



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Máster:

“Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del
Crecimiento y Desarrollo”

Trabajo de fin de Máster:

“CARACTERÍSTICAS Y MANEJO DE LA TROMBOPENIA INMUNE
PRIMARIA: EXPERIENCIA DE 3 AÑOS EN UNA CONSULTA DE
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA”

Autora: Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate

Curso 2016-2017

Máster:

“Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del Crecimiento y Desarrollo”

Trabajo de fin de Máster (TFM):

“Características y manejo de la Trombopenia Inmune Primaria: experiencia de 3 años en una consulta de Hematología Pediátrica”

Autora: Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate. DNI 71636620S

Directora TFM: Dra. M^a Pilar Samper Villagrasa. DNI 17851169H

Codirector TFM: Dr. Juan Pablo García Íñiguez. DNI 16590947N

Centro en el que se ha realizado el trabajo:

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infantil Miguel Servet. Zaragoza

Resumen: la trombopenia inmune primaria (PTI) es la causa más frecuente de trombopenia en la infancia, con unas manifestaciones clínicas muy variadas, relacionadas con el riesgo aumentado de sangrado, y un manejo que se ha modificado sustancialmente en los últimos años. En este trabajo se revisan las nuevas definiciones y criterios diagnósticos de PTI, y se estudian las características clínicas, las estrategias diagnósticas y los tratamientos llevadas a cabo durante 3 años en una consulta especializada en Hematología Pediátrica sobre los pacientes pediátricos diagnosticados de PTI. Desde el punto de vista epidemiológico, clínico y analítico, esta serie es muy similar a las descritas por otros grupos. De los 31 pacientes incluidos en el estudio, la mayoría (74,2 %) presentaron una PTI de duración menor de 12 meses, sin complicaciones graves relacionadas ni con la propia enfermedad ni con el tratamiento recibido. Se encontraron como posibles factores de riesgo relacionados con una evolución tórpida de la PTI (cronicidad y/o recurrencia) el sexo femenino, mayor edad, la ausencia de antecedente de infección, la leucopenia y la ausencia de trombopenia grave en la analítica inicial. Es importante tratar de identificar a estos pacientes con tendencia a la cronicidad para poder ofrecerles el tratamiento y soporte adecuados en cada momento.

Palabras clave: Trombopenia inmune primaria (PTI), plaquetas, hemorragia, factores de riesgo

Abstract: Primary immune thrombocytopenia (ITP) is the most frequent cause of thrombocytopenia in childhood, with different clinical manifestations, related to bleeding risk, and a management that has been substantially modified in recent years. In this paper we review the new definitions and diagnostic criteria of ITP, and we study the clinical characteristics, diagnostic strategies and treatments carried out for 3 years in a specialized consultation in Pediatric Hematology on pediatric patients diagnosed with ITP. From the epidemiological, clinical and laboratory point of view, our sample is very similar to those described by other groups. Most of the 31 patients included in the study, (74.2%) had an ITP lasting less than 12 months, with no serious complications related to the disease itself neither to the treatment received. The female sex, the higher age, the absence of previous history of infection, laboratory finding of leucopenia and no severe thrombocytopenia were found as possible risk factors related to a messy evolution (chronicity or recurrence). It is important to try to identify patients with tendency to chronicity in order to offer them the appropriate treatment and support at any time in their disease course.

Keywords: Primary immune thrombocytopenia (ITP), platelets, bleeding, risk factors

ABREVIATURAS

ALPS	Autoimmune lymphoproliferative syndrome, Síndrome linfoproliferativo autoinmune
AR	Ausencia de respuesta
ATPO	Análogos de trombopoyetina
CA	Comunidad Autónoma
CID	Coagulación intravascular diseminada
CMV	Citomegalovirus
DS	Desviación estándar
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
HIC	Hemorragia intracraneal
HUMS	Hospital Universitario Miguel Servet
IC	Intervalo de confianza
ICV	Inmunodeficiencia común variable
IGIV	Inmunoglobulinas intravenosas
IV	Intravenoso/a
LES	Lupus eritematoso sistémico
MM ³	Milímetros cúbicos
MMF	Micofenolato Mofetil
PTI	Trombopenia inmune primaria
QoL	Quality of Life, Calidad de Vida
REC	Recaída
RC	Remisión completa
RP	Remisión parcial
RT	Respuesta transitoria
SEHOP	Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas
SLE	Supervivencia libre de eventos
SNG	Sonda nasogástrica
TBC	Tuberculosis
TCE	Traumatismo craneoencefálico
VEB	Virus de Epstein Barr
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 FISIOPATOLOGÍA	1
1.2 EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO	3
1.3 EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ENFERMEDAD	7
1.4 TRATAMIENTO	8
2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	12
3. OBJETIVOS	13
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	13
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
4. MATERIAL Y MÉTODOS:.....	14
4.1 CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA.....	15
4.2 CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	15
5. RESULTADOS.....	19
6. DISCUSIÓN.....	34
7. LIMITACIONES.....	37
8. CONCLUSIONES.....	38
9. BIBLIOGRAFÍA.....	40

1. INTRODUCCIÓN

La trombopenia inmune es una enfermedad autoinmune caracterizada por un recuento de plaquetas circulante bajo, en ausencia o presencia de una enfermedad subyacente. La trombopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad caracterizada por una disminución aislada de la cifra de plaquetas por debajo de $100000/\text{mm}^3$, sin encontrar una causa desencadenante que la explique. En la trombopenia inmune secundaria existe una enfermedad de base (lupus eritematoso sistémico LES, inmunodeficiencia primaria, etc.) que desencadena este fenómeno de disregulación inmune ⁽¹⁾.

La denominación previa de púrpura trombocitopénica idiopática se modificó hace unos años por varios motivos. En marzo de 2009 se publicaron las recomendaciones de estandarización de la terminología, definiciones y criterios de respuesta de la PTI para adultos y niños. Este consenso fue establecido por expertos europeos y americanos con el objetivo de unificar la terminología y evitar la heterogeneidad previa de los diferentes estudios y publicaciones. Se eliminó el término de púrpura porque el sangrado cutáneo o mucoso está ausente o es mínimo en algunos pacientes. Se mantuvo el acrónimo Immune ThrombocytoPenia (ITP) y PTI en castellano, por su amplia difusión y utilización previa. En este consenso también se estableció el nivel de corte de la cifra de plaquetas en $100.000/\text{mm}^3$ para el diagnóstico de PTI, por los recuentos frecuentes entre 100.000 y $150.000/\text{mm}^3$ en individuos sanos y mujeres embarazadas ^(1,2). La clasificación también se modificó atendiendo a la historia natural de la PTI en la infancia, en la que aproximadamente dos tercios se recuperan espontáneamente en los primeros 6 meses. A partir de este consenso se establece que una PTI se denomina crónica a partir de 12 meses desde el diagnóstico.

1.1 FISIOPATOLOGÍA

La PTI es un trastorno autoinmune en el que la aparición de anticuerpos antiplaquetarios es el mecanismo patogénico central, aunque no el único. Durante años se creyó que se trataba exclusivamente de un trastorno de los linfocitos B, ya que se descubrieron los autoanticuerpos contra ciertos antígenos plaquetarios, que parecían explicar este trastorno ⁽³⁾. Harrington descubrió en 1951 la presencia de un factor anti-plaquetario en el plasma de pacientes con PTI, tras infundir plasma de los

sujetos enfermos en sujetos sanos, y observar un rápido descenso de la cifra de plaquetas ⁽⁴⁾. Años después, este factor antiplaquetario fue identificado como una IgG, dirigida contra la Glicoproteína IIb/IIIa y Ib/IX.

Hoy en día, gracias a diferentes estudios, podemos afirmar que no están aún bien establecidos todos los mecanismos fisiopatológicos de la PTI, ya que estos autoanticuerpos sólo aparecen en 2/3 de los pacientes, y tampoco se conoce el defecto subyacente que lleva a su producción. Es probable que en su aparición y desarrollo estén implicados múltiples factores genéticos y ambientales ⁽⁵⁾.

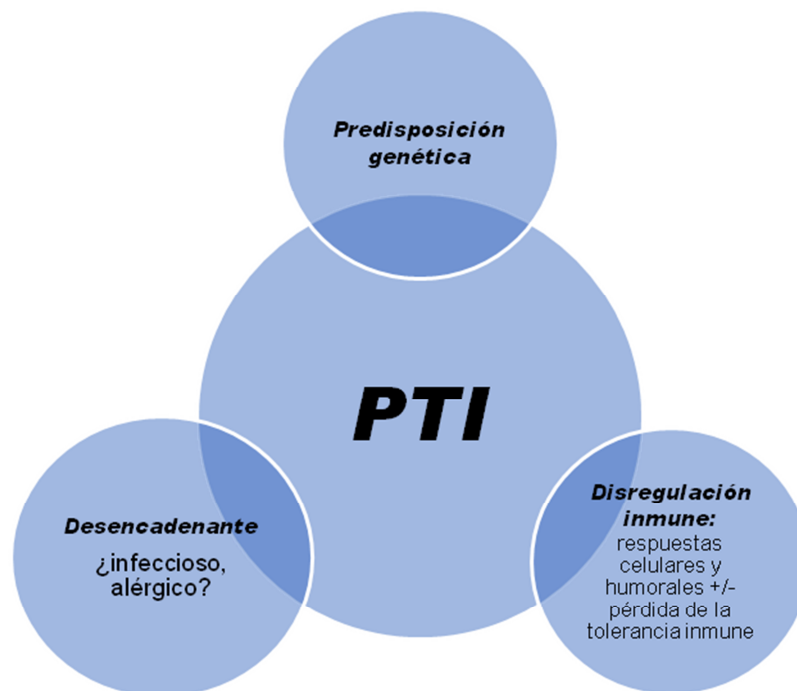


Figura 1. Representación esquemática de la fisiopatología de la Trombopenia Inmune Primaria

Un elemento clave en la fisiopatología de la PTI es la pérdida de la autotolerancia, que se cree que está mediada por linfocitos T, pero este mecanismo también sigue siendo en parte desconocido. Diferentes estudios sobre cinética plaquetaria ⁽⁶⁻⁸⁾ sugieren que los mecanismos de producción y destrucción de plaquetas podrían explicarse no sólo por la presencia de autoanticuerpos, sino también por otros mecanismos como una apoptosis anormal y una disregulación de la trombopoyetina. Aunque en la PTI existe un mayor número de megacariocitos maduros en comparación con los controles normales, la maduración de estas células parece estar afectada, y su apoptosis acelerada. Todos estos datos corroboran el

complejo entramado de reacciones celulares y bioquímicas que se producen en el contexto de la PTI.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

La PTI es la causa más frecuente de trombopenia de presentación aguda en un niño sano. La incidencia en menores de 15 años se estima en unos 5 casos por 100.000 habitantes/año. Esta cifra probablemente está subestimada, ya que estos datos se basan en registros de pacientes que desarrollan síntomas asociados a la trombopenia y son hospitalizados, y, en muchas ocasiones, este trastorno tiene muy poca sintomatología y se diagnostica de forma accidental en una analítica rutinaria ⁽⁹⁾.

Los niños pueden presentar una PTI a cualquier edad, pero existen 2 picos de mayor incidencia: uno entre dos y cinco años y otro, de menor intensidad, en la adolescencia. La mitad de los pacientes con PTI tienen entre uno y cuatro años de edad y aproximadamente el 80 por ciento son menores de ocho años ⁽⁹⁾. Existen diferencias en la distribución de este trastorno en función del sexo y la edad. Según un registro internacional con más de 2.000 niños diagnosticados de PTI, el Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS), en la infancia existe un ligero predominio de los niños frente a las niñas, especialmente en los lactantes (1,7:1 entre los 3 meses y los 12 meses). Esta relación se iguala en los niños en edad escolar y se invierte en la adolescencia, existiendo en ese momento un predominio de casos en el sexo femenino (1,2:1). Este predominio de los casos de PTI en mujeres se mantiene en la edad adulta ^(10,11).

