC
  - Trastorno tiroideo
  - Neoplasia
  - Enfermedad reumatológica
- Farmacoterapia previa a la internación (se consideró hasta 4 semanas previas a la internación):
  - Heparina
  - Aspirina (AAS)
  - Clopidogrel
  - Antiinflamatorios No Esteroides (AINES):
    - Paracetamol
    - Diclofenac
    - Ibuprofeno
    - Naproxeno
  - Antibióticos:
    - Sulfas
    - Ampicilina-Sulbactam (AMS)
    - Cefalexina
    - Quinolonas
    - Clindamicina
    - Linezolid
  - Antiepilépticos
    - Fenitoina
    - Carbamazepina
    - Valproato
    - Levetiracetam
  - Quimioterápicos de protocolos oncohematológicos
  - Anticuerpos monoclonales
- Farmacoterapia durante la internación:
  - Heparina
  - AAS
  - Clopidogrel
  - AINES
  - Antibióticos:
    - Sulfas
    - Rifampicina
    - Quinolonas
    - Betalactámicos
    - Vancomicina
    - Linezolid
  - Antiepilépticos
    - Haloperidol
    - Fenitoina
    - Carbamazepina
    - Valproato
    - Levetiracetam
  - Quimioterápicos de protocolos oncohematológicos
- Estancia hospitalaria (días de internación)
- Diagnóstico al alta

- Infecciones (genitourinarias, respiratorias, gastrointestinales, de piel y partes blandas, endémicas, sin foco conocido)
- Neoplasias (enfermedad oncohematológica, neoplasias de origen sólido)
- Síndrome ascítico edematoso
- Enfermedad cardiovascular
- Enfermedad reumatológica
- Hemorragia digestiva
- Otros
- Evolución:
  - Muerte: si - no
  - Recuperación y alta: si – no
  - Derivación a otro hospital: si – no. Motivo: Diálisis, Necesidad de cuidado en unidad crítica, Obra social, otro

### **DEFINICIONES:**

***Trombocitopenia:*** recuento de plaquetas por laboratorio central o por frotis de sangre periférica menor a de 150.000/microL (150 x 10<sup>9</sup>/L).

***Trombocitopenia severa:*** recuento de plaquetas por laboratorio central o por frotis de sangre periférica menor a 20.000/microL (20 x 10<sup>9</sup>/L).

***Anemia:*** Es la disminución de la masa eritrocitaria habitual de una persona en relación con los valores normales según la edad y sexo. Hb <13 g/dl en varón adulto. Hb <12 g/dl en mujer adulta. Será clasificada de acuerdo con los valores de hemoglobina en: severa Hb <8 g/dl, moderada 8-10 g/dl y leve 10-12/13 g/dl.

***Tabaquismo:*** paciente con consumo de tabaco, en cualquiera de sus presentaciones, en los últimos seis meses.

***Etilismo:*** paciente con historia consumo de alcohol, en los últimos seis meses, mayor a 40 g/día.

***Diabetes (DBT):*** definida por historia previa de diabetes I o II y/o, requerimiento de insulina exógena o hipoglucemiantes orales para prevenir hiperglicemia/acidosis metabólica.

Se considerarán los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) que se exponen a continuación:

- Hemoglobina glicosilada > 6,5%. Dosaje mediante un método certificado por el Programa Nacional de Normalización de Glicohemoglobina (NGSP) y estandarizado por Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).
- Glucosa plasmática en ayunas (GA)  $\geq 126$  mg/dl o  $\geq 7,0$  mmol/L (ayuno definido como ausencia de ingestión calórica durante al menos ocho horas).
- Glucosa plasmática a las dos horas de la administración de una carga de glucosa anhidra de 75 gramos disuelta en agua (PTOG)  $\geq 200$  mg/dl o  $\geq 11.1$  mmol/L.
- Síntomas claros de hiperglicemia o crisis hiperglicémica (polidipsia, poliuria, pérdida de peso) asociado a una concentración de glucosa plasmática al azar  $\geq 200$  mg/dl o  $\geq 11.1$  mmol/L.

***Hipertensión arterial:*** tensión arterial mayor o igual a 140 mmHg sistólica o 90 mmHg diastólica o la necesidad de usar fármacos antihipertensivos para mantener niveles normales de presión.

***Paciente VIH+:*** paciente con dos test de ELISA para VIH positivos y confirmación por Western Blot.

- **ELISA:** es una técnica de inmunoensayo en la cual un antígeno inmovilizado se detecta mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable. Se utiliza para detectar una infección y si resultado será expresado como reactivo o no reactivo.
- **Western Blot:** técnica analítica usada para detectar proteínas específicas en una muestra determinada.

**Insuficiencia renal crónica:** definida como una Velocidad de Filtración Glomerular (VFG) <60 mL/mln/1,73 m<sup>2</sup>, y/o la presencia de daño renal, independiente de la causa, por 3 meses o más.

**Cardiopatías:** afección cardíaca o del sistema cardiovascular, identificada clínicamente o por cualquier estudio complementario que la objective.

**Hepatopatopatía crónica:** injuria persistente en el parénquima hepático que puede llevar a provocar un daño, tanto morfológico como funcional del hígado, evidenciado por los antecedentes del paciente y los hallazgos de laboratorio, sin necesidad de contar con anatomía patológica.

**Hipotiroidismo:** situación resultante del déficit de hormonas tiroideas, ya sea de forma subclínica como manifiesta. Se toman valores de TSH mayor a 4.5 mIU/L.

**Enfermedad oncológica u oncohematológica:** enfermedad neoplásica de órgano sólido o de series hematopoyéticas.

**Colagenopatías:** grupo de enfermedades caracterizadas por alteración inmunopatológica del tejido conectivo de diversos órganos y sistemas.

**Velocidad de eritrosedimentación (VES):** prueba de laboratorio que mide la distancia que los eritrocitos caen después de una hora en una pipeta vertical de sangre total anticoagulada y por la influencia de la gravedad.

**Proteína C reactiva (PCR):** es una molécula cuya presencia en concentraciones son susceptibles de ser cuantificadas y en función de su valor, asociar a diversos procesos inflamatorios.

**Tiempo de protrombina- tiempo de kaolin parcialmente activado (TP/KPTT):** pruebas de laboratorio para evaluar las vías intrínseca y extrínseca, y final común de la cascada de coagulación.

**INTERVENCIONES:**

Cada paciente fue evaluado de la siguiente manera:

- Anamnesis y examen físico
- Analítica de laboratorio: hematocrito al ingreso, hematocrito de menor valor, hemoglobina al ingreso, hemoglobina de menor valor, recuento de glóbulos blancos al ingreso, recuento absoluto de neutrófilos al ingreso, recuento absoluto de neutrófilos de menor valor, recuento de plaquetas al ingreso, recuento de menor valor de plaquetas, VES al ingreso, PCR al ingreso, TP al ingreso, KPTT al ingreso.
- Radiografía Tórax Frente<sup>⊗</sup>
- Electrocardiograma<sup>⊗</sup>
- Frotis de Sangre Periférica<sup>⊗</sup>
- Cultivos<sup>⊗</sup>
- Punción de órgano o tejido<sup>⊗</sup>
- Estudios por imágenes (radiografía/ecografía/TCMS/RMI)<sup>⊗</sup>

Cada paciente fue tratado de acuerdo con su patología de base y al motivo de ingreso siguiendo los protocolos de actuación del servicio y fue seguido hasta cumplir uno de los siguientes puntos:

- Alta hospitalaria (médica o voluntaria)
- Derivación a otro nosocomio
- Muerte

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se realizó un análisis de todas las variables incluidas en el estudio. Los datos fueron codificados, cargados y analizados con el programa estadístico SPSS (versión 23.0). Se realizaron gráficos sectores, barras, histogramas y barras comparativas.

Para describir las variables discretas se calcularon frecuencias absolutas y relativas. Para las variables continuas se utilizaron promedios, desvíos estándares, mínimos y máximos.

Para responder a los objetivos planteados se aplicaron los Test estadísticos Chi cuadrado y Test de Irwin Fisher (para comparar proporciones), el ANOVA y comparaciones múltiples de Tukey (para comparar promedios). En todos los casos se utilizó un nivel de significación del 5% ( $p < 0,05$ ).

---

<sup>⊗</sup> Solicitados sólo en caso de requerirlo el paciente por decisión del equipo médico tratante.

## RESULTADOS:

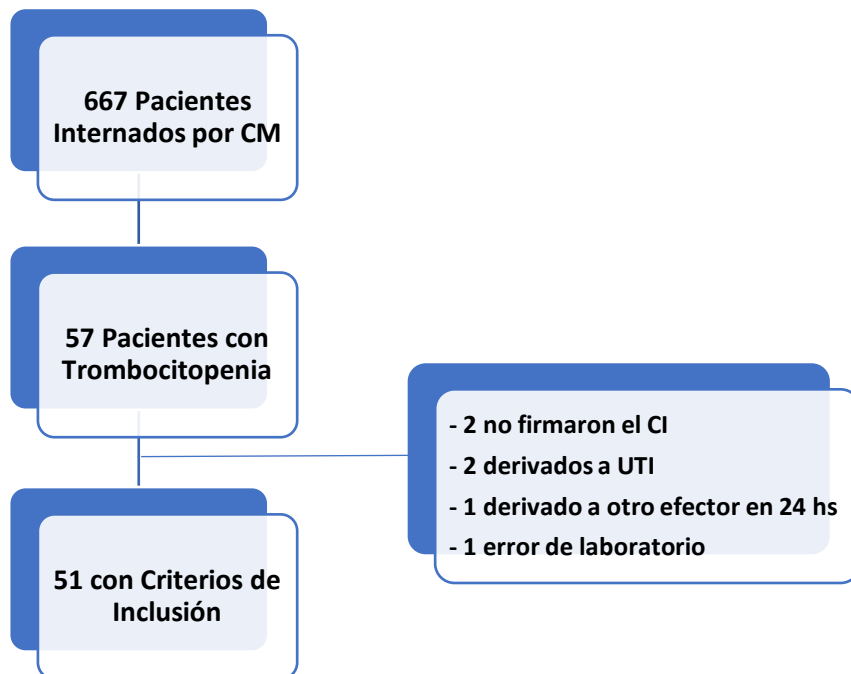
### ANÁLISIS DESCRIPTIVO:

#### ▫ Características Demográficas:

Se incluyeron en forma consecutiva un total de 51 pacientes de ambos sexos, mayores de 15 años que ingresaron a cargo del Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial de Rosario, con parámetros de trombocitopenia o que la presentaron durante su internación, cumpliendo los criterios de inclusión para esta investigación.

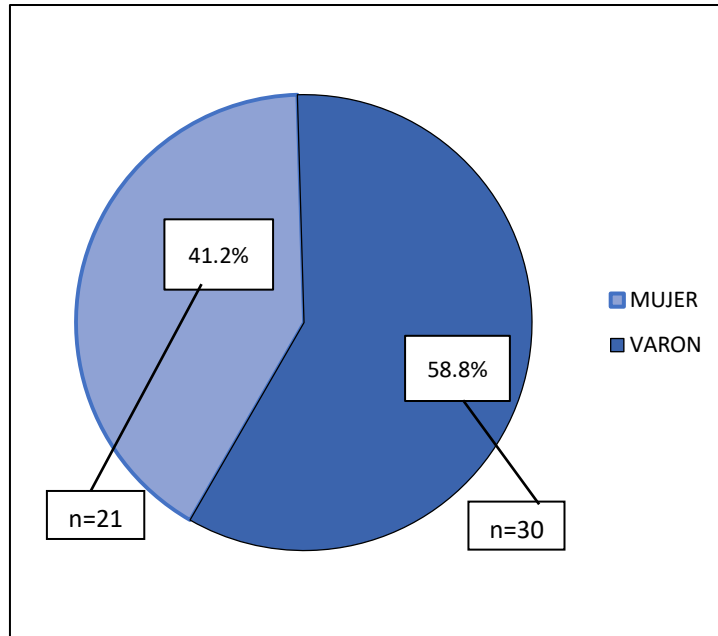
El muestreo que se aplicó para esta investigación “fue por conveniencia”. Se trata de una técnica de muestreo no probabilístico donde los sujetos son seleccionados dada la conveniente accesibilidad y proximidad de los sujetos para el investigador.

