



Prevalencia de trombocitopenias en pacientes del Hospital de Clínicas en el periodo 2019 -2020

Monografía del Ciclo de Metodología Científica II- 2021

Grupo n° 37

Abramo Sofía¹; Andiarena Lucía¹; López Daiana¹; Mundemurra Valentina¹; Pérez Ana Laura¹; Slamovitz Maia¹; Canessa Cecilia²; Neira Natalia²; Turcatti Paola².

- 1 Ciclo de Metodología Científica II 2021- Facultad de Medicina- Universidad de la República, Uruguay.
- 2 Departamento de Laboratorio Clínico- Hospital de Clínicas- Facultad de Medicina- Universidad de la República, Uruguay

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS	9
Objetivo General	9
Objetivos Específicos.....	9
METODOLOGÍA:	10
Tipo de estudio.....	10
Población y muestra	10
Estrategia de muestreo	10
Criterios de selección	10
Tamaño muestral.....	10
Fuente de datos.....	11
Aspectos éticos.....	11
Variables	11
Análisis estadístico.....	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	20
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....	23
AGRADECIMIENTOS	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Distribución de recuentos plaquetarios	14
Figura 1. Distribución de recuentos plaquetarios	15
Tabla 2. Distribución de variables en la muestra	16
Figura 2. Prevalencia de trombocitopenias por edad y sexo.....	17
Figura 3. Clasificación de severidad de las trombocitopenias por edad y sexo.....	19
Figura 4. Clasificación de las trombocitopenias por su asociación con otras citopenias	20
Figura 5. Procedencia de las trombocitopenias.....	20

RESUMEN

Se define trombocitopenia como un recuento plaquetario inferior a 100000 plaquetas/ mm³ en el hemograma. Es un hallazgo frecuente que puede constituir una entidad clínica grave. Los datos epidemiológicos de trombocitopenias a nivel internacional y regional son escasos y carecemos de trabajos locales que permitan orientar al clínico en el manejo de esta entidad. El objetivo de este trabajo fue describir las trombocitopenias en una muestra de pacientes que se realizaron hemogramas en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela en el período 15 de marzo de 2019- 14 de marzo de 2020. Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, de corte transversal. Los datos fueron recolectados del sistema de registro informático del Departamento de Laboratorio Clínico del hospital. Se obtuvo una muestra de 11128 pacientes y se extrajo al azar un hemograma de cada uno. Se estudió la distribución muestral de los recuentos plaquetarios por sexo y se determinó la prevalencia de trombocitopenias y pseudotrombocitopenias. Se analizó la prevalencia de trombocitopenias por edad, sexo y procedencia dentro de la institución y se las clasificó por severidad y asociación con otras citopenias. Los recuentos plaquetarios resultaron significativamente menores en el sexo masculino. Se determinó una prevalencia global de 2,6 % para las trombocitopenias y de 0,1 % para las pseudotrombocitopenias. La prevalencia de trombocitopenias fue mayor en el sexo masculino. Con respecto a la edad, fue superior entre los 31 y 50 años para el sexo masculino y en mayores de 70 años para el sexo femenino. Respecto a la severidad, un 68 % de las trombocitopenias fueron leves. En cuanto a la procedencia fue superior en pacientes de Hematología y en hospitalizados. Este es el primer estudio que describe las trombocitopenias en un centro de salud nacional y sus hallazgos podrían aportar al desarrollo de futuras investigaciones.

PALABRAS CLAVE

Trombocitopenia; pseudotrombocitopenia; citopenias; laboratorio clínico; recuento plaquetario

ABSTRACT

Thrombocytopenia is defined as a platelet count below 100000 platelets / mm³ on the complete blood count. It is a frequent finding that can constitute a serious clinical entity. Epidemiological data on thrombocytopenias at the international and regional level are scarce and we lack local studies to guide the clinician in the management of this entity. The objective of this work was to describe thrombocytopenias in a sample of patients who underwent complete blood counts at the Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela in the period March 15, 2019 - March 14, 2020. An observational, descriptive and cross-sectional study was carried out. The data were collected from the computerized record system of the Hospital's Clinical Laboratory Department. A sample of 11128 patients was obtained and a complete blood count was randomly chosen from each one. The sampling distribution of platelet counts by sex was studied and the prevalence of thrombocytopenias and pseudothrombocytopenias was determined. The prevalence of thrombocytopenias was analyzed by age, sex and procedence within the institution and classified by severity and association with other cytopenias. Platelet counts were significantly lower in males. An overall prevalence of 2.6% was determined for thrombocytopenias and 0.1% for pseudothrombocytopenias. The prevalence of thrombocytopenias was higher in males. In regard to age, it was higher between 31 and 50 years for the male sex and in those over 70 years for the female sex. Concerning severity, 68% of thrombocytopenias were mild. Regarding the origin, it was superior in hematology patients and in hospitalized patients. This is the first study that describes thrombocytopenias in a national health center and its findings could contribute to the development of future research.

KEYWORDS

Thrombocytopenia; pseudothrombocytopenia; cytopenias; clinical laboratory; platelet count

INTRODUCCIÓN

Las plaquetas son células circulantes anucleadas producidas a partir de megacariocitos que participan en la hemostasia primaria iniciando la formación del coágulo sanguíneo y poseen efectos pleiotrópicos, encontrándose involucradas en múltiples procesos fisiopatológicos (1–3).

La concentración de plaquetas en sangre, conocida como recuento plaquetario, es una variable que se determina a partir de muestras de sangre venosa periférica, como parte del hemograma, de forma rutinaria en la práctica clínica (4). La distribución de los recuentos plaquetarios varía en poblaciones de diferente origen y estos son mayores en el sexo femenino respecto al masculino (5,6). Por otro lado, está reportado que los recuentos plaquetarios decrecen con el envejecimiento probablemente debido a un descenso en la función de la médula ósea o reducción de la reserva de células madre hematopoyéticas (5,7).

Clásicamente, se considera que el recuento plaquetario normal en adultos comprende el rango entre 150000 y 400000 a 450000 plaquetas/mm³ (3,4). De acuerdo a esto, se define como trombocitopenia (TP) a un recuento plaquetario inferior a 150000 plaquetas/ mm³, correspondiente al percentil 2,5 de la distribución normal de los recuentos (8,9). Sin embargo, algunos autores recomiendan utilizar como límite inferior 100000 plaquetas/ mm³ ya que valores entre 100000 y 150000 plaquetas/ mm³ estables durante un periodo de seis meses no suelen asociarse a patología (9,10).