Se han descrito agrupamientos de casos en determinadas estaciones del año, con un pico de incidencia en la primavera y principios del verano, en probable relación con desencadenantes virales, y en algunos estudios también se ha asociado la PTI con procesos alérgicos (rinitis, dermatitis), aunque esta asociación no se ha demostrado de forma consistente en ninguna publicación ^(9,11). También se ha establecido la asociación de determinadas infecciones, como el *Helicobacter pylori*, con el desarrollo de PTI, pero los datos son poco concluyentes, especialmente en la población pediátrica ⁽¹²⁾.

Los pacientes con PTI no suelen tener antecedentes personales ni familiares de alarma, de hecho, la presencia de rasgos dismórficos, síntomas sistémicos (fiebre, anorexia, dolores óseos y articulares, pérdida de peso), la toma de fármacos que

puedan alterar la hemostasia, o la presencia de antecedentes familiares de trombopatía o sangrados, deben hacer dudar del diagnóstico de PTI y pensar en otras posibilidades diagnósticas para explicar la trombopenia, con un abordaje diagnóstico y terapéutico diferente. En las siguientes tablas (Tablas I y II) se resumen las principales causas de trombopenia, en función del mecanismo de producción:

Tabla I. Causas principales de trombopenia por destrucción plaquetaria

TROMBOPENIA POR DESTRUCCIÓN DE PLAQUETAS
<p><u>INMUNOMEDIADA</u></p> <p>Trombopenia Inmune Primaria</p> <p>Trombopenia inducida por Fármacos (Ibuprofeno, Heparina, Vancomicina)</p> <p>Lupus eritematoso sistémico (LES)</p> <p>Inmunodeficiencias primarias : Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS), Inmunodeficiencia común variable (ICV), etc.</p> <p>Infección</p> <p>Trombopenia Inmune Neonatal</p> <p>Trombopenia post-trasplante</p>
<p><u>NO INMUNOMEDIADA</u></p> <p>Síndrome hemolítico urémico</p> <p>Purpura Trombótica Trombocitopénica</p> <p>Coagulación intravascular diseminada (CID)</p> <p>Hipotermia</p> <p>Kassabach-Merrit</p> <p>Hiperesplensimo</p> <p>Enfermedades cardiacas (congénitas o adquiridas)</p> <p>Terapia extracorpórea (Bypass cardiopulmonar)</p>

Tabla II. Causas principales de trombopenia por defectos en la producción

TROMBOPENIA POR DISMINUCIÓN DE PRODUCCIÓN
Infección (sepsis, Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH, Rubeola, Parvovirus, Virus de Epstein Barr VEB, Citomegalovirus CMV, Hepatitis C, Rickettsias, Tuberculosis TBC, Helicobacter pylori)
Déficit nutricional (ácido fólico y vitamina B12)
Fallo medular adquirido <ul style="list-style-type: none"> • Anemia aplásica • Fármacos • Infección • Síndrome mielodisplásico
Fallo medular por infiltración <ul style="list-style-type: none"> • Leucemia • Metástasis de tumores sólidos
Enfermedades con diagnóstico genético establecido <ul style="list-style-type: none"> • Wiscott-Aldrich • Insuficiencias medulares congénitas (Shwachman-Diamond, Anemia de Fanconi, Disqueratosis Congénita, Trombopenia Congénita Amegacariocítica) • Bernard-Soulier • Von Willebrand

El diagnóstico de PTI sigue siendo de exclusión. Una historia personal y familiar del paciente y un examen físico completamente normales (salvo las manifestaciones hemorrágicas), y la presencia de trombopenia aislada, constituyen las herramientas clave para establecer la posibilidad diagnóstica de PTI.

La PTI tiene una presentación, características y curso clínico muy variables. La mayoría de los pacientes presentan antecedentes de infección viral (60 % infección de vías altas y exantemas), inmunización (más frecuente en relación con administración

de la vacuna triple vírica) o infección bacteriana en las semanas previas al cuadro de PTI. Se cree que este antecedente infeccioso desencadena la producción de autoanticuerpos entre 1 y 4 semanas después, provocando la trombopenia ⁽⁹⁾.

La PTI se caracteriza fundamentalmente por sintomatología hemorrágica a 3 niveles: piel (petequias, equimosis, hematomas subcutáneos), mucosas (epistaxis, gingivorragia, sangrado bucal, sangrado conjuntival) y órganos (menorragia, hemorragia gastrointestinal, hematuria, hemorragia intracraneal [HIC], etc). El principal riesgo de los pacientes con PTI es la hemorragia, pero no siempre hay una correlación exacta entre la cifra de plaquetas y las manifestaciones de sangrado. La mayoría de los pacientes están asintomáticos o tienen petequias, hematomas o equimosis aislados en piel o mucosas. Sin embargo, algunos casos pueden sufrir hemorragias más graves. Sólo el 3 % de los pacientes pediátricos con PTI presentan sintomatología de sangrado clínicamente significativa, siendo las manifestaciones más frecuentes la epistaxis y el sangrado gastrointestinal ⁽⁹⁾. Las manifestaciones hemorrágicas suelen estar en relación con la gravedad de la trombopenia (sobre todo si la cifra de plaquetas es menor de $10.000/\text{mm}^3$), aunque como se ha dicho previamente, no existe una correlación exacta entre estas variables. La complicación más grave y temida es la HIC, cuya frecuencia oscila entre 0,1-0,6%. No se ha establecido un factor predictor del riesgo de HIC en los pacientes con PTI, aunque la presencia de antecedentes de un traumatismo craneoencefálico (TCE), la ingesta de medicaciones que interaccionan en la hemostasia y la presencia de coagulopatía son factores de riesgo claramente establecidos para el desarrollo de HIC en todos los pacientes trombopénicos ^(9, 13,14).

Como ya se ha comentado previamente, no existe una prueba diagnóstica de confirmación de PTI. La única exploración complementaria mandatoria es el hemograma, donde se objetiva trombopenia, generalmente grave. En más de la mitad de los pacientes, el recuento de plaquetas en el momento del diagnóstico es menor de $20.000/\text{mm}^3$.

En todos los casos debería hacerse un frotis sanguíneo, que sirve para 2 cosas: excluir la pseudotrombopenia por aglutinación plaquetaria debido al ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), presente frecuentemente como anticoagulante en los tubos de hemograma y también para confirmar la presencia de trombopenia aislada, sin otras anomalías en la serie roja o blanca (blastos, esquistocitos), que pudiesen explicar la trombopenia asociada a otra enfermedad. Aparte de la

trombopenia, otras anomalías hematológicas sólo pueden aceptarse dentro del diagnóstico de PTI si se pueden explicar fácilmente (por ejemplo, una anemia debida una epistaxis marcada). La presencia de algunas plaquetas grandes, puede indicar un aumento de la producción, típico de la PTI, pero un predominio muy marcado de plaquetas gigantes debe hacer pensar en otros diagnósticos ⁽³⁾.

La justificación para realizar un examen de médula ósea en una PTI se basa en el temor a diagnosticar erróneamente una leucemia aguda o una aplasia medular. Sin embargo, los datos no fundamentan este temor. En una revisión retrospectiva de protocolos de leucemia linfoblástica realizada en Estado Unidos, ninguno de los 2.239 niños con leucemia aguda había presentado trombocitopenia aislada al diagnóstico; siempre aparecía asociada a neutropenia, anemia y/o hepatoesplenomegalia ⁽¹⁵⁾.

Calpin et al revisaron un total de 484 aspirados de médula ósea y encontraron que ningún niño con trombopenia aislada por debajo de $50.000/\text{mm}^3$ tenía leucemia aguda. Sin embargo, el 98 % de los niños con características hematológicas atípicas en el frotis sanguíneo tenían leucemias y/o aplasia ⁽¹⁶⁾. Con estos datos parece razonable reservar el estudio de médula ósea para los niños con enfermedad clínica atípica y/o alteraciones analíticas asociadas a la trombopenia.

1.3 EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La PTI en la infancia es una enfermedad benigna y autolimitada. Diferentes registros y publicaciones han demostrado una remisión superior al 60 % en los 6 meses tras el diagnóstico, independientemente del tratamiento recibido ^(3,9).

La identificación de factores predictores de la remisión es difícil de establecer, en diferentes estudios se ha encontrado una relación entre la evolución favorable y las siguientes variables: ^(3,17-20)

- Edad menor de 10 años en el momento del diagnóstico.
- Inicio abrupto (menos de 2 semanas) de los síntomas al diagnóstico.
- Presencia de una Infección viral previa.
- Recuento de plaquetas muy bajo ($< 5.000/\text{mm}^3$)
- Sexo masculino.

La presencia de leucopenia (leucocitos totales $< 6.000/\text{mm}^3$) parece asociarse sin embargo a un mayor riesgo de PTI persistente o crónica ⁽²¹⁾.

1.4 TRATAMIENTO

El tratamiento de la PTI se basa en la inmunomodulación, dada la etiopatogenia autoinmune de este trastorno. Los fármacos más frecuentemente empleados a lo largo de los años han sido los corticoides y las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV):

1.4.1. Corticoides: el tratamiento histórico para tratar a los niños con PTI fue durante décadas la prednisona oral a una dosis de 2 mg/kg/día (60 mg/m²/día) durante 3-4 semanas ^(3,22). A lo largo de los años se publicaron estudios con dosis más altas de corticoides (metilprednisolona intravenosa en pauta de 3-5 días), con clara mejoría de las cifras de plaquetas en un periodo corto de tiempo (48-72 horas), pero con aparición de efectos secundarios ⁽²³⁾. El hecho de que la población infantil sea especialmente susceptible a los efectos deletéreos de las dosis prolongadas de corticoides, unido al descubrimiento de las inmunoglobulinas como tratamiento para la PTI aguda, hizo que durante varios años, los especialistas pediátricos prefiriesen las IGIV como terapia de elección en la PTI. A partir del año 2000, diferentes publicaciones establecieron que un ciclo muy corto de altas dosis de Prednisona (4 mg/kg/día durante 4 días) era eficaz (plaquetas $>20.000/\text{mm}^3$ en 48 horas), sin objetivarse efectos secundarios graves, siendo en la actualidad ésta la pauta de elección cuando se administran corticoides para tratar la PTI ^(3,24).

1.4.2. Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV): en 1981 *Imbach* demostró que la IGIV podía revertir la trombocitopenia en niños con PTI ⁽²⁵⁾. La IGIV bloquea los receptores Fc en los macrófagos del sistema reticuloendotelial y modula su expresión y afinidad. Además tiene efecto sobre la producción de citoquinas y la inmunidad celular. Dosis de 0,4 g/kg durante 5 días demostraron ser tan eficaces como la dosis alta de metilprednisolona y las dosis prolongadas de prednisona. Varios estudios demostraron la superioridad de las IGIV sobre los corticoides, en relación al grado y duración de la respuesta. Por este motivo durante muchos años se establecieron como tratamiento de elección de la PTI, sobre todo en la infancia ⁽³⁾. El ciclo largo de IGIV (0,4 g/kg durante 5 días) fue remplazado por uno más corto (IGIV 1 gr/kg durante 2 días o dosis única de 0,8 g/kg), sin cambios en los resultados de eficacia ^(3,26).

1.4.3. Inmunoglobulina anti D (Ig anti D): en los últimos años, la inmunoglobulina anti-Rhesus ha surgido como tratamiento para los pacientes con PTI Rh (D) positivos. Los anticuerpos anti-D cubren los hematíes y los receptores Fc de los macrófagos. Así, la destrucción por el sistema reticuloendotelial de los hematíes reemplaza a la destrucción de las plaquetas. El uso de Ig anti D en el tratamiento de primera línea de la PTI en la infancia sigue siendo controvertido actualmente. Además, su disponibilidad es menor que la IGIV convencional ⁽³⁾.