**GRÁFICO N° 1: ALGORITMO DE FLUJO DE INCORPORACIÓN DE PACIENTES AL ESTUDIO**

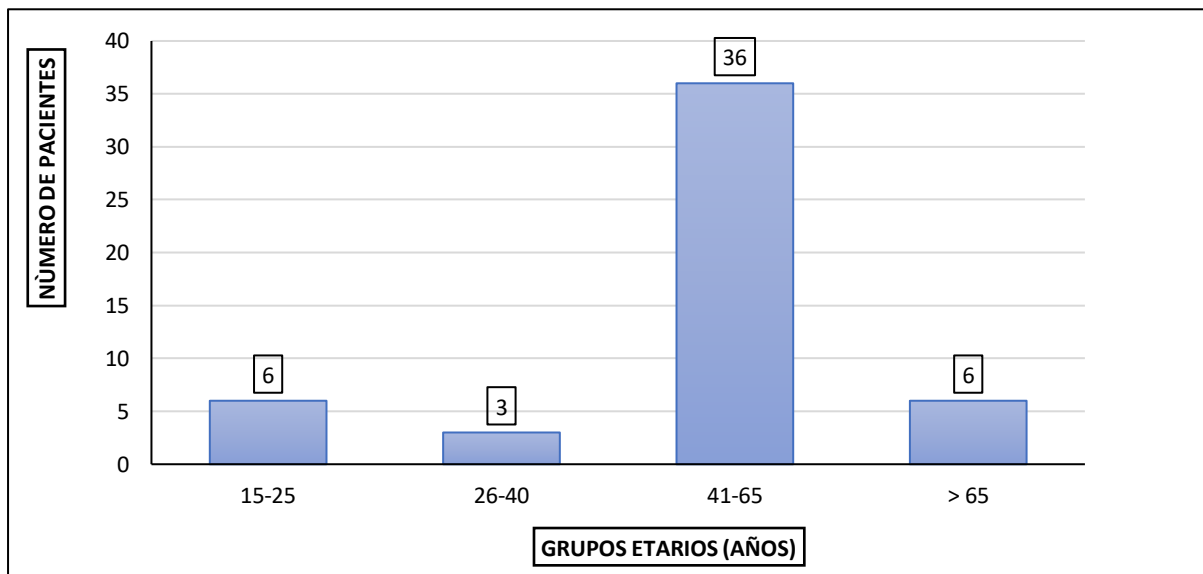


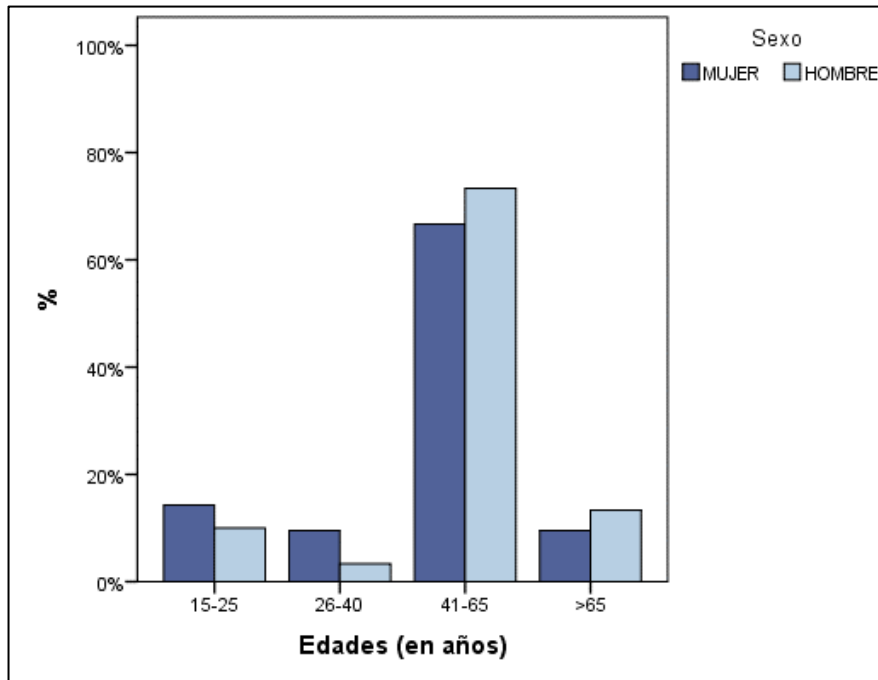
**Sexo y edad:**

Se incluyeron un total de 51 pacientes. El 58,8% (30) de los pacientes fueron de sexo masculino y el 41,2% (21) de sexo femenino.

**GRÁFICO Nº 2: SEXO DE LOS PACIENTES**

El 11,8% (6) de los pacientes se encontraba en el grupo etario entre 15 y 25 años, el 5,9% (3) entre 26 y 40 años, el 70,6% (36) entre 41 y 65 años, y el 11,8% (6) en el grupo de más de 65 años.

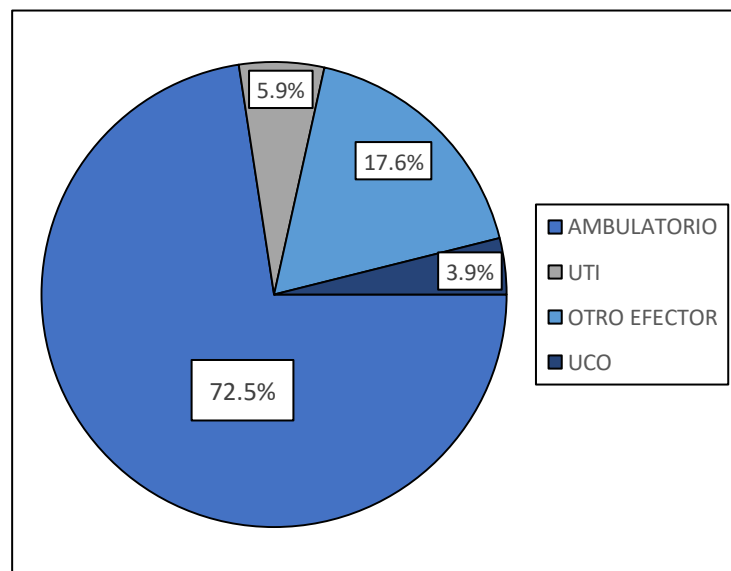
**GRÁFICO Nº 3: GRUPOS DE EDADES DE LOS PACIENTES**

**GRÁFICO N°4: DISTRIBUCIÓN DEL SEXO EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE EDADES**

▫ **Características Clínicas:**

**Procedencia:**

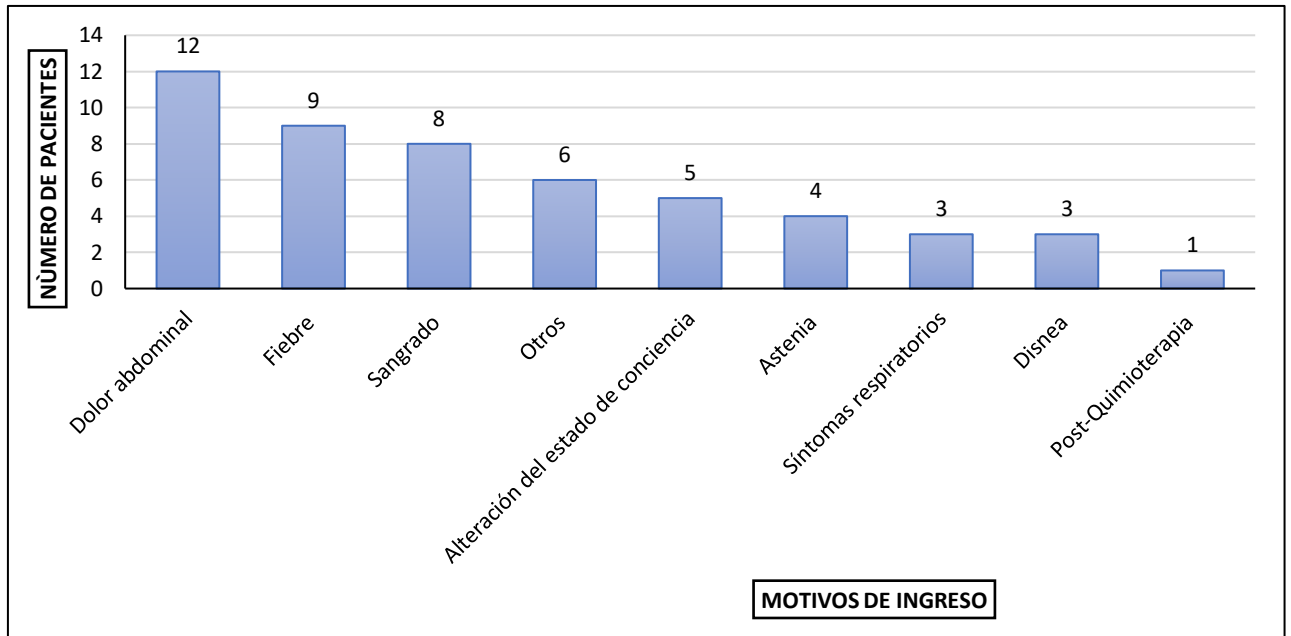
El 72,5% (37) consultó en forma ambulatoria, el 17,6% (9) llegó derivado desde otro efector, el 5,9% (3) de UTI y el 3,9% (2) de la unidad de coronaria.

**GRÁFICO N° 5: LUGAR DE PROCEDENCIA**

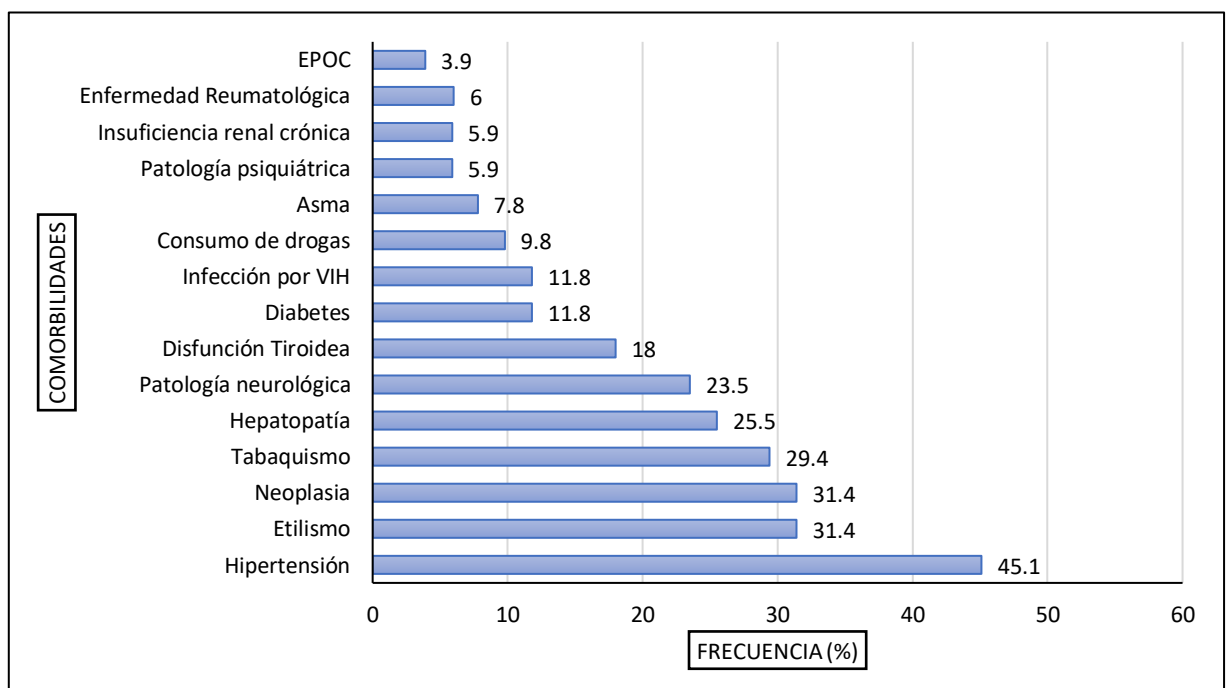


Motivos de ingreso de los pacientes:

Los motivos más frecuentes al ingreso fueron: dolor abdominal con el 23,5% (12) seguido de fiebre con el 17,6% (9) y sangrado con el 15,7% (8).

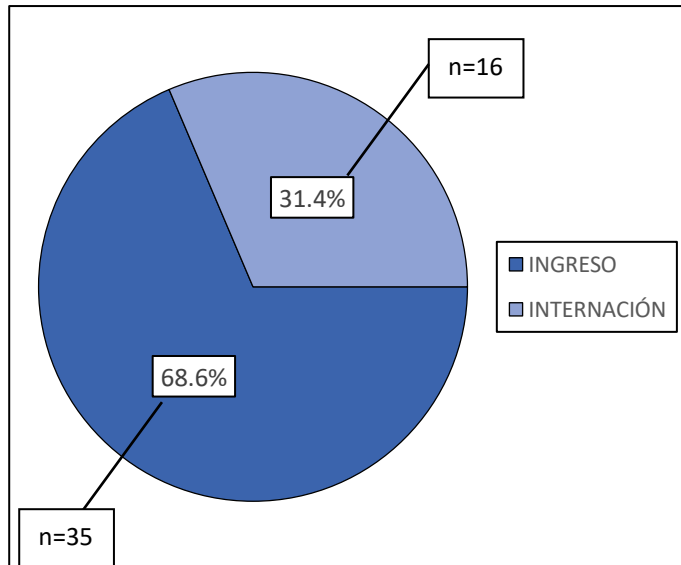
**GRÁFICO Nº 6: MOTIVOS DE INGRESO DE LOS PACIENTES**Comorbilidades:

En el gráfico siguiente se presentan los diferentes tipos de comorbilidades. Los porcentajes de presencia de comorbilidades más altas se presentaron en hipertensión con un 45,1% (23), etilismo en el 31,4% (16), neoplasia en el 31,4% (16), tabaquismo en el 29,4% (15), hepatopatía en el 25,5% (13) y 23,5% (12) en patología neurológica.