Las trombocitopenias (TPs) son hallazgos hematológicos relativamente frecuentes en múltiples situaciones clínicas (11) y su relevancia es variable de acuerdo a su causa y forma de presentación (9). La importancia de las TPs no solo radica en su frecuencia sino en que pueden constituir una entidad clínica de gravedad, siendo los recuentos menores a 20000 plaquetas/ mm³ considerados severos por presentar estos pacientes alto riesgo de sangrado espontáneo (8). La mayoría de los pacientes con TP presentan recuentos mayores a 50000 plaquetas/ mm³, tienen bajo riesgo de sangrado y son habitualmente asintomáticos. Recuentos entre 30000 y 50000 plaquetas/ mm³ rara vez tienen sangrado espontáneo, pero pueden tener excesivo sangrado con procedimientos quirúrgicos o a causa de traumatismos. Finalmente, entre 10000 y 30000 plaquetas/ mm³ hay riesgo de sangrado frente a mínimos traumatismos y con un recuento menor a 10000 plaquetas/ mm³ aumenta el riesgo de hemorragia espontánea, petequias y hematomas. El riesgo de sangrado espontáneo a nivel intracraneano, gastrointestinal y genitourinario es mayor aún con recuentos menores a 5000 plaquetas/ mm³ que se consideran por este motivo una emergencia hematológica (8). La clasificación de severidad de las TPs de acuerdo a su entidad es variable. Por su implicancia clínica se consideran

severos los recuentos menores a 30000 plaquetas/ mm³, moderados entre 30000 y 50000 plaquetas/ mm³ y leves de 50000 a 100000 plaquetas/ mm³ (12).

Las TPs pueden deberse a diversas causas incluyendo alteraciones a nivel de la médula ósea (MO) y afectación de las plaquetas circulantes. Si bien los mecanismos etiopatogénicos que intervienen pueden ser múltiples y actuar en forma combinada, se puede clasificar a las TPs en centrales y periféricas (10). Las centrales son consecuencia de alteraciones en la producción de las plaquetas por la MO que se producen por diferentes mecanismos como depresión medular, invasión de la MO por células anormales e insuficiencias medulares globales o selectivas de las series megacariocíticas. Por otro lado, las TPs periféricas se dan por afección de las plaquetas circulantes por hiperconsumo o por destrucción plaquetaria inmunomediada o no inmunomediada (3,4). Dentro de las TPs periféricas se encuentran las que se desencadenan de forma aguda, por ejemplo por infecciones, fármacos, por el paso transplacentario de anticuerpos antiplaquetarios o por sensibilización transfusional, y las desencadenadas crónicamente que pueden ser idiopáticas o secundarias a enfermedades autoinmunes sistémicas, síndromes linfoproliferativos, cirrosis hepática, hipertiroidismo, sarcoidosis, VIH y enfermedad del injerto contra el huésped (4). Por frecuencia, dentro de las causas de TP aislada, es decir, no asociada a otras citopenias, se destacan la TP inmune, la TP inducida por drogas, TPs congénitas, asociadas a hepatopatías y asociadas a infecciones (10).

Para el estudio de las TPs es imprescindible una exhaustiva anamnesis y examen físico que busque la presencia de hemorragias cutáneo mucosas y viscerales (10). En la anamnesis cobran relevancia los siguientes aspectos: i) antecedentes familiares de TP; ii) historia de hemorragias, como menorragias en la mujer, sangrados frente a traumas, extracciones dentales, cirugías y partos; iii) cronología de la TP o de las manifestaciones hemorrágicas (nueva aparición, recidivante o crónica); iv) antecedentes personales, especialmente de enfermedades autoinmunes, infecciones y neoplasias; v) embarazo; vi) medicamentos, vacunas, transfusiones y trasplante de órgano reciente; vii) factores de riesgo para VIH y hepatitis viral; viii) hábitos dietéticos, ingesta de bebidas alcohólicas y quinina; ix) viajes recientes (9,10). En el examen físico se buscará la presencia de signos de sangrado como petequias y equimosis, su ubicación y severidad. También interesa conocer la presencia de adenomegalias y visceromegalias, así como signos sugestivos de otras citopenias o patologías asociadas como palidez cutáneo mucosa, ictericia y circulación colateral (9,10).

En la valoración paraclínica de las TPs es central el rol del laboratorio clínico tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de estos pacientes. El proceso de laboratorio consta, como es habitual, de tres fases: preanalítica, analítica y postanalítica (13).

La fase preanalítica se puede dividir en una etapa extralaboratorio que consta de la solicitud del análisis, preparación del paciente, recolección de muestras, transporte y almacenamiento de la misma, y de una etapa intralaboratorio que incluye la recepción, admisión y etiquetado de las muestras (13). Se destaca que en esta fase se producen hasta el 70% de los errores de las pruebas de laboratorio constituyendo una de las fases más complejas de controlar (14).

En segundo término, la fase analítica comprende el análisis propiamente dicho de la muestra, que en el estudio de una posible TP, involucra en primera instancia la realización del hemograma. Este último incluye un recuento celular mediante analizadores automatizados y de encontrarse alteraciones, un estudio cualitativo de la muestra. El mismo consiste en la visualización microscópica de un frotis de sangre periférica analizándose conjuntamente los otros linajes de células sanguíneas (15,16). Tras detectar un recuento descendido, lo primero que hay que evaluar en el frotis sanguíneo es si se trata de una TP verdadera o una pseudotrombocitopenia. La pseudotrombocitopenia es un artefacto que ocurre *in vitro* en algunos pacientes cuando se utilizan para la recolección de la sangre tubos de ensayo con el anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) por aglutinación de plaquetas mediada por anticuerpos EDTA dependientes (10,17). Con menor frecuencia, puede producirse con otros anticoagulantes (18). Una pseudotrombocitopenia puede deberse también a un defecto en la extracción con activación de la coagulación y por tanto consumo plaquetario en el tubo (19). Otras causas de pseudotrombocitopenia son la presencia de macroplaquetas y el satelitismo plaquetario, este último provocado por adhesión plaquetaria a neutrófilos (20,21). Si bien la pseudotrombocitopenia es un fenómeno de baja prevalencia con reportes que no superan el 0,3% en la población general (22), es importante reconocerlo para evitar procedimientos diagnósticos innecesarios, diagnósticos incorrectos y consecuentemente sobretratamiento (10,23).

Teniendo en cuenta que las TPs pueden ser el resultado final de mecanismos patogénicos múltiples que no son mutuamente excluyentes, una evaluación básica de laboratorio debe incluir pruebas de función hepática, renal, pruebas globales de coagulación con D-dímeros y medición de actividad de lactato deshidrogenasa. Estas investigaciones deben estar motivadas por los hallazgos clínicos y los resultados del frotis de sangre periférica. No existe una prueba hematológica o bioquímica única que

sea concluyente para un mecanismo dado de TP. Si la etiología no resulta clara, se debe realizar un aspirado de MO y una biopsia para descartar un trastorno primario a este nivel (9).