En las últimas décadas se han desarrollado múltiples fármacos para el tratamiento de la PTI, algunos de ellos con efecto inmunomodulador (rituximab, MMF, etc.), y otros, con efecto estimulador de la producción de plaquetas (análogos de la trombopoyetina). Dentro de los análogos de la trombopoyetina (ATPO), con el que más experiencia existe hasta la fecha en los niños es con el Romiplostim, aunque recientemente ha sido reconocida la indicación pediátrica del Eltrombopag ^(27,28).

La esplenectomía también se empleó durante mucho tiempo como tratamiento de la PTI. Al extirpar el bazo se elimina el lugar primario de destrucción plaquetaria y podría ser teóricamente una opción terapéutica para la PTI. De hecho, hasta hace 20 años era un arma terapéutica empleada frecuentemente, con unas tasas de respuesta superiores al 70 %. Sin embargo, actualmente, dada la irreversibilidad de procedimiento y la alta susceptibilidad de complicaciones en los pacientes esplenectomizados, sobre todo los pediátricos, se trata de una opción de tratamiento en desuso, empleándose sólo en casos seleccionados (PTI de larga duración, con mala tolerancia a los tratamientos y/o claro deterioro de la calidad de vida del paciente) ^(3,9,29).

Clásicamente la indicación de tratamiento en la PTI se basaba casi exclusivamente en aumentar la cifra de plaquetas, por lo que, dado que los pacientes con PTI suelen tener al diagnóstico una trombopenia grave, la mayoría recibía terapia. En la actualidad, dado que los registros internacionales han demostrado un curso favorable de esta enfermedad en un número alto de pacientes, incluso sin tratamiento, además de los parámetros analíticos, se valoran otros parámetros y variables (clínicos, sociofamiliares, etc.), para establecer la indicación de tratamiento ^(9,13,29). En la Tabla III se resumen los principales tratamientos recomendados en la PTI de reciente diagnóstico en la actualidad.

Tabla III. Principales tratamientos en la Trombopenia Inmune Primaria

Tratamiento	Respuesta	Tiempo	Repuesta mantenida	Toxicidad
Inmunoglobulina intravenosa (0,8-1 g/kg)	>80%	1-2 días	70 %	Fiebre, meningitis aséptica, cefalea, trombosis, reacción transfusional
Prednisona (4 mg/kg/día durante 3-4 días)	>75%	2-7 días	70-80 %	Gastritis, hiperglucemia, cambios humor
Inmunoglobulina antiD	50-70 %	>50% en 24 horas	70 %	Similares a las de la Inmunoglobulina intravenosa, además hemólisis (administrar en Rh+), fallo renal
“Watch and wait”	>75% en 6 meses	0 días – 6 meses	En general sí	Ansiedad familiar, restricción actividad...

Con los datos que sabemos en la actualidad, de la rareza del sangrado grave, la ausencia de evidencia de que el tratamiento previene el sangrado severo, y los costes y toxicidades conocidos de los diferentes tratamientos, actualmente se aboga por un tratamiento más conservador, recomendando la observación para los niños asintomáticos o mínimamente sintomáticos con diagnóstico reciente de PTI, independientemente del recuento de plaquetas. En el caso de recibir tratamiento, no existe uno que sea claramente superior, lo recomendable sería valorar los pros y contras con los pacientes y sus familias para alcanzar un plan de tratamiento individualizado, que tenga en cuenta la edad del paciente, sus comorbilidades, su estilo de vida, sus valores, preferencias y, por último, también las consideraciones farmacoeconómicas ^(9,13,29).

Siguiendo las recomendaciones internacionales, en 2010, la Sociedad Española de Hematología Y Oncología Pediátricas (SEHOP) publicó un protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria, denominado PTI 2010, donde se proponía un algoritmo diagnóstico y terapéutico, basándose en las guías

clínicas disponibles en ese momento, las revisiones bibliográficas, los ensayos clínicos y el consenso de sus miembros ⁽³⁰⁾. El objetivo principal era el mismo que los consensos internacionales, disminuir la variabilidad clínica en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos con el fin de obtener los mejores resultados clínicos, con la menor incidencia en la calidad de vida (QoL) y los mínimos efectos adversos en los pacientes pediátricos con PTI. En este protocolo se establecía que el objetivo del tratamiento debía ser prevenir las hemorragias con relevancia clínica, más que corregir las cifras de plaquetas hasta valores normales, estableciendo las decisiones terapéuticas en función de múltiples factores, y no sólo en las cifras de plaquetas. En este documento se concluía, tras revisar la evidencia disponible, que los niños con PTI sin sangrado no requerían obligatoriamente tratamiento, independientemente del número de plaquetas, siendo imprescindible para establecer esta estrategia el asegurarse un control y seguimiento estrecho ⁽³⁰⁾.

En caso de sangrado o en circunstancias de riesgo, se aconsejaban tratamientos para lograr un rápido ascenso de los recuentos de plaquetas para prevenir o frenar las hemorragias. Un concepto importante era evitar tratamientos innecesarios, potencialmente tóxicos, en pacientes asintomáticos o con descensos moderados de las plaquetas y conseguir una adecuada calidad de vida con la mínima toxicidad asociada a la terapia ^(30,31).

El tratamiento de las PTI persistentes o crónicas no era motivo de revisión en este protocolo, dada su complejidad y las diferentes alternativas médicas o quirúrgicas que se pueden plantear, que deben de ser individualizadas en cada caso ⁽³⁰⁾.

2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

En el año 2013 se pone en marcha una consulta especializada en Hematología Pediátrica no oncológica en el Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza (HUMS), dependiente de la Unidad de Oncopediatría, para encargarse del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes diagnosticados de procesos hematológicos benignos, entre ellos, los pacientes con PTI. Hasta esa fecha estos pacientes eran valorados por diferentes especialistas dentro del hospital, en función de la unidad donde tuviese lugar su ingreso y su edad, principalmente.

Basándose en el protocolo de la SEHOP previamente citado ⁽³⁰⁾, en febrero de 2014, se revisa el protocolo de actuación ante los pacientes con PTI en Urgencias del HUMS (Anexo I). El uso de este protocolo se propone para los niños que acudan a Urgencias con sintomatología compatible con PTI, ya sea por primera vez o pacientes ya diagnosticados de PTI que presenten disminución de su cifra de plaquetas.

La justificación de este trabajo es la necesidad de conocer si los cambios en la estrategia terapéutica tras la actualización del protocolo de actuación a comienzos de 2014 supuso alguna modificación en el curso clínico de estos pacientes.

3. OBJETIVOS:

3.1 OBJETIVO GENERAL

Describir las características epidemiológicas, analíticas y clínicas de los pacientes pediátricos diagnosticados de PTI tratados en una unidad de Hematología no oncológica de un hospital terciario, las opciones terapéuticas recibidas en este grupo de pacientes, las diferentes respuestas al tratamiento y la evolución a lo largo de 3 años de seguimiento.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.2.1** Establecer factores clínicos, epidemiológicos y analíticos que predigan el curso evolutivo de los pacientes con PTI.
- 3.2.2** Analizar la evolución de los pacientes en función de los tratamientos recibidos.
- 3.2.3** Comparar estos resultados con los de otros grupos de trabajo, registros o centros especializados en Hematología Pediátrica.

4. MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo observacional y analítico mediante la revisión de informes de alta e historias clínicas de los pacientes diagnosticados de PTI seguidos en la consulta de Hematología Pediátrica no oncológica del HUMS de Zaragoza.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes menores de 15 años diagnosticados de PTI, atendidos en esta consulta entre enero de 2013 y octubre de 2016.

Los datos recogidos incluían variables demográficas y epidemiológicas, datos analíticos, tratamiento recibido, respuesta al mismo e información sobre el seguimiento y evolución tras el fin de tratamiento.

Toda la información fue recogida bajo el cumplimiento de la Ley de Protección de Datos.

Existen dos grupos de pacientes:

1. Pacientes diagnosticados antes de febrero del año 2014, que recibieron tratamientos prescritos según el criterio del médico responsable.
2. Pacientes diagnosticados después de febrero de 2014 a los que se aplicó el protocolo sobre el manejo de PTI del HUMS (Anexo I).

En el protocolo sobre el manejo de PTI del HUMS el diagnóstico de PTI se establece por:

- Trombocitopenia $<100.000/\text{mm}^3$ con serie roja normal (puede existir anemia si sangrado significativo) y serie blanca normal.
- Ausencia de enfermedad infecciosa aguda concomitante en el momento del diagnóstico (mononucleosis, hepatitis...).
- Ausencia de enfermedad sistémica de base (lupus eritematoso sistémico, linfoma, inmunodeficiencia...).
- Ausencia de síntomas sistémicos (fiebre, anorexia, dolor óseo, pérdida de peso, palidez, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, ictericia).
- Exploración física normal, salvo signos de sangrado (no hepatoesplenomegalia, ni adenopatías, ni rasgos dismórficos).

- Megacariocitos normales o aumentados en médula ósea. Este criterio puede ser reemplazado por la presencia de remisión completa espontánea o inducida por fármacos en aquellos pacientes a los que no se les ha realizado aspirado de médula ósea.

Se establecen las siguientes definiciones, criterios de evaluación y respuesta al tratamiento, basadas en el protocolo PTI 2010 de la SEHOP.

4.1 CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA

- 4.1.1 PTI de reciente diagnóstico: desde el momento del diagnóstico hasta los 3 meses de evolución. Constituyen el 50 % de los casos
- 4.1.2 PTI persistente: duración entre los 3 y 12 meses desde el diagnóstico, incluye pacientes que no alcanzan la remisión completa de forma espontánea y pacientes que no mantienen la remisión completa después de suspender el tratamiento instaurado. Constituyen el 30 % de los pacientes.
- 4.1.3 PTI crónica: pacientes que continúan con trombocitopenia después de 12 meses desde el diagnóstico. Constituyen el 20 % de los pacientes.

4.2 CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- 4.2.1 Remisión completa (RC): Recuento igual o superior a $100.000/\text{mm}^3$ mantenido más de seis semanas tras la supresión del tratamiento.
- 4.2.2 Remisión parcial (RP): Elevación sobre la cifra inicial con recuento entre 30.000 y $100.000/\text{mm}^3$ mantenido más de seis semanas tras la supresión del tratamiento.
- 4.2.3 Ausencia de respuesta (AR): sin modificaciones clínicas ni analíticas.
- 4.2.4 Respuesta transitoria (RT): Mejoría inicial con nueva clínica o recuento inferior a $30.000/\text{mm}^3$ antes de seis semanas de haber finalizado el tratamiento.
- 4.2.5 Recaída (REC): Recuento inferior a $30.000/\text{mm}^3$ después de seis semanas de haber finalizado el tratamiento, habiéndose obtenido previamente una remisión completa (RC) o parcial (RP).

En el protocolo del HUMS, como en el de la SEHOP, se establece que el principal objetivo del tratamiento es evitar las complicaciones hemorrágicas, más que aumentar el número de plaquetas, dado que existen cada vez más sociedades científicas partidarias de una actitud expectante (“watch and wait”) respecto al manejo de la PTI en la edad pediátrica, si la situación clínica (ausencia de síntomas de sangrado relevante) y sociofamiliar (accesibilidad al centro hospitalario, estilo de vida) lo permite, dado el escaso número de pacientes con complicaciones clínicas significativas. Como recomendaciones generales en todos los pacientes con PTI en este protocolo se aconseja:

- Evitar inyecciones intramusculares, punciones vasculares en vasos de difícil compresión, SNG, enemas rectales.
- No usar fármacos que alteren la agregación plaquetaria.
- Evitar deportes de contacto (esquí, boxeo, hockey, artes marciales, rugby, waterpolo, deportes de riesgo...).

Según el protocolo de manejo de la PTI de Urgencias del HUMS, para iniciar el tratamiento farmacológico se deben cumplir los criterios diagnósticos. En caso de cumplirse, se recomienda tratamiento precoz en los casos de sangrado activo, aparición de factores de riesgo y/o trombopenia severa.