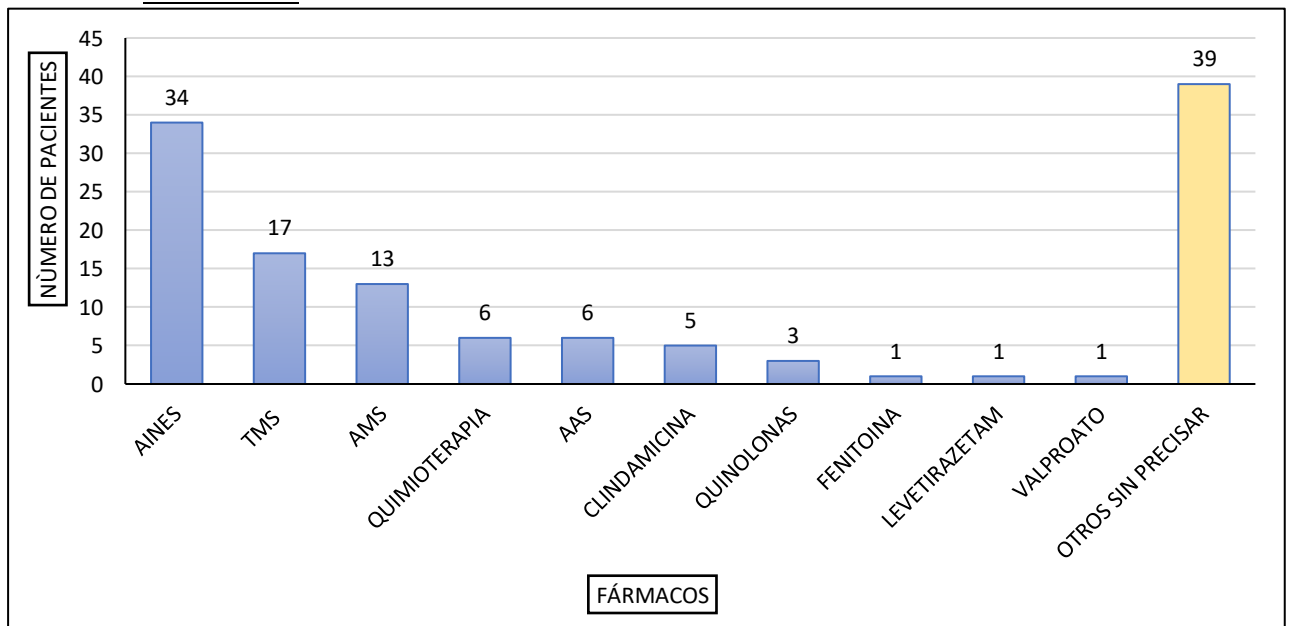
**GRÁFICO Nº 7: FRECUENCIA DE COMORBILIDADES**

Presentación de la trombocitopenia:

El 68,6% (35) de los pacientes internados presentaron trombocitopenia al ingreso y el 31,4% (16), la desarrolló durante el transcurso de la internación.

**GRÁFICO Nº 8: TROMBOCITOPENIA AL INGRESO O DURANTE LA INTERNACIÓN**Farmacoterapia:Fármacos utilizados por todos los pacientes previo a la internación:

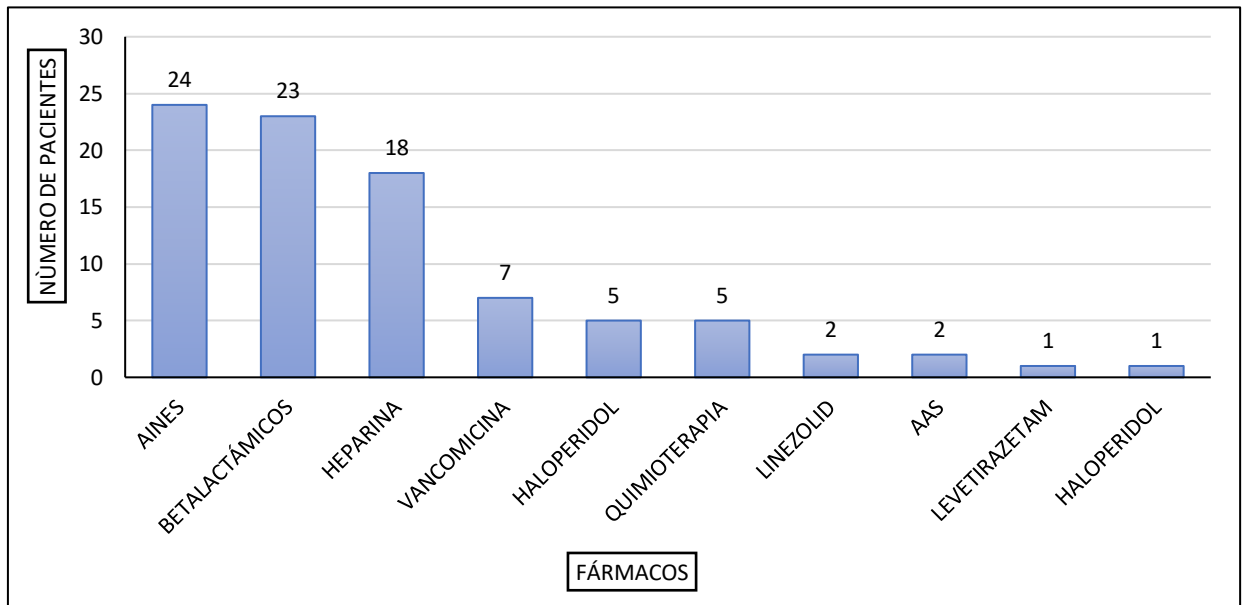
Se exponen en el siguiente gráfico los fármacos que todos los pacientes había consumido en el último mes previo a la internación: 66.6% (n=34) había recibido algún AINE, el 33.3% (n=17) había recibido tratamiento antibiótico con TMS, el 25,4% (n=13) había recibido AMS, el 11,7% (n=6) había sido partícipe de tratamiento quimioterápico como protocolo oncohematológico e igual porcentaje había recibido AAS. Porcentajes menores recibieron otra medicación como se detalla. Es menester destacar que, casi  $\frac{3}{4}$  de los pacientes - el 76,4% (n= 39) - había recibido alguna medicación que no pudo detallar.

**GRÁFICO Nº 9: FARMACOTERAPIA PREVIA A LA INTERNACIÓN POR TODOS LOS PACIENTES**

Fármacos recibidos por todos los pacientes durante la internación:

Se exponen en el siguiente gráfico los fármacos que todos los pacientes recibieron durante la internación: en primer lugar, los AINES, que fueron administrados al 47% (n=24) de los pacientes, en segundo lugar, los betalactámicos que fueron administrados al 45% (n=23) y en tercer lugar la heparina como tratamiento profiláctico para enfermedad tromboembólica venosa, administrada al 35,2% (n=18). Porcentajes menores recibieron otra medicación como se detalla.

**GRÁFICO Nº 10: FARMACOTERAPIA ADMINISTRADA DURANTE LA INTERNACIÓN A TODOS LOS PACIENTES**

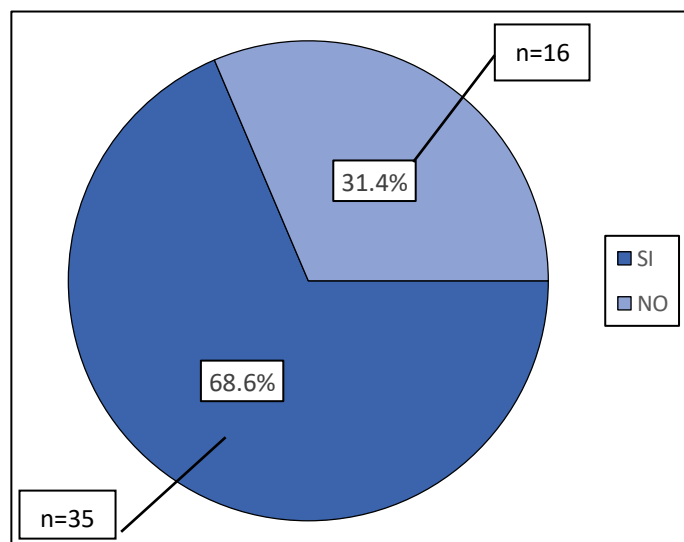


▫ **Variables analíticas:**

Frecuencia de trombocitopenia aislada en pacientes internados:

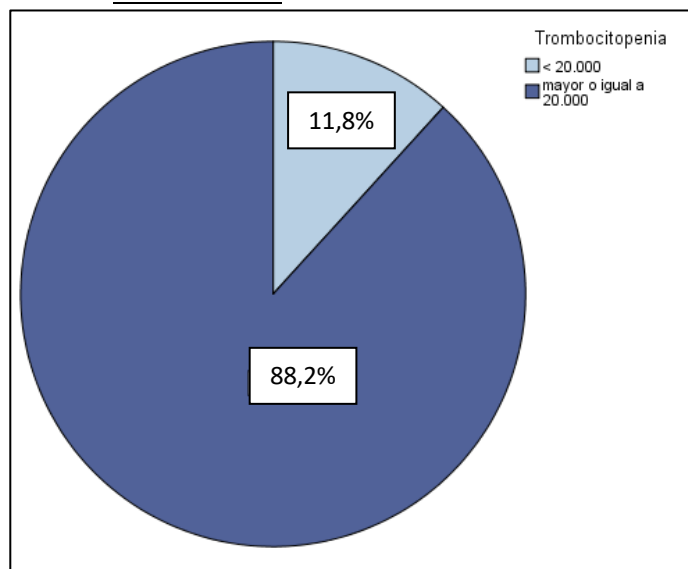
El 68,6% (35) de los pacientes internados presentaron trombocitopenia aislada y el 31,4% (16), presentó alguna otra variable hematológica adicional afectada.

**GRÁFICO Nº 11: TROMBOCITOPENIA AISLADA**



Frecuencia de trombocitopenia severa:

El 11,8% (6) de los pacientes presentó valores iguales o menores a 20.000 y el 88,2% (45) valores mayores a 20.000.

**GRÁFICO Nº 12: TROMBOCITOPENIA SEVERA**Reactantes de fase aguda:**TABLA Nº 1: VALORES DE VES**

Valores VES	Frecuencia	%
< 20	14	27,5
20-100	36	70,5
> 100	1	2
Total	51	100

El 27,5% (14) de los pacientes presentó valores de VES menores a 20 y el 70,5% (36) entre 20 y 100; y el 2% (1) mayor a 100.

**TABLA Nº 2: VALORES DE PCR**

Valores PCR	Frecuencia	%
< 0,05	12	23,5
≥ 0,05	39	76,5
Total	51	100

El 23,5% (12) de los pacientes presentó valores de PCR menores a 0.05 y el 76,5% (39) valores mayores o iguales a 0.05.

Tiempos de coagulación:**TABLA Nº 3: VALORES DE TP Y KPTT**

TP	Frecuencia	%	KPTT	Frecuencia	%
< 11	10	20	< 28	16	32
11 a 14	24	48	28-50	30	60
≥ 15	16	32	> 50	4	8
Total	50	100	Total	50	100

Nota: no se le solicitó a 1 paciente

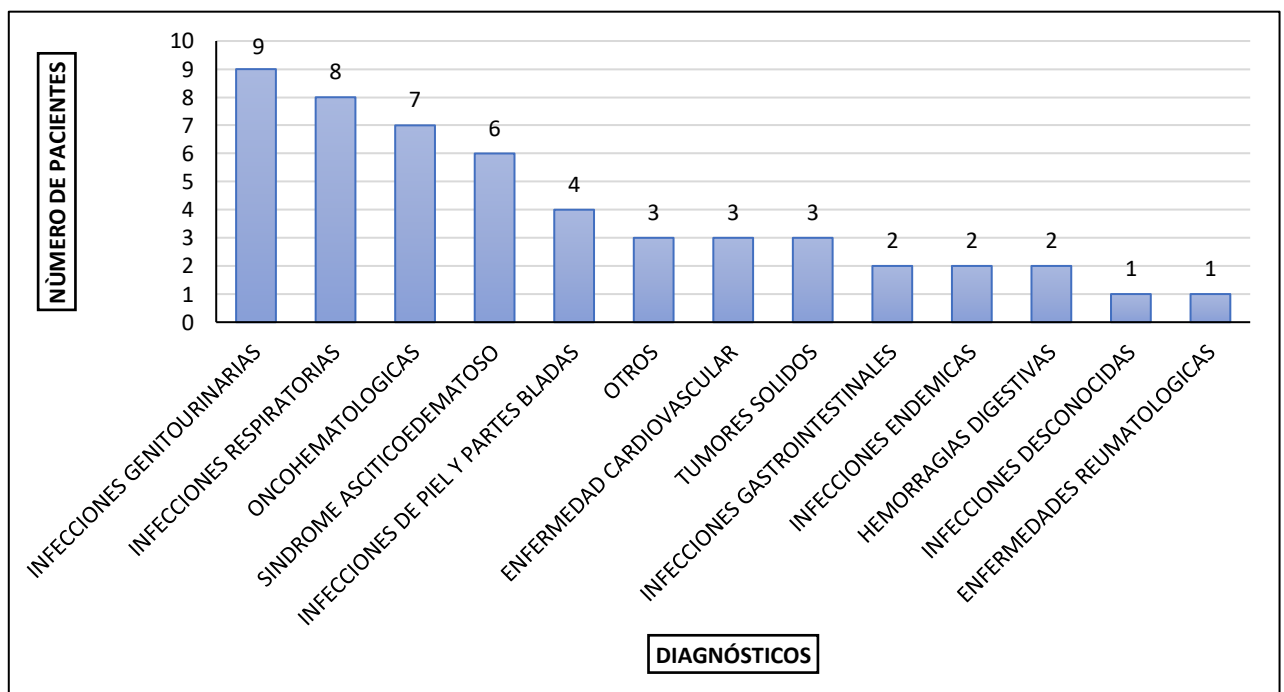
El 20% (10) de los pacientes presentó tiempo de protrombina menor a 11, el 48% (24) presentó tiempos entre 11 a 14, y el 32% (16) tiempo mayores o iguales a 15.