Por último en la etapa postanalítica se realiza el informe e interpretación de los resultados de los estudios llevados a cabo (13).

Referente a la epidemiología de las TPs, las búsquedas en múltiples bases de datos electrónicas, incluidas PubMed, Cochrane, Scielo, Timbó Foco, Tripdatabase, Google Scholar y Biblioteca Virtual en Salud, arrojaron escasos datos sobre la prevalencia de TPs en la población general y su distribución. La prevalencia global de TPs reportada por los trabajos revisados es variable y es influenciada por las diferentes características clínicas y demográficas de las poblaciones estudiadas (11,24–26). Sin embargo, se carece de estudios epidemiológicos sobre TPs en la región y se desconoce cuál es la prevalencia y comportamiento de las mismas a nivel local, datos que resultarían de gran utilidad para el ajuste y elaboración de algoritmos locales e institucionales de diagnóstico y manejo clínico, así como para la planificación en salud pública.

OBJETIVOS

Objetivo General

Describir las trombocitopenias en pacientes que se realizaron hemogramas en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela en el período 15 de marzo 2019- 14 de marzo 2020.

Objetivos Específicos

- Describir la distribución de los recuentos plaquetarios en la muestra.
- Determinar la prevalencia de trombocitopenias y pseudotrombocitopenias en la muestra.
- Describir la distribución de las trombocitopenias por edad, sexo y servicio hospitalario que solicitó el hemograma.
- Clasificar las trombocitopenias por su severidad y asociación con otras citopenias.

METODOLOGÍA:

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, de corte transversal.

Población y muestra

La población estudiada fueron los usuarios adultos del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay. La muestra poblacional fueron aquellos pacientes a los que se le realizaron hemogramas en el Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas en el periodo del 15 de marzo 2019 - 14 de marzo 2020, considerado representativo del flujo habitual de pacientes en la institución.

Estrategia de muestreo

Se hizo un muestreo de la población no probabilístico por conveniencia y accesibilidad de pacientes que por diversas razones se realizaron hemogramas en el Hospital de Clínicas en el periodo definido. Para los pacientes que contaron con más de un hemograma, se seleccionó de forma aleatoria solo uno de ellos. Debido a que el algoritmo de estudio de una TP implica la confirmación mediante lámina periférica en pacientes sin antecedentes, se hizo de forma independiente una selección del primer hemograma de cada paciente en este período de tiempo.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años a los que se realizaron hemogramas a partir de muestras anticoaguladas con EDTA en el Departamento de Laboratorio Clínico en el periodo 15 de marzo 2019- 14 de marzo 2020.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los hemogramas que no contaban con dato de recuento plaquetario, edad o sexo o presentaban un dato de edad o sexo atribuido a errores de tipeo (Ej.: Edad “1019 años”, sexo “U”).

Tamaño muestral

No se utilizó un N preestablecido por significancia estadística, sino que se incluyó a todos los individuos que cumplieron con los criterios de selección.

Fuente de datos

Se utilizó una fuente de datos secundaria: la base de datos del Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas gestionada por el sistema informático Modulab Gold 2.3.08. Las docentes del servicio asistencial y tutoras de este proyecto de investigación hicieron un relevamiento de los hemogramas almacenados en la misma y extrajeron datos de manera anonimizada en una hoja de cálculo.

Aspectos éticos

Este trabajo se realizó siguiendo las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación relacionada con la Salud con Seres Humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), de acuerdo al protocolo de investigación aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas el día 26 de julio del corriente año.

VARIABLES

A continuación, se describen las variables a relevar y en los casos correspondientes su operacionalización.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional
Edad	Años vividos desde el nacimiento hasta el momento de realizarse el hemograma.	- Grupo 1: 18- 30 años; - Grupo 2: 31 - 50 años; - Grupo 3: 51 - 70 años; - Grupo 4: >70 años.
Sexo	Condición biológica que distingue entre masculino y femenino.	Identificación de sexo en el registro hospitalario: sexo femenino y sexo masculino.
Procedencia	Condición de paciente ambulatorio, hospitalizado o de consulta en emergencia.	- Ambulatorio - Hospitalizado - Emergencia - Sin dato
Recuento plaquetario	Número de plaquetas por mm ³	
Informe de lámina periférica	Muestra estudiada mediante lámina periférica.	-Lámina periférica informada. -Lámina periférica no informada.

Trombocitopenia	Recuento plaquetario menor a 100000 plaquetas/ mm ³ .	Recuento plaquetario menor a 100000 plaquetas/ mm ³ no descartado por lámina periférica.
Pseudotrombocitopenia	Recuento plaquetario automatizado menor a 100000 plaquetas/ mm ³ por artefacto in vitro	Recuento plaquetario automatizado menor a 100000 plaquetas/ mm ³ con lámina periférica informada como no acorde o pseudotrombocitopenia.
Severidad	Severidad de la trombocitopenia de acuerdo al grado de disminución del recuento plaquetario.	-TP leve: > 50000; < 100000 plaquetas/ mm ³ -TP moderada: > 30000; ≤ 50000 plaquetas/ mm ³ -TP severa: ≤ 30000 plaquetas/ mm ³
Asociación con otras citopenias	Se definió leucopenia como recuento menor a 4500 leucocitos / mm ³ . Se definió anemia como la concentración de hemoglobina (Hb) menor a 12 mg/dL para el sexo femenino y menor a 13 mg/dL para el sexo masculino.	-TP aislada: no asocia otra citopenia -TP y anemia: asocia anemia -TP y leucopenia: asocia leucopenia -Pancitopenia: asocia anemia y leucopenia

Análisis estadístico

Se utilizó el programa Excel para el procesamiento de los datos primarios y el programa GraphPad Prism 8 para el análisis estadístico y elaboración de gráficos. Se construyeron histogramas de densidad de frecuencias para los recuentos plaquetarios de forma global y discriminados por sexo, se obtuvo medidas de resumen de la distribución y se evaluó su normalidad tanto visualmente como mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se realizó un análisis de datos extremos mediante el test de ROUT con un Q de 0,1% y se excluyó los datos identificados como *outliers* únicamente para el análisis de las distribuciones de los recuentos plaquetarios. Las medias de las distribuciones

muestrales por sexo se compararon mediante un test t de Student bilateral para muestras independientes y se construyeron las ojivas de frecuencias acumuladas de ambas distribuciones para evidenciar el desplazamiento de las curvas.

Se calculó la prevalencia TPs en la muestra como la proporción de pacientes con TPs, considerando el N total para la prevalencia global de TPs y el n correspondiente a cada grupo para las prevalencias específicas por sexo, edad o procedencia.

$$\text{Prevalencia (\%)} = \frac{\text{Frecuencia absoluta}}{N} \times 100$$

Se determinó la frecuencia de pseudotrombocitopenias de forma análoga considerando el N total.