Se considera sangrado activo los siguientes supuestos:

- Epistaxis que precisa taponamiento y/ o dura más de 5 minutos.
- Hematuria macroscópica.
- Hemorragia digestiva macroscópica.
- Menorragia (uso del doble de compresas/tampones respecto al habitual).
- Sangrado bucal, gingivorragia de más de 5 minutos de duración.
- Presencia de ampollas hemorrágicas linguales o en mucosa yugal.
- Hemorragia subconjuntival difusa (no lesiones petequiales aisladas).
- Cualquier hemorragia con riesgo razonable de precisar transfusión de hematíes.

Se consideran factores de riesgo hemorrágico:

- Hematuria.

- Traumatismo craneoencefálico (TCE), politraumatismo previo.
- Toma de antiagregantes en los 7-10 días previos al diagnóstico.
- Comorbilidades: presencia de diátesis hemorrágica: coagulopatía, vasculitis.

A pesar de las controversias acerca de la necesidad de tratar o no, en este protocolo se recomienda:

- A. Si plaquetas $> 10.000/\text{mm}^3$ sin factores de riesgo y con sangrado cutáneo exclusivo: Observación con controles.
 - a. Si plaquetas $< 40.000/\text{mm}^3$ ingreso para controlar en planta.
 - b. Si plaquetas $> 40.000/\text{mm}^3$, alta a domicilio con control analítico por su pediatra en 24 horas (si fuera fin de semana el control en Urgencias del HUMS).

- B. Si plaquetas $< 10.000/\text{mm}^3$ ó factores de riesgo ó sangrado cutáneo/mucoso: prednisona con control a las 72 horas.
 - a. Si no mejoría, IGIV +/- corticoides en función de la sintomatología.
 - b. Si refractario, valorar Ig ant iD (si el paciente es Rh+) y/o bolus de corticoides.

- C. Sangrado activo: administrar una dosis de IGIV y control a las 24 horas
 - a. Si persiste sangrado activo: añadir corticoides y/o segunda dosis de IGIV.
 - b. Si desaparece la clínica valorar en 72 horas:
 - i. si $> 20.000/\text{mm}^3$, observación.
 - ii. si $< 20.000/\text{mm}^3$ o nuevo sangrado, iniciar corticoides, y si refractario, valorar Ig antiD o bolus de corticoides.

Las pautas y dosis de tratamientos recomendadas en el protocolo son:

- Prednisona 4 mg/kg/día 4 días vía oral, después 2 mg/kg/día 3 días y suspender.
- IGIV: 0,8-1gr/kg/día (dosis máxima 2 gr/kg) a pasar en 6-8 horas.

- Dexametasona: 0,6 mg/kg/día dosis única vía oral durante 4 días.
- Rituximab: 375 mg/m² iv semanal durante 4 semanas.
- Romiplostim semanal subcutáneo.

Respecto a la estadística descriptiva se obtuvieron tablas resumen para todas las variables en función de la variable explicativa principal siguiendo el procedimiento detallado a continuación:

- Variables cualitativas: frecuencias relativas y absolutas.
- Variables cuantitativas: mediana, media, valores máximo y mínimo, desviación estándar (DS).

Respecto a la estadística analítica, se emplearon diferentes test y pruebas para establecer relaciones entre las variables registradas:

- Chi-cuadrado para comparar variables cualitativas y T de Student para comparar variables cuantitativas.
- Estudio de regresión logística binaria, siendo la variable dependiente el tipo de PTI según el tiempo de evolución (menor o igual a 12 meses/mayor de 12 meses)
- Estudio de supervivencia: se definió supervivencia libre de eventos (SLE) como el tiempo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la aparición de (lo que ocurriese primero): descenso en las plaquetas <30.000/mm³ tras recibir tratamiento, muerte, alta de la consulta o final del estudio (31 de octubre de 2016). Se estimaron el tiempo medio de supervivencia, el intervalo de supervivencia y el porcentaje de SLE. Las curvas de supervivencia se realizaron mediante el método de Kaplan-Meier. Se comparó la diferencia en la supervivencia libre de eventos en función de diferentes factores clínicos, diagnósticos y terapéuticos mediante el análisis univariable por Kaplan Meier, empleando el test log-rank.

La significación estadística se estableció para un valor de p o B menor de 0,05. El análisis estadístico de nuestros datos se realizó con el programa IBM SPSS Statistics versión 24.

5. RESULTADOS:

Entre enero de 2013 y octubre de 2016 fueron valorados en la consulta de Hematología Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) 509 pacientes por algún tipo de trastorno hematológico benigno. De los 509 pacientes, 44 (8,6%) estaban diagnosticados de trombopenia, y de esos 44 casos, 32 pacientes (6,2 % del total, 72 % de las trombopenias) tenían un diagnóstico de trombopenia inmune primaria (PTI). Se excluyó del estudio un paciente porque sólo había acudido en una ocasión en la consulta, ante la ausencia de datos suficientes. En 13 casos, el diagnóstico fue hecho antes del inicio de la actividad en la consulta, y en 18 casos tras el inicio de la actividad de la misma.

Tabla 5.1. Distribución de casos según año de diagnóstico

Año de diagnóstico	Número de pacientes diagnosticados
2007	1
2009	1
2010	1
2011	3
2012	7
2013	6
2014	7
2015	3
2016	2

Según datos del Instituto Aragonés de Estadística, la población menor de 14 años en Aragón correspondiente a los años 2014 y 2015 eran 185.701 y 185.289 habitantes respectivamente. Aunque no es posible hacer un cálculo exacto, ya que en el HUMS no se atienden todos los pacientes menores de 14 años de Aragón, y sí de otras comunidades autónomas colindantes, con este número de diagnósticos se puede establecer una incidencia anual en los menores de 14 años de 2,6 casos/100.000 habitantes/año.

La distribución por género de los 31 casos fue la siguiente: 18 hombres fueron diagnosticados de PTI, frente a 13 mujeres (relación 1,3:1), con una edad media al diagnóstico de 4,55 años, una mediana de 4 años y un intervalo de 0-13 años, siendo la edad mínima de diagnóstico 3 meses. La mayoría de los pacientes (27 de 31; 87,1 %) tenían una edad menor de 10 años al diagnóstico, siendo el grupo más amplio el de los hombres con una edad entre 2 y 4 años (10 pacientes; 32,2 %).

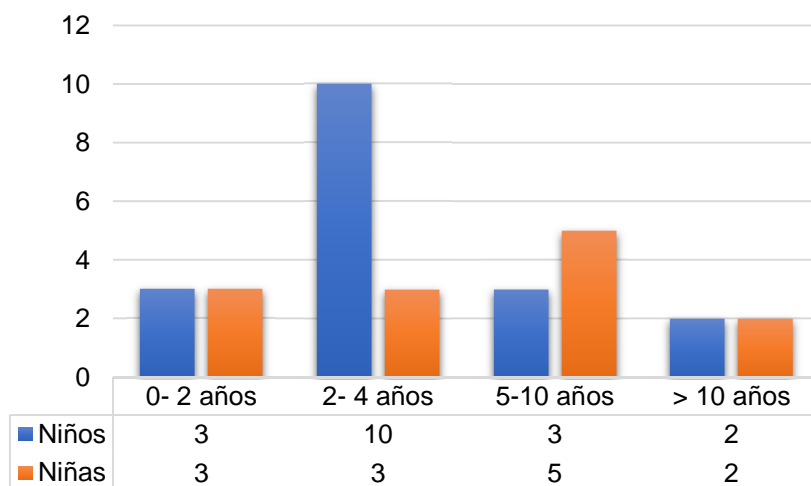


Figura 5.1. Distribución de casos por edad y sexo

Tabla 5.2. Distribución por edad (años) y sexo de los pacientes con PTI

	n	Media	Mediana	Intervalo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
Total	31	4,55	4	0-13	2	4	6
Hombres	18	4,28	4	0-11	2,7	4	5,25
Mujeres	13	4,92	5	0-13	1,5	5	6,5

Respecto a la estación de diagnóstico, la mayoría se diagnosticaron en invierno (10/31; 32,3 %), aunque al agrupar los casos en 2 estaciones (primavera/verano, otoño/invierno), la distribución de los casos fue muy similar (16 versus 15 casos)

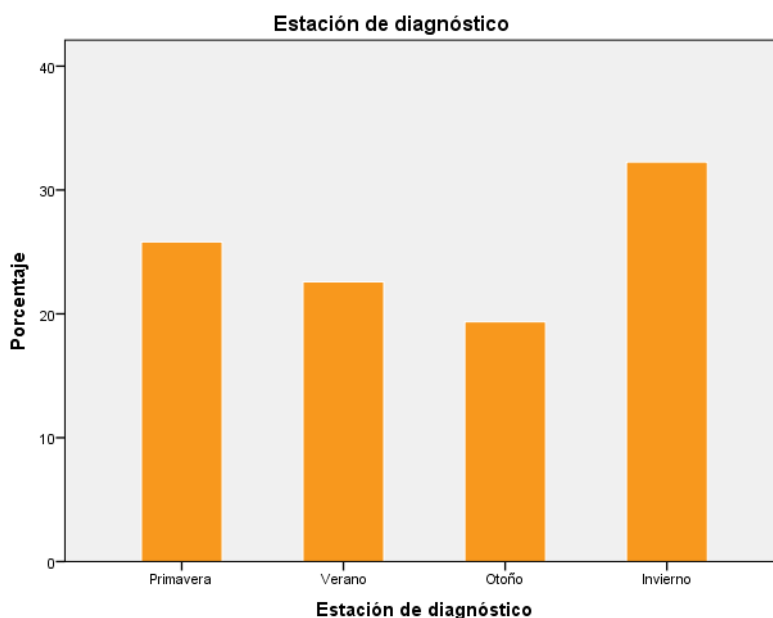


Figura 5.2. Distribución de los casos en función de la estación del año al diagnóstico

En relación a las manifestaciones clínicas, 2 pacientes (6,5 %) no presentaban ningún signo clínico de sangrado, estableciéndose el diagnóstico al hacer una analítica por otros motivos (preoperatorio, cuadro gastrointestinal intercurrente). En los veintinueve pacientes restantes sí se objetivaron signos de sangrado: cutáneo en todos ellos (29/31; 93,5 %), y mucoso en 12 casos (38,7%), siendo la epistaxis el sangrado más habitual (10/12; 83 %), seguido del sangrado gastrointestinal. No había constancia en las historias de ningún otro tipo de sangrado mucoso.

Ningún paciente presentaba antecedentes conocidos de coagulopatía, trombopatía, diátesis hemorrágica o trastorno inmunohematológico en familiares de primer y segundo grado, aunque en una paciente estos datos no pudieron ser aportados al ser adoptada. Respecto a los antecedentes personales, una paciente había presentado una infección gastrointestinal por *H. pylori*, recibiendo tratamiento erradicador antibiótico en el año previo al diagnóstico de PTI.

En ningún paciente se registró el antecedente de vacunación en las semanas previas al diagnóstico. Existía un antecedente infeccioso previo en 13 pacientes (41,9% del total), principalmente infecciones respiratorias y gastrointestinales.

Respecto a la sintomatología presente al diagnóstico, 2 pacientes (6,5 %) tenían fiebre superior a 38 °C y una paciente además refería artralgias generalizadas. En todos estos casos, dada la aparición de sintomatología de alarma, se realizó un estudio de medula ósea, que descartó otras patologías que pudiesen explicar la sintomatología presente, y que confirmaron el diagnóstico de PTI.

En la exploración física de todos los pacientes sólo se objetivaron signos de sangrado, sin presencia de visceromegalias, adenopatías, ni otros rasgos que pudiesen hacer replantearse el diagnóstico de PTI.