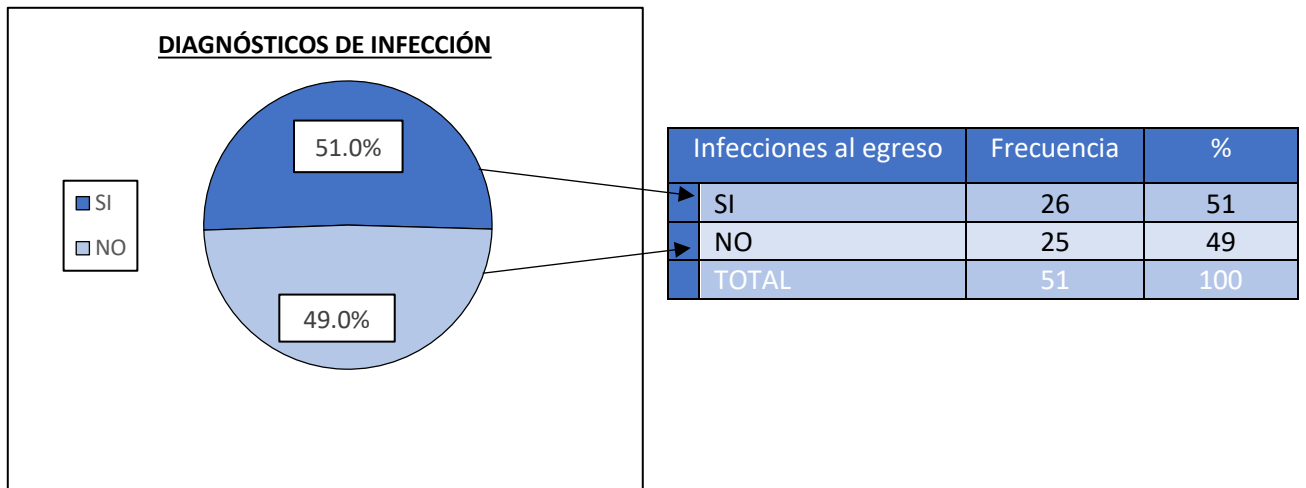
El 32% (16) de los pacientes presentó tiempo parcial de Kaolin activo menor a 28, el 60% (30) entre 28 y 50, y el 8% (4) mayor a 50.

▫ **Seguimiento evolutivo:**

Diagnósticos en los pacientes estudiados:

De los 51 pacientes los diagnósticos se presentan en el siguiente cuadro, siendo las infecciones genitourinarias las más frecuentes, seguidas por infecciones respiratorias y en tercer lugar, por enfermedades de origen oncohematológico.

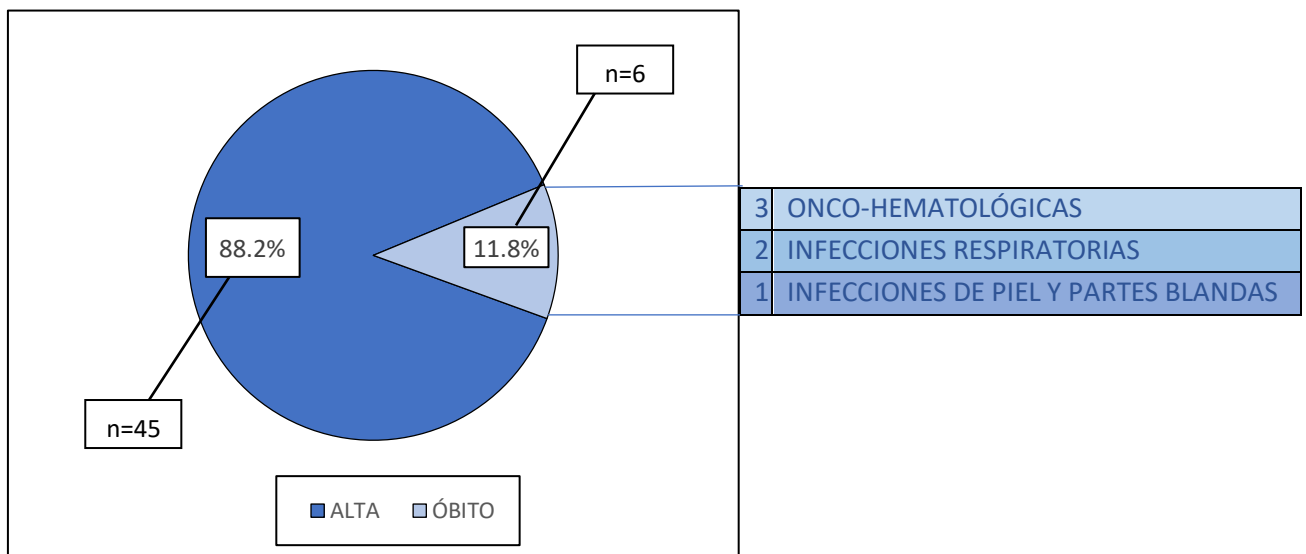
**GRÁFICO Nº 13: DIAGNÓSTICOS DE LOS PACIENTES**

**GRÁFICO Nº14: DIAGNÓSTICOS DE INFECCIONES TOTALES DE LOS PACIENTES**

El 51% (26) de los pacientes presentaron algún tipo de infección al egreso y el 49% (25) no.

Evolución y mortalidad:

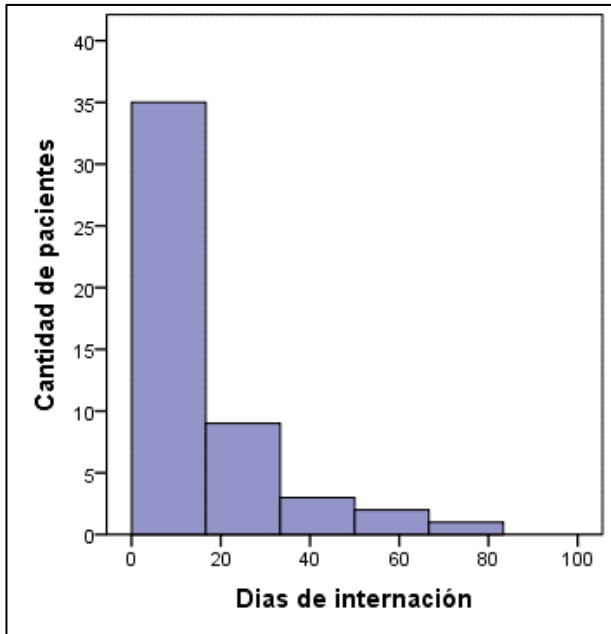
El 88,2% (45) recibió el alta hospitalaria, y el 11,8% (6) falleció (óbito).

**GRÁFICO Nº 15: EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES**

Días de internación:

Los pacientes estuvieron internados entre 2 y 82 días, con un tiempo medio de internación de  $17,08 \pm 15,97$  días.

**GRÁFICO N° 16: DISTRIBUCIÓN DE LOS DÍAS DE INTERNACIÓN DE LOS PACIENTES**

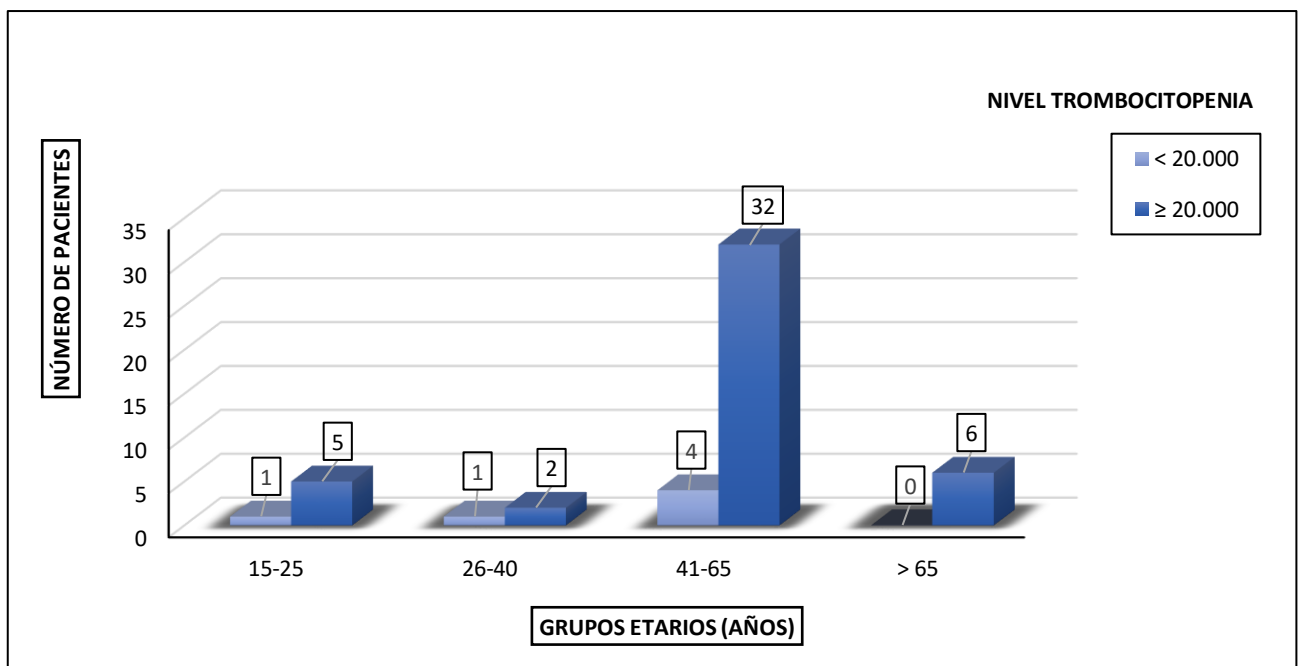


Mínimo	Máximo	Promedio	Desvío estándar
2	82	17,08	15,97

**ANÁLISIS COMPARATIVO:**▫ **Factores demográficos:***Edad:*

Al analizar la asociación entre trombocitopenia y los distintos grupos etarios, se observa que, tanto en los que presentaron trombocitopenia severa como no, los porcentajes más altos se encuentran en los grupos de edades de 41-65 años en un 66,7% (n=4) para los primeros, y en un 71,1% (n=32) para los segundos.

En base a la evidencia muestral se concluye que no existe una asociación o relación estadísticamente significativa entre los diferentes grupos de edades y la presencia de trombocitopenia (p=0,46).

**GRÁFICO N° 17: RELACIÓN ENTRE LA EDAD Y LA TROMBOCITOPENIA**

Estadístico	DF	Valor	Prob
WARNING: 63% de las celdas tienen una cantidad menor que 5. Puede que chi-cuadrado no sea un test válido.			
Chi-cuadrado	3	22.981	0.5129
Chi-cuadrado de ratio de verosimilitud	3	26.037	0.4568
Chi-cuadrado Mantel-Haenszel	1	11.330	0.2871
Test exacto de Fisher	<b>0.4601</b>		



**TABLA Nº 4: RELACIÓN ENTRE GRUPOS ESTARIOS Y EL NÚMERO MEDIO DE PLAQUETAS**

Edades	Mínimo	Máximo	Promedio	Desvío estándar
15-25	1000	152000	64751,06	96500
26-40	5000	115000	55075,70	58333,3
41-65	6000	347000	85792,47	120777,7
>65	116000	348000	89894,75	244333,3

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Entre grupos</b>	103560905228,758	3	34520301742,919	4,991	<b>,004</b>
<b>Dentro de grupos</b>	325047722222,222	47	6915908983,452		
<b>Total</b>	428608627450,980	50			

En base a la evidencia muestral se concluye que existe una relación estadísticamente significativa entre los diferentes grupos de edades y el valor medio de plaquetas ( $p=0,004$ ). Para saber cuáles grupos difieren y cuáles no, se realizan las siguientes comparaciones múltiples entre grupos de edades.

**TABLA Nº 5: COMPARACIONES DEL PROMEDIO ENTRE LOS DIFERENTES GRUPOS**

Comparaciones entre grupos de edades	p
(15-25) vs (26-40)	0,915
(15-25) vs (41-65)	0,911
(15-25) vs (> 65)	<b>0,018 (*)</b>
(26-40) vs (41-65)	0,599
(26-40) vs (> 65)	<b>0,014 (*)</b>
(41-65) vs (> 65)	0,08

(\*) Diferencias medias estadísticamente significativas.

Se observan diferencias en los promedios de plaquetas entre los diferentes grupos 15-25, y 26-40 con el grupo mayor de 65. El resto no difieren entre sí.

Sexo:

Lo que se puede observar es que hubo mayor cantidad de mujeres en los casos de trombocitopenia severa con el 66,7% (n=4), pero en el resto de los casos el predominio fue masculino con el 62,2% (n=28). Sin embargo, en base a la evidencia muestral se concluye que no existe una asociación o relación estadísticamente significativa entre sexo y la presencia de trombocitopenia, ya sea severa o no ( $p=0,21$ ).