Se buscó asociación entre la presencia de TP y el sexo utilizando la prueba de Chi cuadrado para comparación de proporciones. Se calculó el *Odds Ratio* (OR) de TP para el sexo masculino respecto al femenino. Para la comparación entre rangos etarios también se utilizó la prueba de Chi cuadrado.

Se definió la proporción de TP según su severidad y según su asociación con otras citopenias.

En todos los casos se trabajó con un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS

Desde el 15 de marzo del 2019 al 14 de marzo del 2020 el Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas registró en su base de datos un total de 35590 hemogramas. Seleccionando un hemograma al azar de cada paciente, se obtuvo un n final de 11128, siendo 6115 (55%) de sexo femenino y 5013 (45%) de sexo masculino.

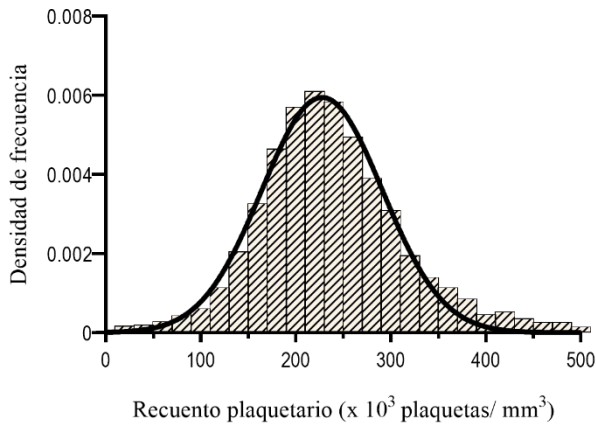
En primer lugar, se analizó la distribución de recuentos plaquetarios de toda la muestra excluyendo los *outliers* (n=10995), observándose una curva de forma Gaussiana, que se ajustó a una distribución normal (Fig.1A). Posteriormente se comparó la distribución de los recuentos plaquetarios por sexo, evidenciándose una diferencia significativa (valor $p < 0.0001$) entre las medias de las distribuciones (Fig 1B), con un desplazamiento a derecha de la curva del sexo femenino (Fig 1C). La media para la distribución total fue de 237866 plaquetas/ mm^3 . En el grupo de mujeres fue de 242878 plaquetas/ mm^3 y en el de hombres 231836 plaquetas/ mm^3 (Tabla 1). El percentil 2,5 fue de 96000 plaquetas/ mm^3 cuando se consideraron ambos sexos, 106000 plaquetas/ mm^3 para el sexo femenino y 84450 plaquetas/ mm^3 en el sexo masculino.

Tabla 1. Distribución de recuentos plaquetarios

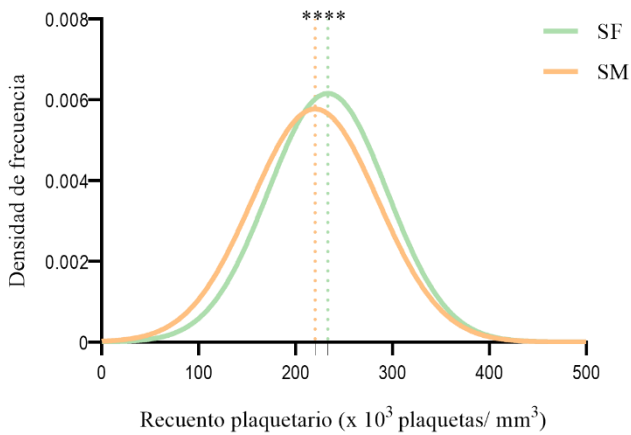
Recuento plaquetario (plaquetas/ mm^3)	Total (n=10995)	Sexo femenino (n=6060)	Sexo masculino (n=4935)
Media [IC _{95%}]	237866 [236394; 239339]	242878 [240964; 244792]	231836 [229551; 234121]
Desvío estándar	78789	75989	81899
Percentil 2,5	96000	106000	84450
Percentil 97,5	428000	424000	436550

Se hallaron 297 pacientes con recuentos menores a 100000 plaquetas/ mm^3 , de los cuales 80 fueron estudiados por lámina periférica, es decir un 27 %. Haciendo una selección del primer hemograma para cada paciente, se observó que 84 de los 297 hemogramas presentaban informe de lámina periférica, correspondiendo a un 29,5 %. Continuando con la descripción de la muestra de un hemograma al azar para cada paciente, fueron informadas como pseudotrombocitopenias 11 de las 80 láminas realizadas. Todas las pseudotrombocitopenias de la muestra fueron atribuidas a acúmulos plaquetarios. En suma, se presentaron 286 TPs y 11 pseudotrombocitopenias, determinando una prevalencia global del 2,6 % y 0,1 %, respectivamente.

A Distribución global de los recuentos plaquetarios



B Distribución de recuentos plaquetarios por sexo



C Distribución de recuentos plaquetarios por sexo

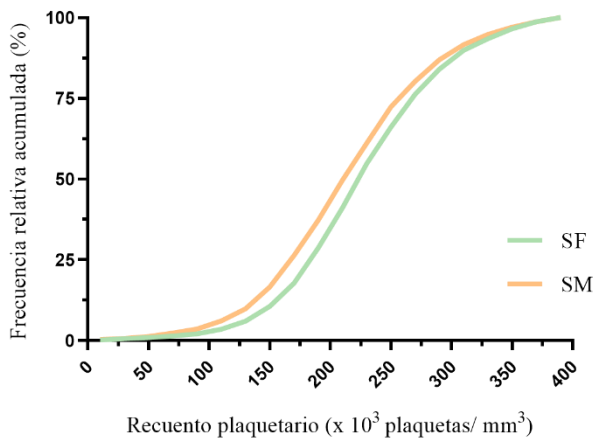


Figura 1. Distribución de recuentos plaquetarios en la muestra de pacientes en el periodo 15 de marzo de 2019 a 14 de marzo de 2020. **A,B.** Histograma de distribución de frecuencias de los recuentos plaquetarios de todos los pacientes (A) y comparación entre SF y SM (B). Intervalos homogéneos de 20 x 10³ plaquetas/mm³. Ajuste a función Gaussiana. Prueba de normalidad de Kolomogorov-Smirnov (valor $p > 0,1$). ****Prueba de t para contraste de medias de SF y SM (valor $p < 0,0001$). **C.** Ojiva de frecuencias acumuladas de SF y SM. Se trabajó con un nivel de significación del 5%. Se excluyeron 133 valores extremos de acuerdo a Prueba de Rout con $Q=0,1\%$, resultando $N=10995$; $n_{SF}=6060$; $n_{SM}=4935$. SF: Sexo femenino; SM: Sexo masculino.