Al diagnóstico se extrajeron serologías virales en todos los pacientes, y se realizaron estudios de autoinmunidad (que incluyen determinación de anticuerpos antinucleares, complemento y en ocasiones niveles de inmunoglobulinas) a más de la mitad de la muestra (16/31), sin encontrarse hallazgos significativos en ninguna de estas exploraciones. Las cifras analíticas al diagnóstico de la muestra se resumen a continuación:

Tabla 5.3. Valores analíticos al diagnóstico

	n	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	DS
Leucocitos totales/ mm ³	29	4.900	15.700	9.891,03	10.100	3.051,36
Hemoglobina (gr/dl)	29	7,6	14,3	12,56	13	1,41
Plaquetas/mm ³	31	457	47.000	11.079,26	9.000	9.348,72
Volumen plaquetario (fl)	25	8,6	22,5	12,9	11,4	4,06

Entre los 31 casos con PTI, la cifra media de plaquetas al diagnóstico fue de 11.000/mm³, y la mediana de 9.000/mm³. Veintiséis pacientes (83,8 %) presentaban < 20.000 plaquetas/mm³ al diagnóstico, algo más de la mitad (16/31) tenían < 10.000 plaquetas/mm³, y se encontró trombopenia muy grave (< 5.000 plaquetas/mm³) en un 13 % de la muestra (4/31). Las cifras de hemoglobina fueron normales para los rangos de edad en la mayoría de los casos, salvo en 2, en los que se realizó un estudio de

médula ósea. Uno de los pacientes con anemia precisó la administración de una transfusión de concentrado de hematíes por cifras de hemoglobina < 8 gr/dl con repercusión clínica. Seis pacientes (19,4 %) presentaron leucocitos $< 6.000/\text{mm}^3$ al diagnóstico, De estos 6 pacientes, la mayoría (4; 66 %) evolucionaron hacia una PTI crónica.

A siete pacientes (22,6 %) se les realizó un aspirado de médula ósea, uno se realizó en el centro donde se hizo el diagnóstico, 2 por aparición de síntomas de alarma al diagnóstico (anemización importante sin claro sangrado asociado, artralgias), y en los 4 pacientes restantes se realizó por evolución tórpida y mala respuesta al menos a dos líneas de tratamiento. En todos los casos el resultado del estudio de médula ósea fue compatible con el diagnóstico de PTI, con una médula ósea morfológicamente normal, con megacariocitos aumentados.

De los 31 pacientes con PTI, tres (9,7 %) no recibieron ningún tratamiento médico a lo largo del seguimiento en la consulta de Hematología Pediátrica. Uno de los pacientes no tratados se diagnosticó antes de febrero del año 2014, cuando entra en vigor la actualización del protocolo del HUMS, y los otros 2 posteriormente. Presentaban unas cifras de plaquetas al diagnóstico que oscilaban entre 17.000 y 25.000/ mm^3 y sangrado cutáneo leve exclusivamente. Todos ellos evolucionaron a la curación en los 6 meses siguientes al diagnóstico.

Los 28 pacientes restantes sí recibieron algún tipo de tratamiento durante el seguimiento. Veintiún pacientes (67,7 %) fueron tratados antes de febrero de 2014, y 10 (32,3 %) tras la implantación del protocolo del HUMS actualizado. Trece pacientes (46,8 %), sólo recibieron un tratamiento, siendo el más empleado la prednisona (8 pacientes), seguido de las IGIV (5 pacientes). Doce pacientes precisaron recibir 2 líneas de tratamiento, por escasa respuesta clínica y/o analítica. El número de pacientes que recibieron otros tratamientos además de prednisona e IGIV fue mucho menor (3 pacientes recibieron además de los 2 fármacos citados previamente Dexametasona, Rituximab y/o análogos de la trombopoyetina).

Como efectos secundarios graves atribuibles a los tratamientos se registraron los siguientes: una sospecha de meningitis aséptica en relación a la administración de IGIV, un paciente con reacciones transfusionales en relación a la infusión de IGIV, que fue esplenectomizado, y una paciente con fracturas vertebrales múltiples secundarias

a una osteopenia grave en relación a varios bolus de metilprednisolona iv administrados en un centro hospitalario de otro país.

Se realizó esplenectomía a 3 pacientes con PTI refractarias a tratamiento, 2 de ellos antes del año 2014. En todos los casos se trataba de pacientes que habían recibido múltiples terapias, sin respuesta mantenida, y con una repercusión franca sobre su calidad de vida. Uno de los tres pacientes esplenectomizados persiste con trombopenia grave ($< 20.000/\text{mm}^3$) tras la esplenectomía.

De los 31 pacientes estudiados, 29 (93,5 %) alcanzaron una cifra mayor de 100.000 plaquetas/ mm^3 en algún momento de la evolución de la enfermedad, con un tiempo medio de 150 días y una mediana de 65 días. Once pacientes (35,4 %) presentaron un descenso por debajo de 30.000 plaquetas/ mm^3 durante su evolución, con un intervalo medio de 87 días y una mediana de 30 días. Todos los pacientes que disminuyeron sus cifras de plaquetas recibieron en algún momento al menos un tratamiento para la PTI (3 sólo prednisona, 4 tratamiento combinado con prednisona e IGIV y 4 pacientes habían recibido al menos tres fármacos inunomoduladores). Los pacientes que no recibieron ningún tratamiento aumentaron progresivamente sus cifras de plaquetas, en una media de 47 días y una mediana de 62 días.

Atendiendo al tiempo de evolución, de los 31 pacientes, la mayoría (23/31; 74,2 %), se resolvieron en los siguientes 12 meses al diagnóstico, mientras que 8 pacientes (25,8 %) cumplieron criterios de PTI crónica. Los pacientes diagnosticados de PTI crónica eran más frecuente mujeres, con una edad media más elevada que la muestra total, una cifra media de plaquetas más elevada al diagnóstico, unos leucocitos más bajos y sin antecedentes de infección previa en la anamnesis al diagnóstico.

Tabla 5.4. Características de los pacientes con Trombopenia Inmune Primaria en función de la evolución de la enfermedad (≤ 12 meses, > 12 meses)

	Todos los pacientes (n =31)	Menor o igual a 12 meses (n =23)	Mayor de 12 meses (n = 8)
Sexo			
Hombre N (%)	18 (58,1)	15 (65,2)	3 (37,5)
Mujer N (%)	13 (41,9)	8 (34,8)	5 (62,5)

Edad en años			
Media (intervalo)	4,55 (0-13)	3,70 (0-13)	7 (4-11)
< 10 años N (%)	27 (87,1)	22 (95,7)	5 (62,5)
≥ 10 años N (%)	4 (12,9)	1 (4,3)	3 (32,5)
Plaquetas totales			
Media/mm ³	11.079	9.889	14.500
Mediana/mm ³	9.000	9.000	9.000
Intervalo/mm ³	457-47.000	457-27.000	5.000-47.000
Plaquetas			
<10.000/mm ³ N (%)	16 (51,6)	12 (52,2)	4 (50)
≥ 10.000/mm ³ N (%)	15 (48,4)	11 (47,8)	4 (50)
Plaquetas			
< 5.000/mm ³ N (%)	4 (12,9)	4 (17,4)	0
≥ 5.000/mm ³ N (%)	27 (87,1)	19 (89,6)	8 (100)
Leucocitos totales			
Media	9.891	10.560	7.323
Mediana	10100	10.700	7.045
Intervalo	4.900-15.700	4.900-15.700	4.900-11.150
Leucocitos			
< 6.000/mm ³ N (%)	6 (19,4)	2 (8,7)	4 (50)
≥ 6.000/mm ³ N (%)	25 (80,6)	21(91,3)	4 (50)
Sangrado cutáneo			
No N (%)	2 (6,5)	2 (8,7)	0
Sí N (%)	29 (93,5)	21 (91,3)	8 (100)
Sangrado mucoso			
No N (%)	19 (61,3)	14 (60,9)	5 (62,5)
Sí N (%)	12 (38,7)	9 (39,1)	3 (37,5)
Infección previa			
No N (%)	18 (58,1)	10 (43,5)	8 (100)
Sí N (%)	13 (41,9)	13 (56,5)	0
Tratamiento			
No N (%)	3 (9,7)	3 (13)	0
Sí N (%)	28 (90,3)	20 (87)	8 (100)
Tipo de tratamiento			
IGIV sólo N (%)	5 (16,1)	5 (21,7)	0
Prednisona sólo N (%)	8 (25,8)	5 (21,7)	3 (37,5)
IGIV + Prednisona N (%)	12 (38,7)	10 (43,5)	2 (25)
IGIV+ Prednisona + otros N (%)	3 (9,7)	0	3 (37,5)
Esplenectomía N (%)	3 (9,7)	1 (4,3)	2 (25)

En los pacientes con PTI de más de 12 meses de evolución, comparándolos con los pacientes con PTI aguda o recurrente (de menos de 12 meses de evolución), se encontró una relación estadísticamente significativa con una edad más elevada al diagnóstico ($p = 0,01$), la presencia de leucopenia ($p = 0,01$) y la ausencia de infección ($p = 0,005$). No se encontró una relación estadísticamente significativa en relación a la cifra de plaquetas, la presencia de sangrado mucoso, ni el tratamiento recibido.

Tabla 5.5. Variables con significación estadística asociadas a Trombopenia Inmune Primaria de más de 12 meses de evolución

	≤ 12 meses (n =23)	> 12 meses (n = 8)	p valor
Edad en años			
Media	3,70	7	0,01
< 10 años	22	5	0,01
≥ 10 años	1	3	
Leucocitos totales			
Media	10.560	7.323	0,01
< 6.000/mm ³	2	4	0,01
≥ 6.000/mm ³	21	4	
Infección previa			
No	10	8	0,005
Sí	13	0	

Como se ha dicho previamente, once pacientes presentaron una caída por debajo de 30.000 plaquetas/mm³ en algún momento de la evolución de la enfermedad. De ellos, 8 evolucionaron a una PTI crónica y 3 se resolvieron antes de cumplir un año de diagnóstico, etiquetándose como PTI persistentes.

En el análisis de regresión logística binaria, empleando como variable dependiente el tipo de PTI (aguda/persistente o crónica), no se encontró ninguna asociación significativa con diferentes variables independientes: sexo, edad, leucocitos y plaquetas al diagnóstico, presencia de sangrado mucoso y tratamiento recibido.

Tabla 5.6. Estudio de regresión logística binaria. Variable dependiente: PTI aguda/crónica. Variables independientes: sexo, edad, leucocitos y plaquetas al diagnóstico, presencia de sangrado mucoso y tratamiento recibido.

	B	Significación de B	Exponencial de B. Exp(B)	95% IC para Exp(B)	
				Inferior	Superior
Sexo	-21,556	0,998	0,000	0,000	.
Edad al diagnóstico	16,170	0,994	10.529.997,850	0,000	.
Leucocitos/mm ³	-0,052	0,990	0,950	0,000	2.963,255
Plaquetas/mm ³	0,004	0,992	1,004	0,448	2,249
Sangrado mucoso	27,946	0,998	137.002.3323.000	0,000	.
Tratamiento recibido	37,080	0,996	1.269.461.737.000.000	0,000	.

El porcentaje de supervivencia libre de eventos (SLE) de toda la muestra, con un tiempo medio de seguimiento de 27,4 meses \pm 5,1 DS (IC 95 % 17,4-37,4) fue de 63,3 %.