**TABLA N° 6: ASOCIACIÓN ENTRE SEXO Y TROMBOCITOPENIA**

Sexo		Trombocitopenia	
		< 20.000	≥ 20.000
Femenino	n	4	17
	%	66,7%	37,8%
Masculino	n	2	28
	%	33,3%	62,2%
<b>Total</b>		n	6
		%	100%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,824 <sup>a</sup>	1	,177		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,826	1	,363		
Razón de verosimilitud	1,799	1	,180		
Prueba exacta de Fisher				<b>,214</b>	,181
N de casos válidos	51				

▫ **Factores clínicos:**

Motivos de ingreso:

En base a la evidencia muestral se concluye que no existe una asociación o relación estadísticamente significativa entre los motivos de ingreso y la trombocitopenia ( $p=0,45$ ). En la tabla siguiente puede observarse dicho análisis.

**TABLA N° 7: ASOCIACIÓN ENTRE LOS MOTIVOS DE CONSULTA Y TROMBOCITOPENIA**

Motivos de ingreso		Trombocitopenia		
		< 20.000	≥ 20.000	
Fiebre	n	2	7	
	%	33,3%	15,6%	
Astenia	n	1	3	
	%	16,7%	6,7%	
Sangrado	n	2	6	
	%	33,3%	13,3%	
Dolor abdominal	n	0	12	
	%	0%	26,7%	
Síntomas respiratorios	n	0	3	
	%	0%	6,7%	
Quimioterapia	n	0	1	
	%	0%	2,2%	
Otros	n	0	6	
	%	0%	13,3%	
Disnea	n	0	3	
	%	0%	6,7%	
Alteración del estado de conciencia	n	1	4	
	%	16,7%	8,9%	
<b>Total</b>		n	6	45
		%	100%	100%

Estadístico	DF	Valor	Prob
WARNING: 78% de las celdas tienen una cantidad menor que 5. Puede que chi-cuadrado no sea un test válido.			
Chi-cuadrado	8	66.331	0.5767
Chi-cuadrado de ratio de verosimilitud	8	89.107	0.3499
Chi-cuadrado Mantel-Haenszel	1	13.883	0.2387
Test exacto de Fisher	<b>0.4533</b>		

Comorbilidades:

En la tabla siguiente puede observarse la relación entre cada una de las diferentes comorbilidades y la trombocitopenia. No se observa ninguna asociación estadísticamente significativa.

**TABLA N° 8: ASOCIACIÓN ENTRE COMORBILIDADES Y TROMBOCITOPENIA**

Presencia de las diferentes comorbilidades	Trombocitopenia				p
	< 20.000		≥ 20.000		
	%	n	%	n	
Hipertensión	33,3%	2	46,7%	21	0,67
Etilismo	0%	0	35,6%	16	0,15
Neoplasia	66,7%	4	26,7%	12	0,07
Tabaquismo	50%	3	26,7%	12	0,34
Hepatopatía	16,7%	1	26,7%	12	0,99
Patología neurológica	33,3%	2	22,2%	10	0,62
Disfunción tiroidea	33,3%	2	15,9%	7	0,29
Diabetes	0%	0	13,3%	6	0,99
Infección por VIH	0%	0	13,3%	6	0,99
Consumo de drogas	0%	0	11,1%	5	0,99
Asma	16,7%	1	6,7%	3	0,40
Patología psiquiátrica	0%	0	6,7%	3	0,99
Insuficiencia renal crónica	0%	0	6,7%	3	0,99
Enfermedad reumatológica	16,7%	1	4,4%	2	0,32
EPOC	0%	0	4,4%	2	0,99

**TABLA N°9: RELACIÓN ENTRE LAS DIFERENTES COMORBILIDADES Y VALORES MEDIO DE PLAQUETAS.**

Comorbilidades	Valores de Plaquetas (Promedio ± Desvío)		Test
	SI	NO	p
Hipertensión	154782,6 ± 104093	107428,57 ± 77439,3	0,069
Etilismo	136312,5 ± 87105,8	125342,86 ± 96020,2	0,69
Neoplasia	126625 ± 99351,8	129771,4 ± 90819,5	0,91
Tabaquismo	122866,67 ± 98541,4	131250 ± 91326,5	0,77
Hepatopatía	109538,4 ± 74154,8	135368,4 ± 98111,7	0,39
Patología neurológica	134666,6 ± 106678,2	126974,3 ± 89278,2	0,80
Disfunción Tiroidea	150222,2 ± 118030,4	125487,8 ± 87925,8	0,47
Diabetes	128833,3 ± 87969,1	128777,7 ± 94136,7	0,99
Infección por VIH	64333,3 ± 26135,5	137377,78 ± 94981,6	< 0,0001 (*)
Consumo de drogas	108800 ± 24045,7	130956,52 ± 97077,5	0,228
Asma	13450 ± 115558	128297,87 ± 91889	0,89
Patología psiquiátrica	129000 ± 33000	128770,8 ± 95252,2	0,99
Insuficiencia renal crónica	274000 ± 80293,21	119708,33 ± 86109,5	0,004 (*)
Enfermedad Reumatológica	62000 ± 60802,9	133340,4 ± 94024,5	0,20
EPOC	110500 ± 19091,8	129530,6 ± 94378,2	0,78

(\*) Diferencias estadísticamente significativas encontradas

Se realizaron comparaciones entre los valores promedio de plaquetas, entre los pacientes con presencia y ausencia de las diferentes comorbilidades.

Se encontró una relación estadísticamente significativa en los valores promedios en los pacientes con y sin VIH ( $< 0,0001$ ) y entre los pacientes con y sin insuficiencia renal crónica (0,004).

Farmacoterapia:

Relación entre la farmacoterapia realizada previa a la internación por los pacientes que presentaron trombocitopenia desde su ingreso:

En la tabla siguiente se muestra relación entre pacientes con trombocitopenia al ingreso y la farmacoterapia recibida previamente a la internación. Puede concluirse que existe una asociación estadísticamente significativa entre el TMS consumido previo al ingreso y la presencia de trombocitopenia al ingreso ( $p=0,033$ ). El resto no demostró relación de significancia estadística.

**TABLA N° 10: RELACIÓN ENTRE PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA AL INGRESO Y LA FARMACOTERAPIA RECIBIDA PREVIAMENTE A LA INTERNACIÓN.**

FÁRMACOS	TROMBOCITOPENIA AL INGRESO				p
	NO (16)		SI (35)		
	%	n	%	n	
AINES PREVIO AL INGRESO	81,3%	13	94,3%	33	0,309
AMS PREVIO INGRESO	31,3%	5	22,9%	8	0,73
TMS PREVIO INGRESO	12,5%	2	<b>42,9%</b>	<b>15</b>	<b>0,033 (*)</b>
QUIMIOTERAPIA PREVIO INGRESO	6,3%	1	14,3%	5	0,651
AAS PREVIO INGRESO	18,8	3	8,6%	3	0,363
QUIOLONAS PREVIO INGRESO	12,5%	2	2,9%	1	0,229
CLINDAMICINA PREVIO INGRESO	12,5%	2	8,6%	3	0,643
LEVETIRAZETAM PREVIO INGRESO	0%	0	2,9%	1	0,999
FENITOINA PREVIO INGRESO	0%	0	2,9%	1	0,999
VALPROATO PREVIO INGRESO	0%	0	2,9%	1	0,999
OTROSINPRECISAR PREVIO INGRESO	75,0%	12	77,1%	27	0,999

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,554	1	<b>,033</b>		

Relación entre pacientes con trombocitopenia desarrollada durante la internación y la farmacoterapia recibida durante su estadía hospitalaria:

En la tabla siguiente se muestra relación entre pacientes que presentaron trombocitopenia durante la internación (no al ingreso) y la farmacoterapia recibida durante su estadía hospitalaria. Puede concluirse que existe una asociación estadísticamente significativa entre la administración de AINES en la internación y la trombocitopenia desarrollada durante la misma ( $p < 0,001$ ). Los otros fármacos no demostraron validez estadística.

**TABLA N° 11: RELACIÓN ENTRE PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA DESARROLLADA DURANTE LA INTERNACIÓN Y LA FARMACOTERAPIA RECIBIDA DURANTE SU ESTADÍA HOSPITALARIA.**

FÁRMACOS	TROMBOCITOPENIA EN LA INTERNACIÓN				p
	No (35)		Si (16)		
	%	n	%	n	
HEPARINA EN INTERNACION	57,1%	20	81,3%	13	0,095
BETALACTAMICOS EN INTERNACION	71,4%	25	68,8%	11	0,999
AINES EN INTERNACION	74,3%	26	<b>18,8%</b>	<b>3</b>	<b>&lt; 0,001 (*)</b>
AAS EN INTERNACION	5,7%	2	6,3%	1	0,999
VANCO EN INTERNACION	20%	7	12,5%	2	0,701
LINEZOLID EN INTERNACION	5,7%	2	6,3%	1	0,999
LEVETIRACETAM EN INTERNACION	2,9%	1	6,3%	1	0,533
HALO PERIDO LEN INTERNACION	17,1%	6	12,5%	2	0,999
QUIMIO EN INTERNACION	14,3%	5	6,3%	1	0,651

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	13,806	1	<b>&lt;,001</b>		

Relación entre la media de plaquetas al ingreso y el consumo de fármacos previo a la internación:

Se observa en la tabla que no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa.

**TABLA N° 12: RELACIÓN ENTRE MEDIA DE PLAQUETAS AL INGRESO Y EL CONSUMO DE FÁRMACOS PREVIO A LA INTERNACIÓN**

FÁRMACOS	VALOR DE PLAQUETAS (PROMEDIO ± DESVÍO)		p
	Si	No	
AINES PREVIO AL INGRESO	121891,3 ± 92553,4	192200 ± 72178,2	0,107
AMS PREVIO INGRESO	161230,7 ± 94739,2	117684,2 ± 90424,5	0,145
TMS PREVIO INGRESO	99764,7 ± 98596,7	143294,1 ± 87315,7	0,114
QUIMIOTERAPIA PREVIO INGRESO	86666,6 ± 105011,7	134400 ± 90630,2	0,239
AAS PREVIO INGRESO	146166,6 ± 117066,5	126466,6 ± 90205,7	0,629
QUIOLONAS PREVIO INGRESO	169000 ± 105697,6	126270,8 ± 92380,9	0,444
CLINDAMICINA PREVIO INGRESO	131000 ± 137162,3	128543,4 ± 88609,9	0,956
LEVETIRAZETAM PREVIO INGRESO	71000 (un solo valor)	129940 ± 93153,6	...
FENITOINA PREVIO INGRESO	71000 (un solo valor)	129940 ± 93153,6	...
VALPROATO PREVIO INGRESO	71000 (un solo valor)	129940 ± 93153,6	...
OTROSSINPRECISAR PREVIO INGRESO	136102,5 ± 90171,4	105000 ± 100343,9	0,314

Relación entre la media del recuento de plaquetas durante la internación y la farmacoterapia administrada durante la estadía hospitalaria:

En la tabla que se muestra a continuación se destaca la asociación estadísticamente significativa entre la media del recuento plaquetario durante la internación y la administración de los siguientes fármacos betalactámicos ( $p=0,037$ ), AINES ( $p=0,047$ ), y finalmente, tratamiento quimioterápico ( $p=0,006$ ). En referencia al grupo de pacientes que recibieron heparina durante la internación, tuvieron una media de plaquetas superior a aquellos que no la recibieron ( $p<0,0001$ ). Con relación a este grupo, se expresa, además, el valor promedio de plaquetas al ingreso que también fue superior en aquellos que recibieron la indicación del fármaco para profilaxis antitrombótica (Tabla N° 13)

**TABLA N° 13: RELACIÓN ENTRE LA MEDIA DE PLAQUETAS DURANTE LA INTERNACIÓN Y LA FARMACOTERAPIA ADMINISTRADA DURANTE ESTADIA HOSPITALARIA**

Consumo de fármacos (si/no)	Valor de Plaquetas (promedio ± desvío)		p
	Si	No	
HEPARINA EN INTERNACION	80424,2 ± 34566,1	37000 ± 35066,3	< 0,0001 <sup>(*)</sup>
BETALACTAMICOS EN INTERNACION	57555,5 ± 41043,1	83200 ± 32926,7	0,037 <sup>(*)</sup>
AINES EN INTERNACION	55379,3 ± 38082,1	77909,1 ± 40322,4	0,047 <sup>(*)</sup>
AAS EN INTERNACION	55000 ± 46032,5	65729,1 ± 40354,1	0,659
VANCO EN INTERNACION	46222,2 ± 43225,5	69142,8 ± 38968,1	0,122
LINEZOLID EN INTERNACION	28000 ± 24269,3	67416,6 ± 40089,2	0,101
LEVETIRACETAM EN INTERNACION	39500 ± 27577,1	66142,8 ± 40562,7	0,364
HALO PERIDO LEN INTERNACION	51000 ± 35709,1	67720,9 ± 40908,9	0,285
QUIMIO EN INTERNACION	23500 ± 29534,7	70644,4 ± 38427,1	0,006 <sup>(*)</sup>

**TABLA N° 14: RELACIÓN ENTRE LAS PLAQUETAS AL INGRESO PARA PACIENTES QUE RECIBIERON HEPARINA**

Consumo de fármacos (si/no)	Valor de Plaquetas al ingreso (promedio ± desvío)		p
	Si	No	
<b>HEPARINA EN INTERNACION</b>	<b>158242,4 ± 92369,8</b>	<b>74777,7 ± 66173,2</b>	<b>0,001<sup>(*)</sup></b>

Variables analíticas:

En base a la evidencia muestral se concluye que no existe una asociación o relación estadísticamente significativa entre valores de VES y los pacientes con diagnóstico de infección ( $p=0,58$ ). Tampoco existe una asociación o relación estadísticamente significativa entre valores de PCR y el diagnóstico de infección ( $p=0,21$ ).