Tabla 2. Distribución de variables en la muestra

Variable	Muestra total <i>n</i> = 11128	Pacientes con trombocitopenias (Frecuencia relativa porcentual) <i>n</i> =286			
		Cualquier severidad	Severa	Moderada	Leve
Edad (años)					
Cualquier edad	11128	286 (2,6)	46 (16,1)	46 (16,1)	194 (67,8)
≥18 ≤30	1755	31 (1,8)	4 (12,9)	8 (25,8)	19 (61,3)
≥31 ≤50	2807	81 (2,9)	11 (13,6)	17 (21,0)	53 (65,4)
≥ 51 ≤ 70	4164	97 (2,3)	16 (16,5)	12 (12,4)	69 (71,1)
>70	2402	77 (3,2)	15 (19,5)	9 (11,7)	53 (68,8)
Sexo					
Femenino	6115	120 (2,0)	23 (19,2)	25 (20,8)	72 (60,0)
Masculino	5013	166 (3,3)	23 (13,8)	21 (12,7)	122 (73,5)
Citopenias asociadas					
TP aislada		54	6 (11,1)	8 (14,8)	40 (74,1)
TP y anemia		111	16 (14,4)	17 (15,3)	78 (70,3)
TP y leucopenia		22	0 (0,0)	3 (13,6)	19 (86,4)
Pancitopenia		99	24 (24,2)	18 (18,2)	57 (57,6)
Procedencia					
Emergencia	1768	46 (2,6)	9 (19,6)	7 (15,2)	30 (65,2)
Ambulatorio	6201	96 (1,5)	7 (7,3)	21 (21,9)	68 (70,8)
Internados	2962	140 (4,7)	30 (21,4)	18 (12,9)	92 (65,7)
Sin dato	197	4	0	0	4

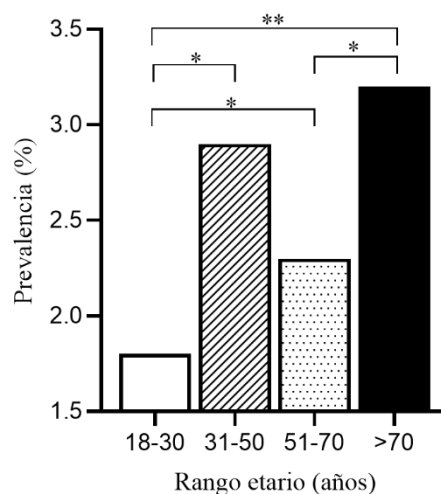
En la tabla 2 se resumen los resultados de prevalencia de TPs y su distribución en la muestra. En cuanto a la prevalencia específica de TP por sexo en la muestra, esta fue del 2 % para el sexo femenino y 3,3 % para el masculino, diferencia que resultó ser estadísticamente significativa (valor $p < 0,0001$). El OR de TP para el sexo masculino respecto al femenino fue de 1,7 con un IC_{95%} [1,3; 3,3].

Respecto a la prevalencia de TP según el rango etario se obtuvo que fue de un 1,8 % en el rango entre 18 - 30 años, un 2,9 % en el rango 31- 50 años, 2,3 % en el rango de 51 -70 años y 3,2 % en los mayores de 70 años. La prevalencia fue significativamente superior en mayores de 70 años, respecto al rango de 51-70 años (*valor p*= 0,04) y al de 18-30 años (*valor p*= 0,005) (Figura 2A). La diferencia entre los mayores de 70 y la franja de 31-50 no fue significativa. La diferencia entre el grupo más joven y el de 31- 50 años fue significativa (*valor p*= 0,02).

Asimismo, respecto a la distribución de TPs según rango etario discriminando por sexo se obtuvo que, en el rango etario de 18 a 30 años para el sexo femenino fue de 2,1 % y para el masculino 1,4 %. Para el rango de 31 a 50 años en el sexo femenino fueron 1,7 % y en el sexo masculino 4,4 %. En el rango de 51 a 70 años fue de 1,8 % para el sexo femenino y 2,9 % para el masculino. Por último, para el rango mayor a 70 años, en el sexo femenino se encontró 2,5 % y en el masculino 2,9 % (Figura 2B). Considerando ambos

sexos, la prevalencia de TPs leves, moderadas y severas fue del 69, 14 y 15,8 %, respectivamente (Figura 3A). En lo que concierne a la severidad de las TPs según sexo y edad, en todos los rangos etarios se encontró que la mayoría fueron TPs leves. Respecto a la relación entre la severidad y el sexo, en los pacientes de sexo femenino 63, 5 % fueron TP leves, 18,3 % moderadas y 18,3 % severas

A Prevalencia de trombocitopenias por edad



B Prevalencia de trombocitopenias por edad y sexo

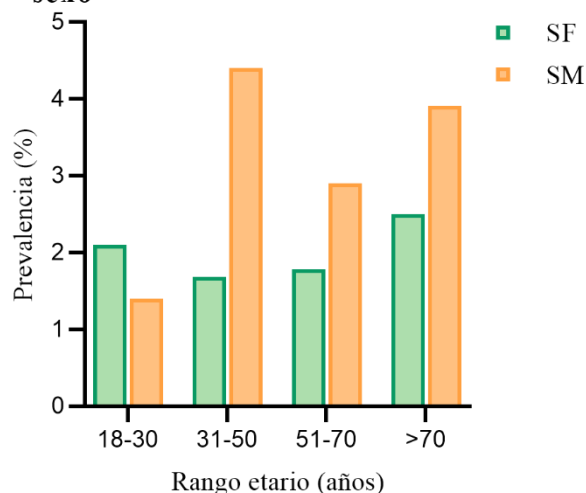
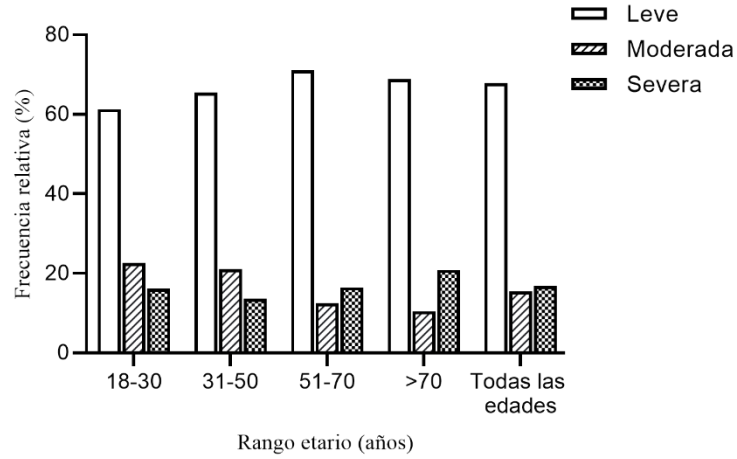