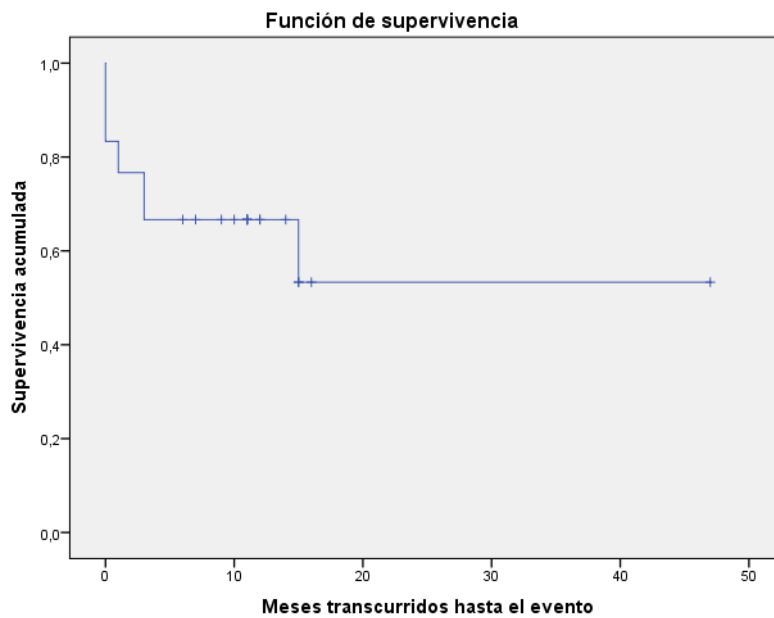


Figura 5.3. Representación gráfica del estimador de Kaplan–Meier para la supervivencia libre de eventos de la muestra a estudio

Se comparó la supervivencia libre de eventos (SLE) en función de varios factores epidemiológicos, clínicos y terapéuticos, encontrándose que fue mayor, aunque sin alcanzar significación estadística en los hombres, en los menores de 10 años, con signos de sangrado mucoso, con cifras de plaquetas muy bajas al diagnóstico ($< 5.000/\text{mm}^3$), sin leucopenia ($\geq 6.000/\text{mm}^3$), y tratados a partir de febrero de 2014. La SLE fue significativamente más elevada en los pacientes con antecedentes de proceso infeccioso previo al cuadro de PTI, y en el caso de la edad, los leucocitos y la fecha de tratamiento el p-valor obtenido fue muy cercano a la significación.

Tabla 5.7. Supervivencia libre de eventos en función de diferentes factores clínicos y analíticos.
p- valor obtenido mediante test log-rank

Variable	Nº pacientes	Nº eventos	SLE (%)	p
<u>Sexo</u>	30	11		
Hombre	17	5	70,6	0,37
Mujer	13	6	56,8	
<u>Edad</u>	30	11		
< 10 años	26	8	69,2	0,056
≥ 10 años	3	3	25	
<u>Sangrado mucoso</u>	30	11		
No	18	7	61,1	0,95
Sí	12	4	66,7	
<u>Infección previa</u>	30	11		
No	17	11	35	<0,05
Sí	13	0	100	
<u>Plaquetas</u>	30	11		
< 5.000/mm ³	4	0	100	0,16
≥ 5.000/mm ³	26	11	57,7	
<u>Leucocitos</u>	30	11		
< 6.000/mm ³	6	4	33,3	0,06
≥ 6.000/mm ³	24	7	70,8	
<u>Tratamiento</u>	30	11		
Antes de 02/2014	20	10	50	0,06
Después de 02/2014	10	1	90	

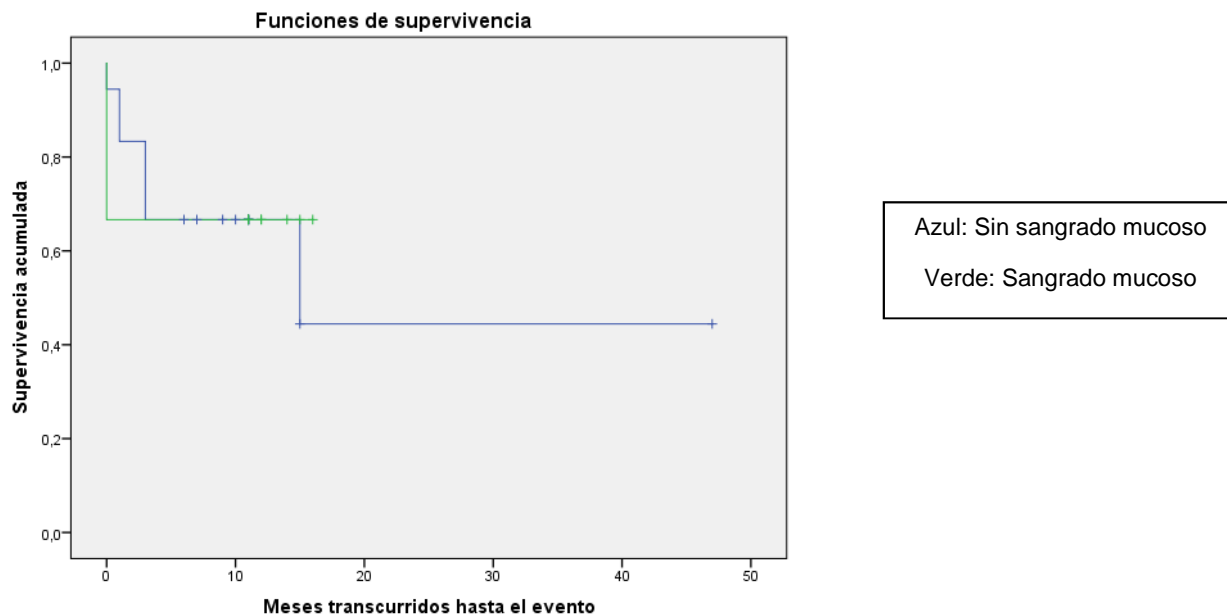


Figura 5.4. Representación gráfica del estimador de Kaplan–Meier para la supervivencia libre de eventos en función de la presencia de sangrado mucoso ($p = 0,95$)

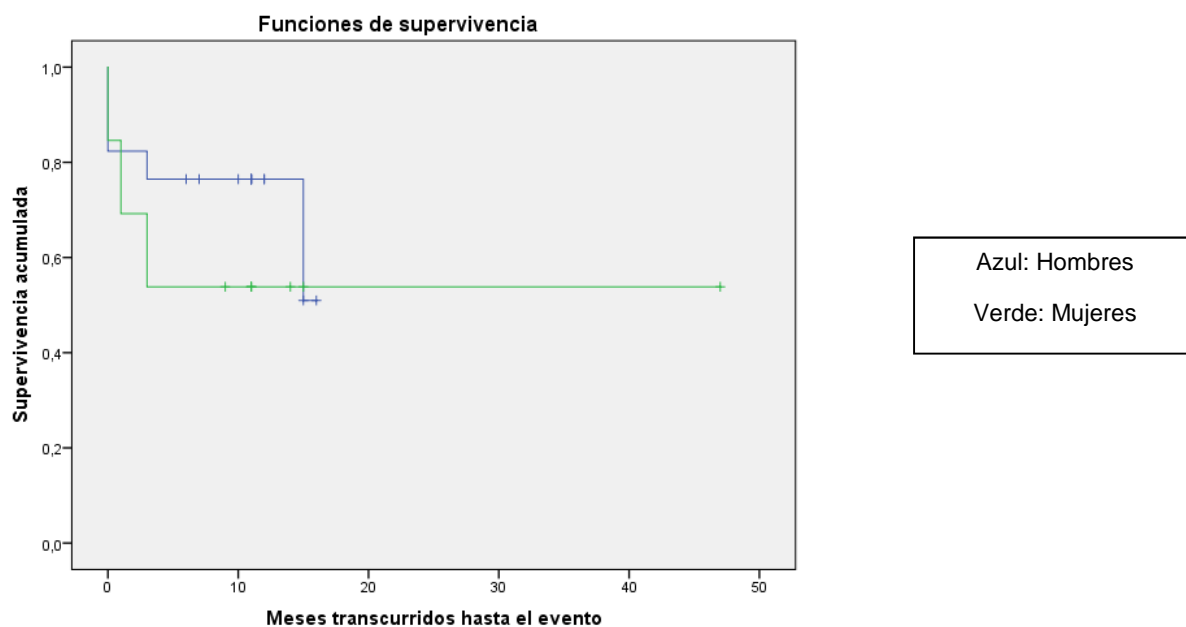


Figura 5.5. Representación gráfica del estimador de Kaplan–Meier para la supervivencia libre de eventos en función del sexo ($p = 0,37$)

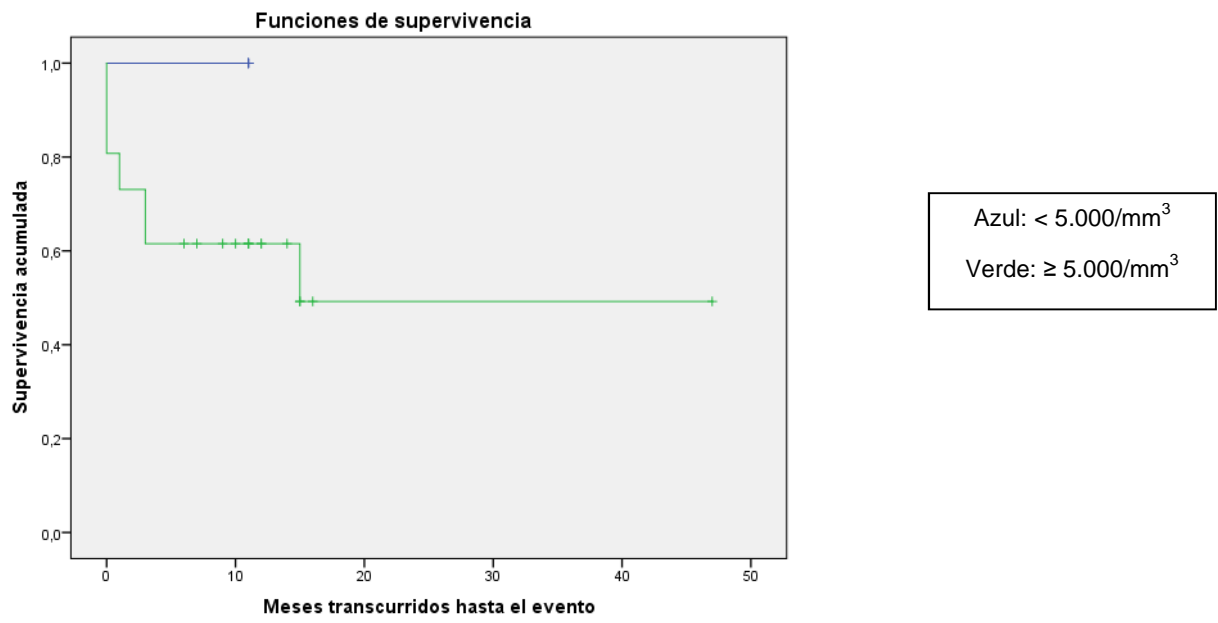


Figura 5.6. Representación gráfica del estimador de Kaplan–Meier para la supervivencia libre de eventos en función de la cifra de plaquetas ($p = 0,16$)

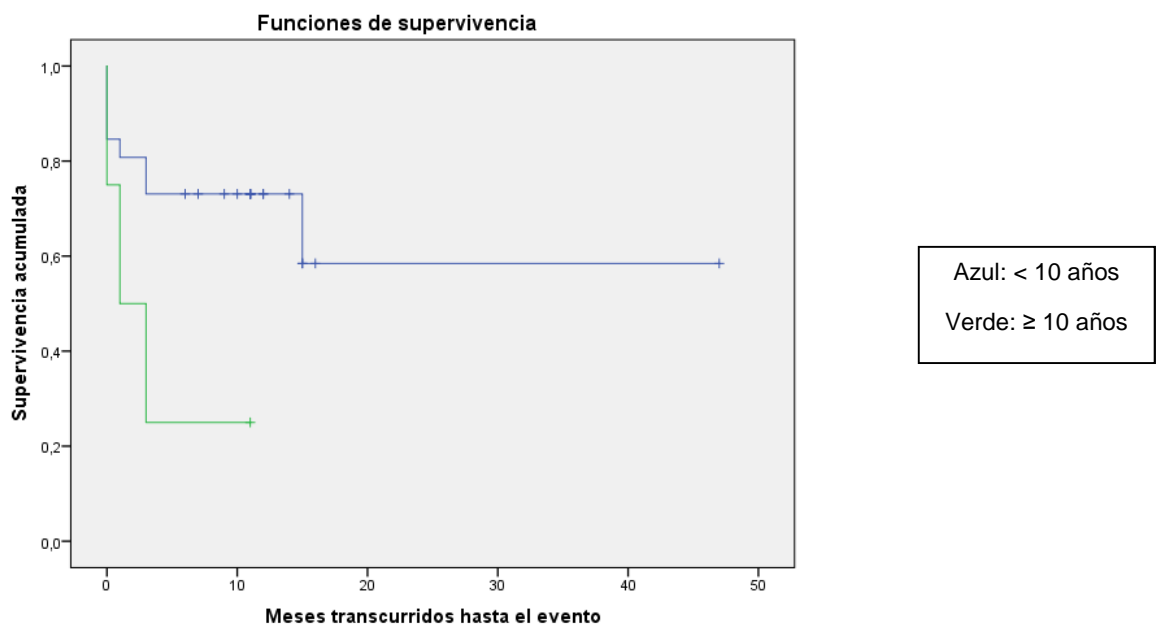


Figura 5.7. Representación gráfica del estimador de Kaplan–Meier para la supervivencia libre de eventos en función de la edad ($p = 0,056$)