**TABLA N° 15: RELACIÓN ENTRE VES Y DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN**

Valores de VES		Diagnóstico de Infección	
		no	si
< 20	n	7	7
	%	28%	26,9%
20-100	n	17	19
	%	68%	73,1%
> 100	n	1	0
	%	4,0%	0%
Total	n	25	26
	%	100%	100%

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,092 <sup>a</sup>	2	<b>,579</b>



**TABLA N° 16: RELACIÓN ENTRE PCR Y DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN**

Valores de PCR		Diagnóstico de Infección	
		no	si
< 1,5	n	4	8
	%	16%	30,8%
>1,5	n	21	18
	%	84%	69,2%
Total	n	25	26
	%	100%	100%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,545 <sup>a</sup>	1	,214		

Evolución de los pacientes:

En base a la evidencia muestral se concluye que no existe una asociación o relación estadísticamente significativa entre la evolución del paciente y la trombocitopenia ( $p=0,99$ ).

**TABLA N° 17: ASOCIACIÓN ENTRE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES Y TROMBOCITOPENIA**

Evolución		Trombocitopenia	
		< 20.000	≥ 20.000
Alta hospitalaria	n	6	39
	%	100%	86,7%
Óbito	n	0	6
	%	0%	13,3%
Total	n	6	45
	%	100%	100%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Prueba exacta de Fisher				,99	,452

Relación entre los días de internación y la trombocitopenia:

De los pacientes que presentaron trombocitopenia <20.000 (6) se observa que el tiempo promedio de días de internación fue de  $29,5 \pm 27,8$ . Y en los pacientes que presentaron trombocitopenia con valores  $\geq 20.000$  (45) se observó que el tiempo promedio de días de internación fue un poco menos, de  $15,4 \pm 13,2$ . En base a la evidencia muestral se concluye que sí existe una relación estadísticamente significativa en los tiempos promedio de días de internación y los valores de trombocitopenia ( $p=0,041$ ).

**TABLA N° 18: ASOCIACIÓN ENTRE LOS DÍAS DE INTERNACIÓN Y TROMBOCITOPENIA**

Trombocitopenia/ Días de internación	n	Mínimo	Máximo	Promedio	Desvío estándar
< 20.000	6	8	82	29,5	27,8
$\geq 20.000$	45	2	64	15,4	13,2

ANOVA					
Días de internación					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	1051,748	1	1051,748	4,405	<b>,041</b>
Dentro de grupos	11459,932	48	238,749		
Total	12511,680	49			

## DISCUSIÓN:

En cuanto al análisis epidemiológico, la incidencia de trombocitopenia en nuestra población de pacientes internados fue de 7,6%. De ellos, dos tercios presentó trombocitopenia aislada, y el tercio restante de los pacientes presentó alteración de otro linaje hematológico. Si nos remitimos a la literatura, podemos encontrar que la trombocitopenia es el hallazgo más frecuente detrás de la anemia respecto a las alteraciones del hemograma, con series reportadas muy variables que van desde un 0,9% en sujetos con enfermedad aguda a un 25-41% pacientes en cuidados intensivos o postquirúrgicos, por lo cual este valor no dista de lo reportado por diferentes autores<sup>19,20,21</sup>.

Se observó, además, respecto al sexo, una tendencia no significativa al predominio de trombocitopenia en los hombres. No pudimos encontrar en la literatura una preponderancia de este hallazgo de laboratorio en uno u otro sexo en forma general, sino que la epidemiología descrita va de la mano del diagnóstico de la causa subyacente y responsable del cuadro, y esto, incluso, sólo para ciertas patologías, como sucede mayoritariamente en aquellas de etiología autoinmune.

Lo mismo sucede en cuanto al análisis etario, que, en nuestro caso, tuvo preeminencia en el grupo de entre 41 y 65 años, demostrándose asociación estadísticamente significativa entre ambas variables ( $p=0,03$ ). En este sentido, cabe destacar quizás que, éste hecho, pueda explicarse en relación con la media poblacional que se atiende en nuestro efector. Tal es así que, si pudiéramos como ejemplo otro escenario, donde se efectuaran atenciones de pacientes añosos, como podría ser en el caso de aquellos relacionados a la atención de la cápita del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP), probablemente encontraríamos una media de edad poblacional mayor. Además, en base a la evidencia muestral por medio del análisis de ANOVA, se concluye que existe una relación estadísticamente significativa entre los diferentes grupos de edades y el valor medio de plaquetas ( $p=0,004$ ).

En cuanto a la procedencia de los pacientes, la mayoría fueron ingresados desde el sector ambulatorio, y sólo cinco habían estado internados en unidades de cuidados críticos previo a su ingreso a sala general. Sin embargo, es para destacar que un 17,6% ( $n=9$ ) de los pacientes habían sido derivados desde otro nosocomio, teniendo en cuenta que nuestro efector es un hospital de tercer nivel de complejidad y se reconoce como centro derivador de enfermedades oncohematológicas. No obstante, de estos nueve pacientes, sólo uno presentó diagnóstico de patología oncohematológica; siete de ellos presentaron diagnóstico de infección y sólo uno tenía trombocitopenia con relación a síndrome ascítico edematoso por etilismo. No se observó ninguna asociación de valor estadístico entre la procedencia y los diagnósticos de los pacientes.

Las comorbilidades más frecuentes que se presentaron fueron la hipertensión arterial y el etilismo, aunque no hubo asociaciones de valor estadísticamente significativo. Se realizaron comparaciones entre los valores promedio de plaquetas, entre los pacientes con presencia y ausencia de las diferentes comorbilidades, y sólo se encontró una relación estadísticamente significativa en los valores promedios en los pacientes con y sin VIH ( $< 0,0001$ ) y entre los pacientes con y sin insuficiencia renal crónica (0,004). La hipertensión es una de las comorbilidades más prevalentes en la población general; en Argentina la prevalencia de esta es alrededor de 36% en adultos, aumentado en la población geronte<sup>22</sup>. En concordancia a nuestro trabajo, fue la más prevalente con un porcentaje un poco mayor del 45%. No creemos que pueda tener alguna relación causal en el desarrollo de trombocitopenia o con las causas que la generan, siendo ello sólo un reflejo de la comorbilidad dentro de la población general. Algo muy similar sucede con el abuso de alcohol. Numerosos estudios (ECA, NESARC, NCS) han comprobado que

el alcoholismo es la comorbilidad más prevalente en la comunidad, y que incluso algunos reportes demuestran que duplica al abuso de otras drogas, aunque esto puede estar cambiando en el curso de los tiempos corrientes, con la incorporación de las nuevas drogas de diseño.<sup>23\_24\_25</sup> La trombocitopenia es una complicación frecuente en los pacientes alcohólicos; uno de cada cuatro pacientes hospitalizados por alcoholismo presenta algún grado de trombocitopenia<sup>26</sup>. El grado de trombocitopenia usualmente es moderado y en pocos casos hay manifestaciones hemorrágicas que pongan en peligro la vida, pero algunos pacientes pueden tener recuentos de plaquetas tan bajos como de 10.000/microL<sup>27</sup>. La trombocitopenia por alcohol se puede presentar en ausencia de enfermedad hepática o deficiencia nutricional y se agrava cuando están presentes estas circunstancias<sup>28\_29\_30\_31</sup>.

Analizando los motivos de consulta de los pacientes, pudimos observar que no hubo una asociación de valor estadístico con la trombocitopenia. Los más frecuentes fueron el dolor abdominal, la fiebre y el sangrado. Al realizar el cruce entre motivos de ingreso y los diagnósticos más frecuentes, no hubo relación estadísticamente significativa con ninguno de ellos.

En relación con la farmacoterapia que recibieron los pacientes del estudio, más de la mitad recibían AINES previamente al ingreso. Durante la internación, los AINES, betalactámicos y heparina fueron los prescritos con mayor frecuencia.

Si bien el alcance metodológico del estudio no permite aseverar causalidad de los fármacos sobre la plaquetopenia hallamos una asociación entre la presencia de la misma al ingreso de los pacientes y el uso previo de TMS. De igual forma el desarrollo de la misma durante la internación se asoció a la prescripción de betalactámicos, quimioterapia y AINES.

Con respecto a la heparina se encontró una asociación entre el grupo que la recibió durante la internación con mayores valores de recuento plaquetario tanto al ingreso como durante la internación en comparación con el grupo que no la recibió, esto seguramente se asoció a los criterios de elegibilidad de los paciente para la indicación de la profilaxis.

Si nos remitimos a la literatura, la incidencia de la trombocitopenia inducida por drogas es baja, no mayor al 1%, y varía mucho según los reportes, aunque, según un estudio llevado a cabo por Van den Bemt PM y colaboradores<sup>9</sup>, se estima en 10 casos por millón de habitantes por año. En base a los hallazgos de nuestro estudio tanto, el TMS<sup>32\_33\_34\_35\_36\_37</sup> como los AINES<sup>38\_39\_40\_41\_42\_43</sup> son fármacos ampliamente reportados a nivel mundial por sus efectos adversos hematológicos. Con los betalactámicos sucede algo similar<sup>44\_45\_46\_47\_48\_49\_50\_51</sup>, aunque parece haber mayoría de reportes con relación al uso piperacilina-tazobactam<sup>52\_53\_54\_55\_56\_57\_58\_59</sup>. Y si de fármacos relacionados a trombocitopenia nos referimos, la heparina se presenta como el mayor exponente. Su incidencia no es relativamente mayor al del resto de los fármacos, como se demuestra en el estudio de Hursting MJ y colaboradores<sup>60</sup>. Su fisiopatología se encuentra bien dilucidada, y se produce como consecuencia de la formación anticuerpos que reaccionan contra los complejos formados por la heparina y el factor 4 plaquetario<sup>61</sup>, lo que, a diferencia de otros fármacos, proporciona una posibilidad diagnóstica más certera. Sin embargo, a la hora de analizar la probabilidad de los fármacos como agentes etiológicos de la trombocitopenia, no existe un método estandarizado a nivel internacional que permita identificar esta asociación. Reese y colaboradores, en una publicación recientemente actualizada sobre el tema en la revista "Blood"<sup>62</sup>, describen la posibilidad de hacer diagnóstico mediante tres diferentes métodos. No obstante, los propios autores refieren que los datos obtenidos por medio de estas tres prácticas resultan insuficientes para clasificar con claridad las drogas de acuerdo con su potencial riesgo de causar trombocitopenia.

De los diagnósticos al alta efectuados en los pacientes con trombocitopenia se destacan, en primer lugar, las infecciones genitourinarias (n=9), seguidas por las infecciones respiratorias

(n=8), y en tercer lugar las enfermedades oncohematológicas (n=7). Si analizamos en forma global, sin discriminar el sitio de afectación, las infecciones superan la mitad de los diagnósticos en los pacientes internados con trombocitopenia (51%). En un trabajo actualizado publicado en 2017 por Fountain EM et al, la incidencia de infecciones en los pacientes admitidos en un hospital en una sala de internación general con trombocitopenia fue muy similar, con un 56%<sup>63</sup>. Si bien la trombocitopenia presenta un espectro de causas sumamente extenso, descartando las causas hereditarias, creemos sumamente conveniente tener en cuenta que la presencia de esta alteración hematológica puede formar parte, en gran medida, de la expresión de un paciente con sepsis, siendo prueba ello de la magnitud de la gravedad de la infección, pudiendo plantear integrar este parámetro como criterio diagnóstico y pronóstico junto al resto de los parámetros ya conocidos.

Siguiendo dentro de esta línea de pensamiento, se decidió probar si existía alguna relación entre los valores de reactantes de fase aguda (VES y PCR) de los pacientes con trombocitopenia, y aquellos que finalmente recibieron el diagnóstico final de infección en el contexto de una sepsis, hipotetizando la posibilidad de predicción de asociación de estas variables con el diagnóstico presuntivo de infección.

La PCR es un marcador bioquímico de inflamación reconocido y se ha demostrado que está involucrada en diferentes funciones inmunológicas. La utilidad de las mediciones de la PCR en el diagnóstico de infección ha sido estudiada en distintos escenarios clínicos y los resultados, si bien siguen siendo motivo de discusión, hay evidencias que apoyan su utilidad en diferentes contextos, particularmente en las infecciones.<sup>64</sup> Por su parte, la VES, es una prueba de laboratorio que se ha utilizado durante más de 100 años frente a numerosas situaciones clínicas. Por ser altamente inespecífica, en relación con los escenarios infecciosos, ha ido perdiendo vigencia frente a la aparición de otros reactantes de fase aguda, como lo es la anteriormente mencionada PCR o la Procalcitonina. Se acepta, a pesar de no haber pruebas que lo soporten en la literatura médica mundial en todos los casos, que las infecciones bacterianas característicamente elevan la VES<sup>65</sup>. Sin embargo, las situaciones en donde se ha sugerido el uso de la eritrosedimentación sustentadas en la literatura médica mundial son las que se mencionan a continuación: la tuberculosis, que fue la primera indicación para solicitar al laboratorio clínico la VES<sup>66</sup>, indicación que fue ratificada por varias publicaciones de la época.<sup>67\_68\_69\_70\_71\_72</sup> Las infecciones pulmonares de origen bacteriano diferentes a la tuberculosis,<sup>73\_74</sup> la enfermedad pélvica inflamatoria<sup>75\_76</sup>, e infecciones menos frecuentes como la fiebre tifoidea<sup>77</sup>, la brucelosis<sup>78</sup> y la tularemia<sup>79</sup>, abscesos epidurales<sup>80</sup> y periodontales<sup>81</sup>, la artritis séptica<sup>82</sup> y la endocarditis<sup>83</sup>.