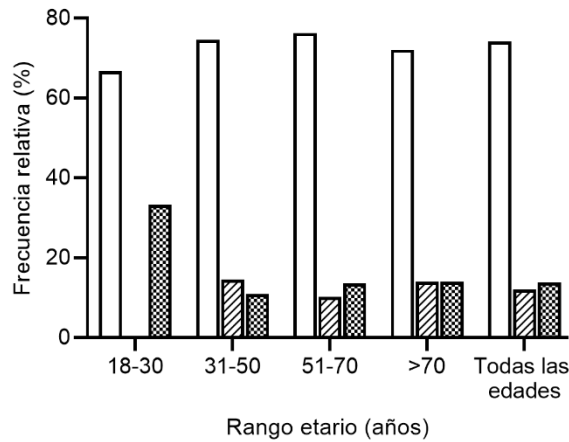
Figura 2. Prevalencia de TP en la muestra. **A.** Por rango etario. **B.** Por rango etario y sexo. Prueba de Chi cuadrado de comparación de proporciones **valor p* <0,05; ***valor p* <0,005. *N*=11128; *n*_{SF}= 6115; *n*_{SM}= 5013. TP: Trombocitopenia; SF: Sexo femenino; SM: Sexo masculino.

(Figura 3B). Mientras que, en los pacientes de sexo masculino las TPs leves correspondieron al 74,9 %, 11,1 % moderadas y 14 % fueron severas (Figura 3C).

A Severidad de las trombocitopenias en ambos sexos



B Severidad de las trombocitopenias en el sexo femenino



C Severidad de las trombocitopenias en el sexo masculino

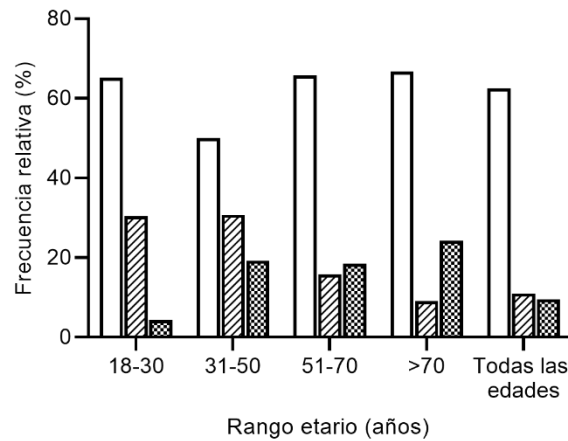


Figura 3. Clasificación de severidad de las TP por rango etario. **A.** Ambos sexos; **B.** SF. **C.** SM. $N=286$; $n_{SF}=120$; $n_{SM}=166$. TP: Trombocitopenia; SF: Sexo femenino; SM: Sexo masculino.

Se hace mención al caso particular de dos valores de recuentos plaquetarios que correspondían a la categoría severa por definición, pero que fueron reclasificados mediante lámina periférica a la categoría moderada. En ambos casos, se informaba que la causa de este fenómeno era la presencia de macroplaquetas.

Respecto a la asociación de TP con otras citopenias se encontró que un 38.8 % de los pacientes con TP cursaban además con anemia, 34.6 % tenían pancitopenia, 18.9 % fueron una TP aislada y 7.7 % tuvieron TP más leucopenia (Figura 4).

Del total de pacientes con TP se encontró que un 16 % correspondieron a pacientes del servicio de emergencia, un 49 % a pacientes internados y un 34 % a pacientes ambulatorios (Figura 5). Dentro de las muestras de servicios ambulatorios, se destaca que un 38 % procedían de la policlínica de Hematología. Si se toma en cuenta el n de cada servicio en la muestra, se obtiene que la prevalencia de TPs fue de 2,6 % en los pacientes procedentes del servicio de emergencia, 1,5 % en los ambulatorios, 4,7 % en los pacientes internados y 10,5 % en los pacientes del servicio de Hematología.

Asociación con otras citopenias

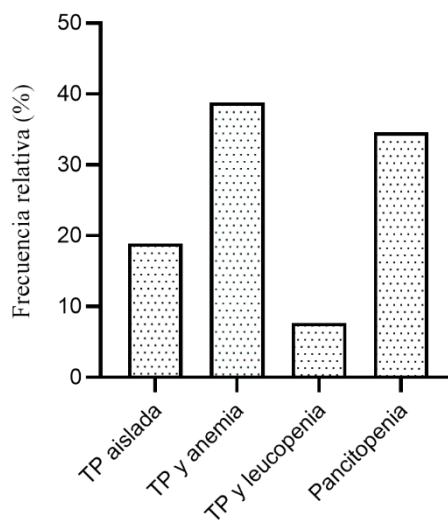


Figura 4. Clasificación de las TP de acuerdo a su asociación con otras citopenias. Pancitopenia: anemia, leucopenia y TP. N=286. TP: Trombocitopenia.

Procedencia de las trombocitopenias

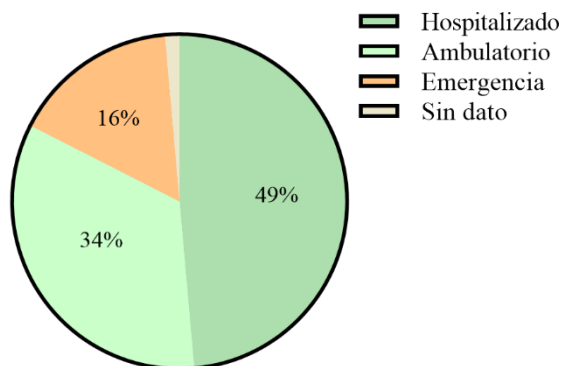


Figura 5. Procedencia de las trombocitopenias dentro de la institución. Frecuencia relativa %. N=286.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Es claro que la distribución del recuento plaquetario varía en poblaciones de diferente origen (5). En este trabajo la media de los recuentos plaquetarios fue de 238000 plaquetas/ mm³, dato que se asemeja a lo reportado en otros trabajos. Por ejemplo, en un importante estudio poblacional realizado en Norteamérica la media global fue de 236000 plaquetas/ mm³ (7).

Publicaciones de relevancia afirman que los recuentos plaquetarios son mayores en el sexo femenino respecto al masculino (5). En el presente trabajo, la media fue alrededor de 10000 plaquetas mayor para el sexo femenino, respecto al sexo masculino, con valores muy similares a los reportados en el trabajo citado anteriormente. Esto coincide con las diferencias en las medias halladas en otros estudios que oscilan entre 10000 y 20000 plaquetas a favor del sexo femenino (7), de acuerdo a lo expresado por Moulis y cols. Se ha planteado que esto podría deberse a la influencia de los estrógenos sobre la producción de plaquetas, a la presencia de una mayor proporción de tejido adiposo en el sexo femenino y a variaciones genéticas (7,27).