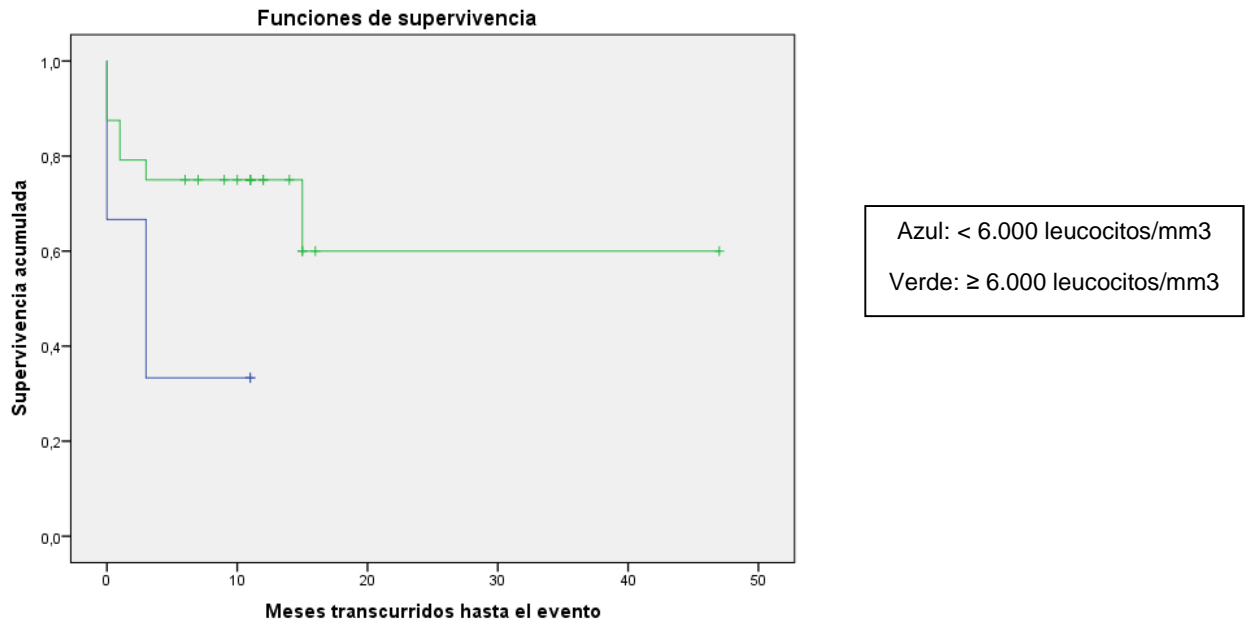


Figura 5.8. Representación gráfica del estimador de Kaplan–Meier para la supervivencia libre de eventos en función de las cifras de leucocitos al diagnóstico ($p = 0,06$)

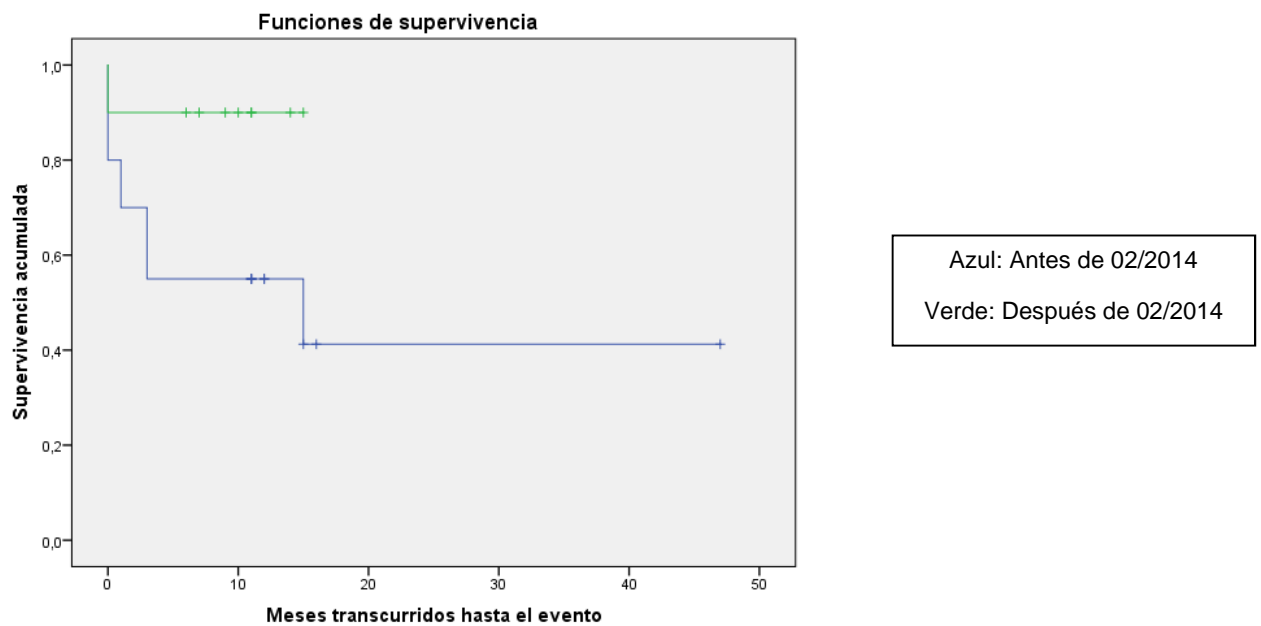


Figura 5.9. Representación gráfica del estimador de Kaplan–Meier para la supervivencia libre de eventos en función de la fecha de tratamiento ($p = 0,06$)

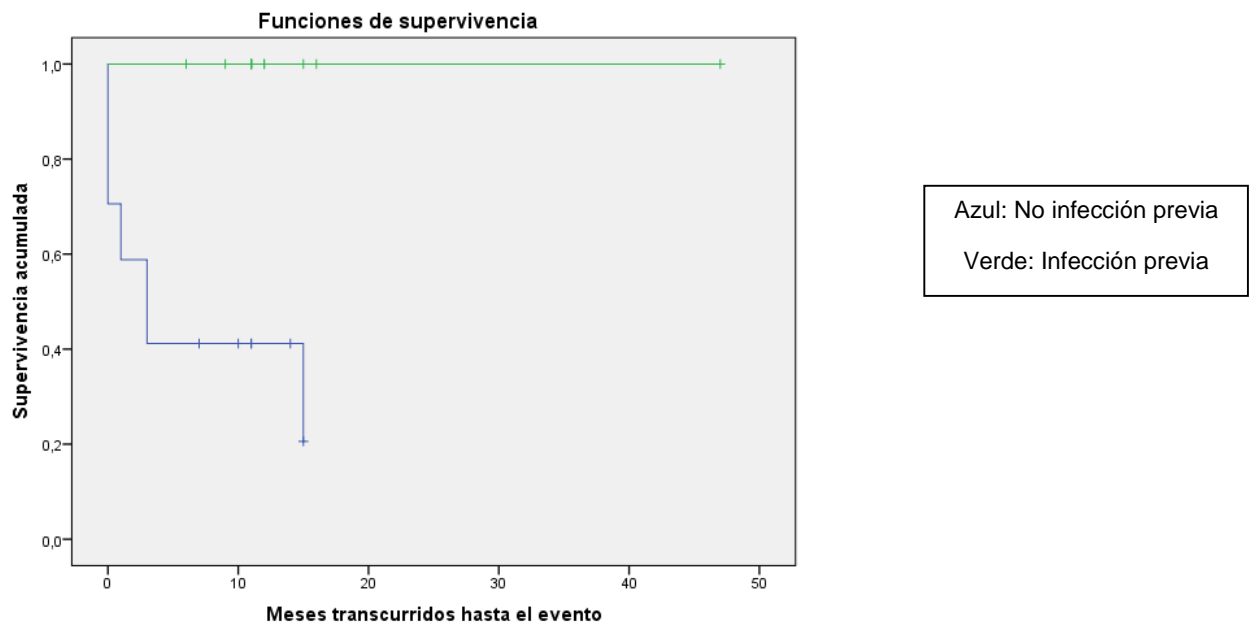


Figura 5.10. Representación gráfica del estimador de Kaplan–Meier para la supervivencia libre de eventos (SLE) en función del antecedente de infección previa ($p = 0,001$)

No se registró ninguna muerte ni ningún sangrado amenazante para la vida en toda la muestra. Un paciente (3,2%) presentó un sangrado que precisó terapia transfusional.

De los 31 pacientes estudiados, 19 (61,3 %) fueron dados de alta de la consulta, tras al menos un año de seguimiento después de la resolución de la trombopenia. Doce pacientes (38,7%) continúan seguimiento en la consulta de Hematología Pediátrica, bien por la cronicidad de su cuadro o bien porque aún no se ha cumplido un año de seguimiento.

6. DISCUSIÓN

Los datos epidemiológicos obtenidos en nuestro estudio coinciden con la literatura y los recogidos en diferentes registros nacionales e internacionales ⁽⁹⁻¹¹⁾ en cuanto a la distribución por edad y sexo de los casos de PTI, siendo el grupo etario más frecuente los niños entre 2 y 4 años.

La tasa de incidencia obtenida de 2,6 casos por 100.000 pacientes pediátricos/año se encuentra por debajo de los 5 casos por 100.000/año que se estima en la mayor parte de las publicaciones revisadas ^(9,11). Esta baja estimación de los casos puede atribuirse a varios factores: como ya se ha comentado previamente, el HUMS no es el único centro que recibe y trata casos pediátricos de la Comunidad Autónoma de Aragón, con lo que no todos los casos de PTI en menores de 14 años se controlarían en ese centro. Además, a la consulta de Hematología Pediátrica del HUMS mayoritariamente se remitían los casos que ingresaban a través de Urgencias de ese centro, en cuyo protocolo de actuación el criterio de ingreso respecto a la cifra de plaquetas inicial era el de menor de 40.000/mm³. En nuestra serie, la mayoría de los pacientes tenían una trombopenia grave al diagnóstico (media 11.000/mm³, mediana 9.000/mm³, 83% de los casos con < 20.000/mm³), y sólo un paciente tenía al diagnóstico más de 40.000 plaquetas/mm³, no habiéndose registrado ni estudiado los casos con trombopenia leve, que también cumplirían los criterios diagnósticos de PTI, pero que, dada su estabilidad clínica y su probable resolución espontánea, no precisaron ingreso ni fueron remitidos a una consulta especializada en Hematología. Si se hubiesen incluido estos pacientes con un cuadro menos sintomático, probablemente la tasa de incidencia se acercaría más a la encontrada en otras publicaciones ^(9,11).