En base a la evidencia muestral de nuestro estudio se concluyó que ninguna de las variables analizadas presentó una asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico de infección en los pacientes con trombocitopenia ( $p=0,58$  para VES, y  $p=0,21$  para PCR). Así pues, la eritrosedimentación, como prueba de utilidad clínica que debería continuar recomendándose y utilizándose en las enfermedades infecciosas, de acuerdo con los artículos que la soportan en la literatura médica mundial, no aporta más información y no parece tener una buena relación costo-eficiencia, como si la tienen los reactantes de fase aguda, en particular la proteína C reactiva<sup>84</sup>.

Fue analizada también la relación entre los pacientes con trombocitopenia y la coagulopatía presentada por alteración de los tiempos de coagulación, tanto en TP como en el KPTT. El 80% de los pacientes presentó el TP prolongado, y el 68% el KPTT fuera de rango de normalidad. Si bien no hubo una relación estadísticamente significativa con la mortalidad en estos pacientes, aún cuando se analizó el subgrupo con trombocitopenia severa (ver más adelante), creemos que es un factor clínico de alto valor a tener en cuenta en estos pacientes y que obligan a tomar mayor control en el contexto de posibles complicaciones hemorrágicas, ya

sea espontáneas, como devenidas del accionar médico, como lo es por ejemplo, a la hora de efectuar intervenciones de cateterización central u otros procedimientos invasivos.

Otro de los puntos analizados fue la presencia de trombocitopenia severa, catalogada con valores menores a 20.000 plaquetas/microL, la cual se presentó en 6 (11,8%) de los pacientes incluidos en el estudio. Al cruzarla con las diferentes variables analizadas, no se obtuvo ningún valor de significancia estadística. Sólo podemos concluir que, de este subgrupo de pacientes, sólo dos presentaron como motivo de consulta inicial el sangrado, que dos pacientes presentaron diagnóstico de infección, dos diagnósticos de enfermedad oncohematológica, uno de síndrome ascítico edematoso por etilismo, y uno de patología reumatológica. A pesar de la posibilidad de mayor mortalidad por el valor de severidad de las plaquetas, todos fueron dados de alta. Lo único a resaltar con relevancia estadística es que, que sí se obtuvo una relación estadísticamente significativa entre los tiempos promedio de días de internación y los valores de trombocitopenia ( $p=0,041$ ), ya que en los pacientes con valores menores a 20.000 plaquetas/microL el tiempo promedio de días de internación fue de  $29,5 \pm 27,8$ , mientras que en los pacientes que presentaron trombocitopenia con valores  $\geq 20.000$  se observó que el tiempo promedio de días de internación fue un poco menos, de  $15,4 \pm 13,2$ . De forma general, los pacientes estuvieron internados entre 2 y 82 días, con un tiempo medio de internación de  $17,08 \pm 15,97$  días.

Finalmente, en cuanto a la evolución de los pacientes que era otro de los endpoints del trabajo, se pudo observar que, sólo 6 pacientes obitaron, esto es un 11,7% del total, y ninguno de ellos había presentado valores de trombocitopenia severa. En cuanto a la comparación con los registros de la literatura médica, las series publicadas son muy dispares, no pudiendo establecer una correlación concreta con este hecho<sup>85\_86\_87\_88\_89</sup>.

El resto de las variables analizadas no presentaron asociación estadísticamente significativa con la presencia de trombocitopenia.

Queremos concluir la discusión haciendo hincapié en lo que argumenta el Dr. Campuzano: la trombocitopenia es un importante marcador de una amplia gama de enfermedades agudas o crónicas, adquiridas o hereditarias. Constituye la segunda alteración del hemograma más frecuente en la práctica médica<sup>86</sup> más atrás<sup>86</sup> y suele ser relativamente sencillo de diagnosticar, más aún teniendo en cuenta la incorporación actual de los nuevos contadores electrónicos de células que incluyen “de rutina” en el hemograma, el recuento de plaquetas. Sin embargo, más importante que hallarla es saber por qué se presenta. De manera muy similar a lo que sucede con la anemia, en la mayoría de los casos constituye más bien un signo que se expresa en el laboratorio más que un diagnóstico per sé. Por ello, no debemos olvidar nunca el análisis exhaustivo del paciente, involucrando una historia clínica detallada, y por sobre todas las cosas, hacer primar el pensamiento crítico del razonamiento médico sobre la condición patológica del paciente en cuestión.

**LIMITACIONES:**

- El tiempo de realización del estudio fue menor a un año, lo que podría extenderse para absorber una casuística que permita objetivar la realidad y contrastarla de manera más verosímil con los reportes de la literatura, teniendo en cuenta la presencia de patologías que comparten un predominio estacional, como por ejemplo las infecciones endémicas.
- El estudio comprendió un solo hospital, pudiendo plantear la posibilidad de un análisis multicéntrico a futuro.
- Tampoco se planteó descartar la posibilidad de infección por *Helicobacter pilory*, agente causal de trombocitopenia y de alta prevalencia en nuestro medio.
- Casi  $\frac{3}{4}$  de los pacientes había recibido alguna medicación que no pudo detallar, lo que limita el análisis etiológico de la trombocitopenia.
- No se realizó seguimiento evolutivo posterior al alta.

**CONCLUSIONES:**

- La presencia de trombocitopenia presentó una prevalencia similar a la descrita en la literatura.
- Los motivos de ingreso más frecuentes fueron dolor abdominal en primer lugar, seguido de fiebre y sangrado.
- Las comorbilidades halladas con mayor frecuencia fueron hipertensión arterial y etilismo.
- Se observó una relación estadísticamente significativa entre el valor medio de plaquetas y los diferentes grupos de edades, como así también con aquellos pacientes que presentaban VIH e insuficiencia renal crónica.
- Se observó una asociación estadísticamente significativa entre consumo de TMS previo en los pacientes con trombocitopenia al ingreso y entre la administración de AINES durante la internación y la trombocitopenia desarrollada en el transcurso de la misma.
- Resultó difícil establecer un diagnóstico de certeza para trombocitopenia inducida por fármacos.
- En relación con el tiempo de internación, se detectó que fue mayor para el grupo con trombocitopenia severa, con una relación de significancia estadística.
- Los diagnósticos al alta más frecuentes fueron las infecciones (genitourinarias y respiratorias) y las enfermedades oncohematológicas.
- La mortalidad reportada fue baja.

**ANEXOS:****A- CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Expreso mi consentimiento para el uso de los datos de mi historia clínica con fines de investigación, preservando el anonimato de mi identidad. Dejo constancia que he recibido toda la información necesaria de lo que implicará y que tuve la oportunidad de formular todas las preguntas necesarias para mi entendimiento, las cuales fueron respondidas con claridad, donde además se me explicó que los estudios a realizar no implican ningún tipo de intervención, salvo la toma de datos para fines médicos.

Dejo constancia que mi participación es voluntaria y que puedo dejar de participar en el momento que yo lo decida.

APELLIDO Y NOMBRES DEL PARTICIPANTE: .....

LC/ LE / DNI: .....

FIRMA DEL PARTICIPANTE:.....



**B- CARTA A COMITÉ DE BIOÉTICA Y DOCENCIA:**

*Comité de Bio-Ética/Docencia - Hospital Provincial de Rosario (06 de Octubre de 2015)*

Me dirijo a ustedes con la finalidad de comunicarles mi deseo de realizar un proyecto de investigación observacional prospectivo en el período comprendido entre Mayo de 2017 y Agosto de 2017 a realizarse en la sala general de internación adultos.

Surge esta inquietud ante la necesidad de realizar dicho proyecto como parte del trabajo final de la carrera de posgrado de la especialidad de Clínica Médica

Adjunto el proyecto completo titulado "Trombocitopenia en pacientes internados en un hospital de tercer nivel: análisis etiológico y de mortalidad", donde especifico el tema, los objetivos, material y métodos, variables a analizar y el consentimiento informado.

Solicito su autorización para realizar el mismo.

Agradezco su atención y espero su pronta respuesta.

## BIBLIOGRAFIA:

- 
- <sup>1</sup> Buckley MF, James JW, Brown DE, et al. *A novel approach to the assessment of variations in the human platelet count*. Thromb Haemost 2000; 83:480.
- <sup>2</sup> Bizzozero J. Ueber einen neuen Formbestandtheil des Blutes und dessen. *Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung*. Archiv Pathol Anat. 1985;90:261-332.
- <sup>3</sup> Mason KD, Carpinelli MR, Fletcher JI, et al. *Programmed anuclear cell death delimits platelet life span*. Cell 2007; 128:1173.
- <sup>4</sup> Bermejo E. *Fisiología de la hemostasia normal*. Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex". Academia Nacional de Medicina de Bs As, Dpto. de Hemostasia y Trombosis. Artículo de Revisión. Sociedad Argentina de Hematología, Agosto 2017. 10-18.
- <sup>5</sup> Lacey JV, Penner JA. *Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in the adult*. Semin Thromb Hemost 1977; 3:160.
- <sup>6</sup> Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. *Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production*. Br J Haematol 2009; 146:585.
- <sup>7</sup> Aster RH, Bougie DW. *Drug-induced immune thrombocytopenia*. N Engl J Med. 2007;357:580-7.
- <sup>8</sup> Reese JA, Li X, Hauben M, et al. *Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods*. Blood 2010; 116:2127.
- <sup>9</sup> Ten Berg MJ, Huisman A, Souverein PC, Schobben AF, Egberts AC, van Solinge WW, van den Bemt PM. *Drug-induced thrombocytopenia: a population study*. Drug Saf. 2006;29(8):713-21.
- <sup>10</sup> Park M, Kim M, Park J, Cho J. *Life-Threatening Thrombocytopenia Following Intravenous Contrast Media Infusion*. Yonsei Med J. 2018 Jan;59(1):158-161.
- <sup>11</sup> Royer DJ, George JN, Terrell DR. *Thrombocytopenia as an adverse effect of complementary and alternative medicines, herbal remedies, nutritional supplements, foods, and beverages*. Eur J Haematol 2010; 84:421.
- <sup>12</sup> Barsam SJ, Psaila B, Forestier M, et al. *Platelet production and platelet destruction: assessing mechanisms of treatment effect in immune thrombocytopenia*. Blood 2011; 117:5723.
- <sup>13</sup> Aster RH. *Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia*. J Clin Invest 1966; 45:645.
- <sup>14</sup> Solanki DL, Blackburn BC. *Spurious leukocytosis and thrombocytopenia. A dual phenomenon caused by clumping of platelets in vitro*. JAMA 1983; 250:2514.
- <sup>15</sup> Savage RA. *Pseudoleukocytosis due to EDTA-induced platelet clumping*. Am J Clin Pathol 1984; 81:317.

- <sup>16</sup> Fiorin F, Steffan A, Pradella P, et al. *IgG platelet antibodies in EDTA-dependent pseudothrombocytopenia bind to platelet membrane glycoprotein IIb*. Am J Clin Pathol 1998; 110:178.
- <sup>17</sup> Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al. *Thrombocytopenia and prognosis in intensive care*. Crit Care Med 2000; 28:1871.
- <sup>18</sup> Lacy, JV, Penner, JA, *Semin Thromb Haemost*. 1977; 3:160.
- <sup>19</sup> Teo CP, Kueh YK. *Incidence of thrombocytopenia in an acute care hospital*. Ann Acad Med Singapore 1989; 18: 379-381.
- <sup>20</sup> Crowther MA, Cook DJ, Meade MO, Griffith LE, Guyatt GH, Arnold DM, et al. *Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors*. J Crit Care 2005; 20: 348-353
- <sup>21</sup> Hanes SD, Quarles DA, Boucher BA. *Incidence and risk factors of thrombocytopenia in critically ill trauma patients*. Ann Pharmacother 1997;31:285–289.
- <sup>22</sup> Roberto A. Ingaramo. *Guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial para el diagnóstico, estudio, tratamiento y seguimiento de la hipertensión arterial*. 2016.
- <sup>23</sup> Grant, B.F., Chu, A., Sigman, R., Amsbary, M., Kali, J., Sugawara, Y., Jiao, R., Ren, W., Goldstein, R. *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III (NESARC- III)*. 2004.
- <sup>24</sup> Ann Arbor, MI: Inter-university Consortium for Political and Social Research. United States Department of Health and Human Services. National Institute of Mental Health. *Epidemiologic Catchment Area (ECA) Survey of Mental Disorders, Wave I (Household)*, 1980-1985: [1994-06-03].
- <sup>25</sup> Ronald C. Kessler, PhD, Wai Tat Chiu, AM, Olga Demler, MA, MS, and Ellen E. Walters, M.S. *Prevalence, Severity, and Comorbidity of Twelve-month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)*. Arch Gen Psychiatry. 2005 Jun; 62(6): 617–627.
- <sup>26</sup> Cowan DH. *Effect of alcoholism on hemostasis*. Semin Hematol 1980; 17: 137-147.
- <sup>27</sup> Post RM, Desforges JF. *Thrombocytopenia and alcoholism*. Ann Intern Med 1968; 68: 1230-1236.
- <sup>28</sup> Ryback R, Desforges J. *Alcoholic thrombocytopenia in three inpatient drinking alcoholics*. Arch Intern Med 1970; 125: 475-477.
- <sup>29</sup> Lindenbaum J, Lieber CS. *Hematologic effects of alcohol in man in the absence of nutritional deficiency*. N Engl J Med 1969; 281: 333-338.
- <sup>30</sup> Cowan DH, Hines JD. *Thrombocytopenia of severe alcoholism*. Ann Intern Med 1971; 74: 37-43.
- <sup>31</sup> Lindenbaum J, Hargrove RL. *Thrombocytopenia in alcoholics*. Ann Intern Med 1968; 68: 526-532.