Las variaciones en la distribución de los recuentos plaquetarios con el sexo y la edad descritas previamente agregan otro nivel de complejidad para el estudio de la prevalencia de TPs, puesto que está cuestionado el uso de un único intervalo de referencia de recuento plaquetario independiente del sexo y la edad del paciente, tanto en clínica como en investigación. Un trabajo epidemiológico multicéntrico realizado en Italia propuso valores de corte diferenciados por edad y sexo basados en la distribución del recuento plaquetario para los diferentes grupos (5).

Dada la heterogeneidad en la duración de las TPs, que se pueden presentar como cuadros clínicos agudos o crónicos, y al hecho de no contar con consentimiento para una revisión exhaustiva de la historia clínica de los pacientes, el periodo de prevalencia de un año podría ser cuestionable por considerarse que no en todos los casos constituye un corte transversal representativo de la situación del paciente a lo largo del año. Este factor constituye un nuevo desafío para el estudio epidemiológico de las TPs a considerar en futuros trabajos.

La prevalencia global de TPs en centros hospitalarios reportada por diferentes trabajos oscila entre el 2 y el 15 % con diferencias en los puntos de corte utilizados y una gran variedad en las características clínicas y demográficas de las poblaciones estudiadas (11,24–26). Por ejemplo, en el estudio de Moulis y cols, de 274148 pacientes ingresados a un hospital danés, se halló una prevalencia global de 6,8 % para un punto de corte de 150000 plaquetas/ mm³ y de 2,26 % para recuentos menores a

100000 plaquetas/ mm³(1). En nuestro trabajo, se halló una prevalencia de TP de 2,6 %, siendo muy similar a la reportada por otros investigadores. Si se discrimina la prevalencia de TP por servicio, esta fue de 4,7 % para los hospitalizados, 1,5 % para los ambulatorios y 2,6 % para los pacientes que consultaron en emergencia. La mayor prevalencia de TPs en pacientes hospitalizados podría ser reflejo de la complejidad del centro hospitalario en el cual se realiza este estudio (pacientes oncológicos, pacientes en diálisis, hematológicos, cirugía cardíaca, CTI)

En cuanto a las pseudotrombocitopenias, la frecuencia en los 11128 pacientes analizados, fue del 0,1 %, coincidente con el rango de 0.03 a 0.27 % al que hacen referencia Lardinois y cols (22).

Se ha descrito que la prevalencia de TPs es mayor en el sexo masculino (1,6,27). En línea con esto, se halló una diferencia significativa en la prevalencia por sexos, siendo de 2 % en el sexo femenino frente a 3,3 % en el sexo masculino. En cuanto a la intensidad de la asociación entre el sexo y la presencia de TP en la muestra, el OR para el sexo masculino fue significativamente mayor a 1, con un riesgo de padecer TP 1,7 veces mayor en el sexo masculino respecto al femenino. Esto se podría relacionar en parte al desplazamiento a izquierda de la curva de normalidad de los recuentos y al uso de un único rango de referencia para ambos sexos como se discutió previamente.

Para un punto de corte de 150000 plaquetas/ mm³, uno de los trabajos citados anteriormente encuentra, un incremento en la prevalencia de TPs con la edad para todas las franjas etarias, mientras que para un punto de corte de 100000 plaquetas/ mm³, la franja entre 45 y 65 años fue la de mayor prevalencia (11). En nuestra muestra, la prevalencia para ambos sexos fue significativamente superior en los mayores de 70 años. Este resultado se asocia con el hecho de que los recuentos plaquetarios descienden con la edad. A destacar que, al analizar por sexos, en los hombres la franja de mayor prevalencia fue la de 31-50 años, mientras que en las mujeres fue la de mayores de 70 años.

Respecto a la severidad, en este trabajo las TPs leves fueron las más prevalentes para ambos sexos en todas las edades representando un 68 % del total. Las TPs severas fueron las menos frecuentes siendo más prevalentes en los mayores de 70 años. En el sexo masculino la prevalencia de TPs severas fue mayor en el rango de 18 a 30 años.

Respecto a la procedencia de las TPs, aproximadamente la mitad correspondieron a pacientes hospitalizados. Cabe destacar que la prevalencia muestral fue muy superior en pacientes de la Policlínica de Hematología con un valor de 10,5 %, coincidente con lo reportado por dos trabajos sudafricanos donde las TPs fueron más prevalentes en el servicio de hemato-oncología (9,10). Estos resultados indican la necesidad de focalizar la atención respecto al diagnóstico y tiempo de respuesta

de TPs a nivel de los servicios de Hematología. En cuanto a la asociación con otras citopenias, la presentación más frecuente en la muestra fue asociada a anemia, esperable por ser esta una alteración hematológica muy frecuente en nuestro medio (28).

A la variabilidad de los recuentos plaquetarios con la edad, sexo y etnia, se suma la interacción de diversos factores genéticos y ambientales dentro de los cuales se ha destacado la dieta (27). Además de la relevancia clínica de estudiar los recuentos plaquetarios por el riesgo de sangrado y trombosis, se ha descrito recientemente la asociación de los recuentos plaquetarios bajos, incluso dentro del rango de referencia, con un riesgo aumentado de mortalidad por todas las causas. Varios trabajos reportan que recuentos plaquetarios bajos arrojan una asociación no lineal con una gran variedad de *outcomes* en salud (5,27). Este nuevo panorama, posiciona al recuento plaquetario como un parámetro de laboratorio de utilidad no solo para identificar TP y trombocitosis, sino como potenciales marcadores y herramientas de investigación y diagnóstico en múltiples condiciones fisiopatológicas (27).

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Este es el primer trabajo que describe la prevalencia de TPs en un centro hospitalario de nuestro país cuya importancia radica en proporcionar una visión general de la situación actual de las TPs.

Se encontró que los recuentos plaquetarios son menores en el sexo masculino. La prevalencia de TPs en la muestra fue de 2,6 %, siendo en su mayoría leves. Se encontró una prevalencia de TPs mayor en el sexo masculino y considerando ambos sexos, fue superior en pacientes mayores de 70 años. Al discriminar por procedencia, se estableció que fue más prevalente en pacientes hospitalizados mientras que, en pacientes ambulatorios, el servicio con mayor prevalencia fue el de Hematología.

A pesar de que no podemos realizar inferencias sobre la prevalencia de TPs en la población general a partir de los resultados del trabajo, destacamos que, en esta primera aproximación, los resultados obtenidos en una muestra no aleatoria de usuarios del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela fueron semejantes a los reportados en estudios de centros hospitalarios de otros países.