En nuestra muestra, la frecuencia de complicaciones hemorrágicas relevantes es similar a las publicadas (3 %), y la de sangrados muy graves, como la HIC, es aún menor que la ya poco frecuente (alrededor del 0,5 %) descrita en la literatura ^(9,13,14), no habiéndose registrado ningún caso de sangrado potencialmente mortal durante el periodo de estudio. Dos pacientes presentaron anemia en relación con los sangrados, precisando sólo uno de ellos la administración de hemoderivados por repercusión clínica. Estos datos avalan la afirmación de que la PTI en la infancia es una enfermedad benigna y que, afortunadamente, rara vez asocia morbilidad y mortalidad. No obstante, se trata de un trastorno que, tanto los pacientes como sus familiares, a menudo perciben y viven con miedo y ansiedad, por el supuesto riesgo de sangrado, y

también por las restricciones impuestas a la realización de actividades diarias cotidianas para evitar los traumatismos. Todas estas situaciones estresantes contribuyen significativamente a mermar la calidad de vida (QoL) de estos pacientes ⁽³¹⁾. La importancia de informar detalladamente y con la mayor precisión científica al paciente y todo su entorno sobre el curso de este trastorno, tiene unas implicaciones positivas para mejorar la calidad de vida para los niños y sus familias, y debe ser una prioridad de los médicos encargados de su tratamiento y manejo.

Respecto a la evolución de la enfermedad, nuestros resultados también coinciden con lo descrito en la literatura, en la que se afirma que la PTI es frecuentemente un trastorno autolimitado que dura pocas semanas o meses, aunque en aproximadamente el 25-30% de los niños la condición se convierte en crónica ^(9,19,20). En nuestra serie, la mayoría de los pacientes alcanzaron una cifra de plaquetas normales en menos de 6 meses (tiempo medio de 150 días, mediana de 65 días) Once pacientes volvieron a tener trombopenia ($< 30.000/\text{mm}^3$) durante la evolución, pero la mayoría de la muestra (74,2 %) presentó un cuadro de menos de 12 meses de evolución, mientras que el 25,8 % evolucionó a una PTI crónica, cuyo manejo y pronóstico es sustancialmente diferente, como ya se ha comentado en esta revisión.

No se encontraron diferencias entre los diferentes tratamientos recibidos, de hecho, lo más reseñable fue que los 3 pacientes que no recibieron ningún tratamiento evolucionaron a la curación espontánea en menos de 6 meses desde el diagnóstico. Al tratarse de una muestra pequeña estos resultados son poco valorables, pero parecen reafirmar que la evolución de este trastorno hacia la curación o cronicidad no depende del tratamiento que se administre ^(3,9).

Discernir qué factores iniciales pueden influir en la evolución de este trastorno se ha convertido en un tema principal de estudio en los pacientes con PTI ^(3,17-20), ya que cuando el médico se enfrenta a un diagnóstico nuevo no puede determinar si el niño va a tener una enfermedad autolimitada o si va a evolucionar a un trastorno crónico a largo plazo, con las implicaciones que esta información tiene de cara al manejo del paciente y su entorno. Se han intentado encontrar factores clínicos, analíticos y terapéuticos que puedan predecir esta evolución. En nuestra serie, los pacientes diagnosticados de PTI crónica eran más frecuentemente mujeres, con una edad media más elevada, sin trombopenia grave, con leucopenia y sin antecedente de infección previa en la anamnesis al diagnóstico. Se encontró una asociación

estadísticamente significativa entre el desarrollo de PTI crónica y la edad más elevada, la presencia de leucopenia y la ausencia de antecedente de infección.

En el estudio de supervivencia se confirmó la ausencia de un antecedente infeccioso como un factor con significación estadística para la recaída. La explicación de este suceso podría ser la siguiente: al existir un claro desencadenante infeccioso del proceso autoinmune, el comportamiento de ese caso de PTI sería el clásico y esperado, con una evolución benigna y autolimitada. La ausencia de este desencadenante infeccioso podría ser más sugestivo de que el proceso fisiopatológico que desencadena la producción de anticuerpos antiplaquetarios y el fenómeno de disregulación inmune es más complejo y multifactorial, como ocurre en las enfermedades autoinmunes o los trastornos de inmunidad innata o adquirida ⁽⁵⁻⁸⁾, con una tendencia a la cronificación del cuadro. Los factores de riesgo de evolución tórpida y/o cronicidad de la PTI que encontramos en este estudio son comparables a los de otros trabajos ⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Con nuestros datos, apoyados también en la literatura revisada ⁽¹⁸⁻²⁰⁾, podemos afirmar que las pacientes mujeres de edad más elevada, sin datos clínicos ni analíticos “típicos” de PTI, como serían la trombopenia muy grave aislada, o el antecedente de infección previa y/o vacunación, tienen mayor riesgo de desarrollo de un cuadro insidioso y crónico con una evolución menos benigna.

También se estudió la diferencia de supervivencia libre de eventos de los pacientes en función de la fecha de puesta en marcha de un protocolo diagnóstico y terapéutico estandarizado y revisado por especialistas en Hematología Pediátrica, que buscaba disminuir la variabilidad en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Se encontró una diferencia de supervivencia muy cercana a la significación a favor del grupo de pacientes tratados según este protocolo. Estos datos avalan la evidencia y la necesidad e idoneidad de que los pacientes con enfermedades poco frecuentes, como es ésta, sean manejados en unidades altamente especializadas para obtener los mejores resultados de supervivencia con el menor número de efectos secundarios.

7. LIMITACIONES

Este estudio tiene una serie de limitaciones que deben remarcar para hacer una adecuada interpretación de sus resultados.

Se trata de un estudio retrospectivo, con un número pequeño de pacientes, en el que no se han encontrado suficientes asociaciones estadísticamente significativas probablemente por ese escaso tamaño muestral. Dada la rareza de la enfermedad sería conveniente realizar un estudio multicéntrico que permitiese corroborar los datos obtenidos en él con mayor precisión y significación.

Se han registrado mayoritariamente los pacientes sintomáticos con trombopenia moderada o grave, no todos los casos de PTI, con lo que no se puede predecir de forma adecuada la evolución natural de esta enfermedad, sólo de los casos más graves y/o sintomáticos.

Dado el pequeño tamaño muestral y la variedad de tratamientos recibidos, tanto en pautas como dosis, no se han podido establecer con significación si alguno de ellos es superior a los otros. Desde 2014 se realiza un tratamiento estandarizado gracias a la instauración de un protocolo diagnóstico y terapéutico, que permitirá en un futuro obtener resultados más fiables acerca de esta materia.

8. CONCLUSIONES

1. La trombopenia en la infancia es un trastorno poco frecuente, siendo la Trombopenia Inmune Primaria su causa más común.
2. Los datos epidemiológicos sobre los casos de Trombopenia Inmune Primaria de nuestra muestra coinciden con los de otros registros y grupos.
3. La mayoría de los pacientes con Trombopenia Inmune Primaria son varones, de edad preescolar, sin antecedentes personales ni familiares de alarma, aunque sí con un claro antecedente de infección previa, con signos de sangrado mayoritariamente cutáneos y una trombopenia generalmente grave.
4. La evolución de la enfermedad fue hacia la curación en los 12 meses siguientes al diagnóstico, en más de dos tercios de los casos, independientemente del tratamiento recibido. El tercio de los pacientes que evolucionaron a la cronicidad precisaron de un tratamiento complejo y un seguimiento más largo.
5. Los tratamientos más frecuentemente empleados fueron la prednisona oral, las inmunoglobulinas intravenosas y el manejo conservador, con monitorización sin tratamiento. No se han encontrado diferencias significativas respecto a los diferentes tratamientos empleados.
6. Los pacientes con diagnóstico de Trombopenia Inmune Primaria que sean mujeres, de edad escolar o mayor, sin un claro antecedente infeccioso en la anamnesis, sin signos de sangrado mucoso, con una trombopenia no muy grave y/o leucopenia asociada, presentan un riesgo mayor de presentar una evolución tórpida y recurrente, con tendencia a la cronificación.

Finalmente, con los datos obtenidos en este estudio y los datos publicados por otros grupos de trabajo, parece adecuado que las enfermedades poco frecuentes, como la Trombopenia Inmune Primaria, sean manejadas en unidades especializadas y monográficas, con el objetivo de disminuir la variabilidad en la práctica clínica y ofrecer el tratamiento más adecuado y con menor tasa de efectos secundarios posible, basado en la más actual y contrastada evidencia científica

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113:2386-2393.
2. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115:168-186.
3. Veerle Labarque & Chris Van Geet. Clinical practice: immune thrombocytopenia in paediatrics. *Eur J Pediatr*. 2014; 173:163-172
4. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med*. 1991; May; 115(5):636-45
5. Consolini R, Legitimo A and Caparello MC. The Centenary of Immune Thrombocytopenia – Part 1: Revising Nomenclature and Pathogenesis. *Front. Pediatr*. 2016. 4:102 doi: 10.3389/fped.2016.00102
6. Isaka Y, Kambayashi J, Kimura K, Matsumoto M, Uehara A, Hashikawa K, et al. Platelet production, clearance and distribution in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thrombosis Res*. 1990; 60:121-131.
7. Louwes H, Zeinali Lathori OA, Vellenga E, de Wolf JT. Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 1999. 106:430-434
8. Houwezijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, Esselink MT, Koornstra JJ, Smit JW, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2004; 103: 500–506.
9. James B Bussel, MD. Immune thrombocytopenia (ITP) in children: Clinical features and diagnosis – UpToDate. last updated: Jun 22, 2016
10. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr*. 2003; 143:605-608

11. Kühne T, Imbach P, BoltonMaggs PH, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet*. 2001; 358:2122-2125
12. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: A systematic review. *Blood*. 2009; 113:1231-40.
13. Cuker A, Cines B, Neunert C. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*. 2016, 23:479-485
14. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015; 13:457-464
15. DubanskyAS, Boyett JM, Falletta J, MahoneyDH, LandVJ, Pullen J, Buchanan G Isolated thrombocytopenia in children with acute lymphoblastic leukemia: a rare event in a Pediatric Oncology Group study. *Pediatrics*. 1989. 84:1068-1071
16. Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998; 152:345-347
17. ElAlfy M, Farid S, Abdel Maksoud A. Predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54: 959-962
18. Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG. NOPHO ITP Working Group. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol*. 2007; 138:513-516
19. Glanz J, France E, Xu S, Hayes T, Hambidge S. A population-based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatrics*. 2008; 121: 506-512
20. Yacobovich J, Revel-Vilk S, Tamary H. Childhood immune thrombocytopenia—who will spontaneously recover? *Semin Hematol*. 2013; 50: S71-S74
21. Ahmed I, Rajpurkar M, Thomas R, Chitlur M. Initial lymphocyte count and the development of persistent/chronic immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55:508-511

22. Sartorius JA. Steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Preliminary results of a randomized cooperative study. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1984; 6:165-169
23. Van Hoff J, Ritchey AK. Pulse methylprednisolone therapy for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.*1998; 113:563-566
24. Carcao MD, Zipursky A, Butchart S, Leaker M, Blanchette VS. Short-course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr.* 1998; Suppl 424:71–74
25. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet.*1981; 1:1228–1231
26. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet.*1994; 344:703-707
27. Chaturvedi S, McCrae KR. Treatment of chronic immune thrombocytopenia in children with romiplostim. *Lancet.* 2016;2;45-55
28. Garzon AM and Mitchell WB (2015) Use of thrombopoietin receptor agonists in childhood immune thrombocytopenia. *Front. Pediatr.* 3:70. doi: 10.3389/fped.2015.00070
29. Cuker A, Neunert C. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood.* 2016;128(12):1547-1554
30. E. Monteagudo, R. Fernández-Delgado, A. Sastre, T. Toll, A. Llort, J. Molina et al, en representación del Grupo de Trabajo de la PTI de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010) *An Pediatr (Barc).* 2011;74(6): 414.e1-414.e8
31. von Mackensen S, Nilsson C, Jankovic M, Mirra N, D'Angelo E, Borkhardt A, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for children & adolescents with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP-QoL). *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 15; 47(5 Suppl):688-691.