- <sup>32</sup> Papaioannides D1, Bouropoulos C, Korantzopoulos P. *Co-trimoxazole induced acute thrombocytopenic purpura*. *Emerg Med J*. 2003 May;20(3):E3
- <sup>33</sup> Yamreudeewong W, Fosnocht BJ, Weixelman JM. *Severe thrombocytopenia possibly associated with TMP/SMX therapy*. *Ann Pharmacother*. 2002 Jan;36(1):78-82.
- <sup>34</sup> Martin MG, Whitlatch NL, Shah B, Arepally GM. *Thrombotic thrombocytopenic purpura induced by trimethoprim-sulfamethoxazole in a Jehovah's Witness*. *Am J Hematol*. 2007 Jul;82(7):679-81.
- <sup>36</sup> Hayashi M, Strouse JJ, Veltri MA, Curtis BR, Takemoto CM. *Immune thrombocytopenia due to Trimethoprim-Sulfamethoxazole; under-recognized adverse drug reaction in children?* *Pediatr Blood Cancer*. 2015 May;62(5):922-3.
- <sup>37</sup> Caluwé R, Van Laecke S, Emonds MP, Peeters P, Vanholder R. *Immediate posttransplantation cotrimoxazole-induced immune thrombocytopenia*. *Am J Transplant*. 2010 Apr;10(4):943-6.
- <sup>38</sup> Benmoussa J, Chevenon M, Nandi M, Forlenza TJ, Nfonoyim J. *Ibuprofen-induced thrombotic thrombocytopenic purpura*. *Am J Emerg Med*. 2016 May;34(5):942.e5-7.
- <sup>39</sup> Ranieri MM, Bradley EF, Simon AB. *Meloxicam-induced thrombocytopenia*. *Pharmacotherapy*. 2014 Feb;34(2):e14-7.
- <sup>40</sup> Luba M, Gusarski I. *Thrombocytopenia as a complication of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment*. *Przegl Lek*. 2005;62(12):1556-7.
- <sup>41</sup> Abraham SM. *Drug induced thrombocytopenia: a case report*. *J Indian Med Assoc*. 2011 May;109(5):347.
- <sup>42</sup> Moulis G, Sommet A, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL; French Association Of Regional Pharmacovigilance Centers. *Drug-induced immune thrombocytopenia: a descriptive survey in the French Pharmacovigilance database*. *Platelets*. 2012;23(6):490-4.
- <sup>43</sup> Hiran S, Mazumdar D, Sarma PS. *Acute thrombocytopenic purpura due to meloxicam*. *J Assoc Physicians India*. 2003 May;51:531-2.
- <sup>44</sup> Domingo-Chiva E, Díaz-Rangel M, Monsalve-Naharro JÁ, Cuesta-Montero P, Catalá-Ripoll JV, García-Martínez EM. *Ceftazidime-induced thrombocytopenia*. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2017 Dec;64(10):590-593.
- <sup>45</sup> Walker AS, Causey MW, Sebesta JA. *Cefazolin-induced neutropenia and thrombocytopenia following trauma: A case report*. *Mil Med*. 2012;177:352-4.
- <sup>46</sup> Lim PP, Chong CP, Aziz NA. *Cefepime-associated thrombocytopenia in a critically ill patient*. *Int J Clin Pharm*. 2011;33: 902---4.
- <sup>47</sup> Herráez-Albendea MDM, Arteta-Jiménez M. *Severe trombopenia induced by imipenem: a low frequent association*. *Farm Hosp*. 2017 Sep 1;41(5):644-645.

- <sup>48</sup> Patel R, Amber KT. *Thrombotic thrombocytopenic purpura in a postoperative patient taking cephalixin responding to plasmapheresis: A case report and review of cephalosporin-induced TTP*. J Clin Apher. 2016 Oct;31(5):473-5.
- <sup>49</sup> Huang R, Cai GQ, Zhang JH, Liu FX, Ma JQ, Liu H, Nie XM, Gui R. *Meropenem-induced immune thrombocytopenia and the diagnostic process of laboratory testing*. Transfusion. 2017 Nov;57(11):2715-2719
- <sup>50</sup> Alegre Herrera S., Quirós Valera M, Rodríguez Fernández A. *Imipenem/cilastatin-induced acute thrombocytopenia*. Med Clin. 2001;117:197-8.
- <sup>51</sup> Jacquot C1, Moayeri M, Kim B, Shugarts S, Lynch KL, Leavitt AD. *Prolonged ceftriaxone-induced immune thrombocytopenia due to impaired drug clearance: a case report*. Transfusion. 2013 Nov;53(11):2715-21.
- <sup>52</sup> Van den Hurk K, Veenstra J, Hendriks HA. *Thrombocytopenia*. Ned Tijdschr Geneesk. 2016;160:D417.
- <sup>53</sup> Boyce K, Brar H, Stabler SN. *Piperacillin/tazobactam-induced immune-mediated thrombocytopenia in the intensive care unit*. J Clin Pharm Ther. 2016 Dec;41(6):730-732.
- <sup>54</sup> Nguyen VD, Tourigny JF, Roy R, Brouillette D. *Rapid-Onset Thrombocytopenia Following Piperacillin-Tazobactam Reexposure*. Pharmacotherapy. 2015 Dec;35(12):e326-30.
- <sup>55</sup> Chen H, Fan Z, Guo F et al. *Tazobactam and piperacillin-induced thrombocytopenia: a case report*. Exp Ther Med, 2016;11:1223–1226.
- <sup>56</sup> Perez-Vazquez A, Pastor JM, Riancho JA. *Immune thrombocytopenia caused by piperacillin/tazobactam*. Clin Infect Dis, 1998;27:650–651.
- <sup>57</sup> Patel S, Levin-Epstein R, Kobashigawa J. *Piperacillin-induced Thrombocytopenia in a Dual Heart and Kidney Transplant Patient: A Case Report*. Transplant Proc. 2017 Sep;49(7):1672-1674.
- <sup>58</sup> Anand A, Chauhan HK. *Piperacillin and vancomycin induced severe thrombocytopenia in a hospitalized patient*. Platelets, 2011;22:294–301.
- <sup>59</sup> Bose S, Wurm E, Popovich MJ, Silver BJ. *Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia in the intensive care unit*. J Clin Anesth. 2015 Nov;27(7):602-5.
- <sup>60</sup> Hursting MJ, Pai P, McCracken JE, et al. *Platelet Factor 4/Heparin Antibodies in Blood Bank Donors*. Am J Clin Pathol 2010;134:774-80.
- <sup>61</sup> Arepally GM. *Heparin-induced thrombocytopenia*. Blood. 2017 May 25;129(21):2864-2872.
- <sup>62</sup> Jessica A. Reese et al. *Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods*. Blood Journal. 2010 September. 116: 2127-2133 12.
- <sup>63</sup> Fountain EM, Arepally GM. *Etiology and complications of thrombocytopenia in hospitalized medical patients*. J Thromb Thrombolysis. 2017 May;43(4):429-436.

- <sup>64</sup> Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. *C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients*. Clin Microbiol Infect. 2005 Feb;11(2):101-8.
- <sup>65</sup> Germán Campuzano Maya. *Eritrosedimentación: réquiem para una prueba*. La clínica y el laboratorio, número 78. Editora Médica Colombiana S.A., 2010.
- <sup>66</sup> Biernacki E. *Weitere beobachtungen ubre die spontane blutsedimentirung*. Zeitschrift fur Physiologische Chemie 1897: 368-398.
- <sup>67</sup> Westergren A. *Studies of the suspension stability of the blood in pulmonary tuberculosis*. Acta Med Scand 1921; 54: 282.
- <sup>68</sup> Benson L, Goddard J. *Comparison of plasma viscosity and erythrocyte sedimentation rates in pulmonary tuberculosis*. Am Rev Tuberc 1954; 69: 595-598.
- <sup>69</sup> Matsuoka M. *Studies on immunity in tuberculosis; the relation of plasmaglobulin and red cell sedimentation rate to bacteriostasis of tubercle bacilli*. Kekkaku 1954; 29: 42-46.
- <sup>70</sup> Houston J, Lawrence JS. *The blood sedimentation rate and fractional plasma viscosity in pulmonary tuberculosis*. Br J Tuberc Dis Chest 1955; 49: 119-128.
- <sup>71</sup> Bhatia AL, Ghai SN, Dudani AT. *Relationship between serum glycoprotein (hexose) and blood sedimentation rate in pulmonary tuberculosis patients*. Indian J Med Res 1957; 45: 299-303.
- <sup>72</sup> Akintunde EO, Shokunbi WA, Adekunle CO. *Leucocyte count, platelet count and erythrocyte sedimentation rate in pulmonary tuberculosis*. Afr J Med Med Sci 1995; 24: 131-134.
- <sup>73</sup> Holmberg H, Bodin L, Jonsson I, Krook A. *Rapid aetiological diagnosis of pneumonia based on routine laboratory features*. Scand J Infect Dis 1990; 22: 537-545.
- <sup>74</sup> Triga MG, Syrogiannopoulos GA, Thoma KD, Fezoulidis IB, Pastromas VG, Beratis NG. *Correlation of leucocyte count and erythrocyte sedimentation rate with the day of illness in presumed bacterial pneumonia of childhood*. J Infect 1998; 36: 63-66.
- <sup>75</sup> Charles D. *Value of the erythrocyte sedimentation rate in gynecologic infections*. Clin Obstet Gynecol 1976; 19: 171-193.
- <sup>76</sup> Miettinen AK, Heinonen PK, Laippala P, Paavonen J. *Test performance of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessing the severity of acute pelvic inflammatory disease*. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 1143- 1149.
- <sup>77</sup> Truswell AS. *The erythrocyte sedimentation rate in typhoid*. S Afr Med J 1958; 32: 381-383.
- <sup>78</sup> Agnew S, Spink WW. *The erythrocyte sedimentation rate in brucellosis*. Am J Med Sci 1949; 217: 211-214.
- <sup>79</sup> Syrjala H. *Peripheral blood leukocyte counts, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in tularemia caused by the type B strain of Francisella tularensis*. Infection 1986; 14: 51-54.
- <sup>80</sup> Mehta SH, Shih R. *Cervical epidural abscess associated with massively elevated erythrocyte sedimentation rate*. J Emerg Med 2004; 26: 107-109.

- 
- <sup>81</sup> Sevinc A, Bayindir Y, But A. *The knocked-out erythrocyte sedimentation rate: periodontal abscess*. Clin Lab 2008; 54: 15-18.
- <sup>82</sup> Peltola H, Vahvanen V, Aalto K. *Fever, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate in monitoring recovery from septic arthritis: a preliminary study*. J Pediatr Orthop 1984; 4: 170-174.
- <sup>83</sup> Hellgren U, Julander I. *Are white blood cell count, platelet count, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein useful in the diagnosis of septicaemia and endocarditis?* Scand J Infect Dis 1986; 18: 487-488.
- <sup>84</sup> Okamura JM, Miyagi JM, Terada K, Hokama Y. *Potential clinical applications of C-reactive protein*. J Clin Lab Anal 1990; 4: 231-235.
- <sup>85</sup> Brotfain E, Schwartz A, Boniel A, Koyfman L, Boyko M, Kutz R, Klein M. *Clinical outcome of critically ill patients with thrombocytopenia and hypophosphatemia in the early stage of sepsis*. Anaesthesiol Intensive Ther. 2016;48(5):294-299.
- <sup>86</sup> Germán Campuzano Maya. *Trombocitopenia: más importante que encontrarla es saber porqué se presenta*. La clínica y el laboratorio, número 61. Editora Médica Colombiana S.A., 2007.
- <sup>87</sup> Koyama K, Katayama S, Muronoi T, Tonai K, Goto Y, Koinuma T, Shima J, Nunomiya S. *Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis*. PLoS One. 2018 Jan 30;13(1):e0192064.
- <sup>88</sup> Claushuis TA, van Vught LA, Scicluna BP, Wiewel MA, Klein Klouwenberg PM, Hoogendijk AJ, Ong D, Cremer OL, Horn J, Franitza M, Toliat MR, Nürnberg P, Zwinderman AH, Bonten MJ, Schultz MJ, van der Poll T; *Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients*. Blood. 2016 Jun 16;127(24):3062-72.
- <sup>89</sup> Muronoi T, Koyama K, Nunomiya S, Lefor AK, Wada M, Koinuma T, Shima J, Suzukawa M. *Immature platelet fraction predicts coagulopathy-related platelet consumption and mortality in patients with sepsis*. Thromb Res. 2016 Aug;144:169-75.