Como perspectiva de este trabajo, se plantea diseñar investigaciones con estrategias de muestreo que permitan extrapolar los datos obtenidos a la población de usuarios del hospital en primer lugar y eventualmente a nivel de la población general. Asimismo, sería de utilidad realizar investigaciones que cuenten con la posibilidad de revisar los registros de historia clínica de forma tal de discriminar cómo se distribuyen las etiologías más frecuentes de TPs. La continuidad de esta línea de investigación redundaría en beneficios para la salud pública pudiendo contribuir a diseñar algoritmos locales para el estudio y manejo de las TPs.

AGRADECIMIENTOS

A Natalia, Paola y Cecilia por acompañarnos durante este proceso de investigación y aprendizaje.

A Santiago Mansilla y Valentina Colistro por su ayuda con el análisis estadístico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moulis G, Christiansen CF, Darvalics B, Nørgaard M. Prevalence of thrombocytopenia and thrombocytosis upon acute hospital admission to internal. *Eur J Intern Med.* 2018; p. 6–9.
2. Morrell CN, Aggrey AA, Chapman LM, Modjeski KL. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. Vol. 123, *Blood.* American Society of Hematology; 2014: 2759–67.
3. Cooper N, Radia D. Thrombocytopenia. Vol. 49, *Medicine (United Kingdom).* Elsevier Ltd; 2021: 217–20.
4. Rozman Borstnar C, Cardellach López F. *Medicina Interna.* Vol. II. 2020.
5. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, De Curtis A, Donati MB, Cerletti C, et al. Age-sex-specific ranges of platelet count and all-cause mortality: Prospective findings from the MOLI-SANI study. Vol. 127, *Blood.* American Society of Hematology; 2016. p. 1614–6.
6. Biino G, Santimone I, Minelli C, Sorice R, Frongia B, Traglia M, et al. Age- And Sex-Related Variations in Platelet Count in Italy: A Proposal of Reference Ranges Based on 40987 Subjects' Data. *PLoS One.* 2013 Jan 31;8(1).
7. Wongsangsak S, Dennis J, Arevalo M, Ball S, Nugent K. Significance of platelet counts in health and disease: Insights from a population study using data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Southwest Respir Crit Care Chronicles.* 2019;7(30):4–11.
8. Gauer RL, Braun MM. Thrombocytopenia. *Am Fam Physician.* 2012;85(6):612–22.
9. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:191–7.
10. Flores MG. Diagnóstico de citopenias. Algoritmo de estudio. *HEMATOLOGÍA [Internet].* 2017;21(Nº Extraordinario-XXIII Congreso Argentino de Hematología):250–78. Disponible en: http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra3/36-vol21-extra_noviembre.pdf
11. Kumaran C. Incidence (prevalence) and causes of thrombocytopenia at a tertiary health care center, Oxford Medical College Hospital, Attibele, Anekal, rural part of Bangalore. *J Evid Based Med Healthc.* 2016 Apr 21;3(32):1516–21.

12. Veneri D, Franchini M, Randon F, Nichele I, Pizzolo G, Ambrosetti A. Thrombocytopenias: A clinical point of view. Vol. 7, Blood Transfusion. 2009. p. 75–85.
13. Letelier P, Guzmán N, Medina G, Calcumil L, Huencho P, Mora J, et al. Workflow optimization in a clinical laboratory using Lean management principles in the pre-analytical phase. *J Med Biochem.* 2021; 40(1):26–32.
14. Fenta DA, Ali MM. Factors affecting quality of laboratory result during ordering, handling, and testing of the patient’s specimen at hawassa university college of medicine and health science comprehensive specialized hospital. *J Multidiscip Healthc.* 2020; 13:809–21.
15. Hu X, Tang Y, Li M, Fu C, Deng Z, Tang W, et al. Performance evaluation of optical platelet counting of BC-6000Plus automated hematology analyzer. *Ann Transl Med.* 2021 Mar; 9(6):508–508.
16. Swain F, Bird R. How I approach new onset thrombocytopenia. Vol. 31, Platelets. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 285–90.
17. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. 19th ed. Mc Graw Hill; 2016.
18. Prates RF, Viana RC, Oliveira M V., Souza CL. Pseudothrombocytopenia: Incidence and strategy for resolution in clinical laboratory. *J Bras Patol e Med Lab.* 2017; 53(6):382–7.
19. Badell I, Torrent M, López E. Alteraciones plaquetarias: Trombopenias y trombocitosis. *An Pediatr Contin.* 2006;4(1):24–30.
20. Zandecki M, Genevieve F, Gerard J, Godon A. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part I: platelets. *Int J Lab Hematol.* 2007; 29(1):4–20.
21. Tessier-Marteau A, Geneviève F, Godon A, MacChi L, Zandecki M. Anomalies et erreurs de détermination de l’hémogramme avec les automates d’hématologie cellulaire: Partie 1. Les plaquettes sanguines. *Ann Biol Clin (Paris).* 2010;68(4):393–407.
22. Lardinois B, Favresse J, Chatelain B, Lippi G, Mullier F. Pseudothrombocytopenia—A Review on Causes, Occurrence and Clinical Implications. *J Clin Med.* 2021;10(4):594.
23. Lardinois B, Favresse J, Chatelain B, Lippi G, Mullier F. Pseudothrombocytopenia—A Review on Causes, Occurrence and Clinical Implications. *J Clin Med.* 2021 Feb 4;10(4):594.

24. Vaughan JL, Fourie J, Naidoo S, Subramony N, Wiggill T, Alli N. Prevalence and causes of thrombocytopenia in an academic state sector laboratory in Soweto, Johannesburg, South Africa. *South African Med J.* 2015;105(3):215–9.
25. Jali AGP, Nkambule BB. Prevalence and aetiology of moderate and severe thrombocytopenia in a tertiary and quaternary centre in KwaZulu-Natal. *Afr J Lab Med.* 2020;9(1):1–5.
26. Fountain EM, Arepally GM. Etiology and complications of thrombocytopenia in hospitalized medical patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2017; 43(4):429–36.
27. Izzi B, Bonaccio M, Gaetano G de, Cerletti C. Learning by counting blood platelets in population studies: survey and perspective a long way after Bizzozero. *J Thromb Haemost.* 2018 Sep 1; 16(9):1711–21.
28. Neira, N; Turacatti, P; Canessa, C; Ketmetilan, F; Rodriguez, D; Vignolo, F; Zambrana V. Prevalencia y clasificación de la anemia en pacientes ambulatorios del Hospital de Clínicas en el año 2018. *Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, UdelaR.* [Montevideo]; 2019.