



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y
TOXICOLOGÍA

GRADO EN MEDICINA
Curso académico 2019-2020

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**“EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS
DE PTI DE 2012 A LA ACTUALIDAD”**

Serie de casos retrospectivos.

Autora: GLORIA MANUELA DE MIGUEL DÍEZ

Tutor: Dr. BORJA CIDONCHA MORCILLO

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA

Mayo, 2020

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
GENERALIDADES.....	2
DEFINICIONES, CRITERIOS Y TERMINOLOGÍA BÁSICA.....	2
EPIDEMIOLOGÍA.....	3
CLÍNICA.....	4
DIAGNÓSTICO.....	4
TRATAMIENTO.....	6
OBJETIVOS.....	9
METODOLOGÍA.....	9
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	10
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIÓN.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19
ANEXOS.....	20

RESUMEN

Objetivo: Conocer la evolución de la trombocitopenia inmune (PTI) en adultos a través de un estudio descriptivo, estudiando presentación clínica, características de los pacientes y manejo terapéutico en el Servicio de Hematología del HURH.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de una muestra de pacientes mayores de 14 años diagnosticados de PTI entre los años 2012 y 2017. Se utilizó tanto la terminología como los criterios establecidos en la Conferencia de Consenso de Vicenza para la clasificación de la PTI y la respuesta al tratamiento.

Resultados: La muestra se redujo a 47 pacientes, en la que predominó la forma primaria (78,7%), crónica (85,1%) y el sexo femenino (1,3:1). Al diagnóstico, la mediana de edad fue de 53 años, y la de la cifra plaquetaria fue de $11 \times 10^3/\mu\text{l}$; la clínica más frecuente fue la cutáneo-mucosa. No hubo ningún caso de hemorragia intracraneal. El 80,9% de los pacientes recibió tratamiento de primera línea, siendo la prednisona el más utilizado. El 32,4% mantiene respuesta completa tras la suspensión, pero el 59,5% precisó tratamiento de segunda línea, siendo los agentes trombopoyéticos los más utilizados, y logrando en un 24% mantener respuesta completa tras suspensión.

Conclusiones: En nuestro medio, la PTI tiene una incidencia mayor en mujeres, su debut suele ser sintomático y suele evolucionar a una forma crónica. Más de la mitad de los pacientes necesitó terapia de segunda línea, aumentando el uso de los agentes trombotocoyéticos en contraposición con la esplenectomía, los cuales demostraron una gran eficacia. No obstante, futuras recaídas pueden ser posibles debido al curso clínico variable de esta patología.

INTRODUCCIÓN

GENERALIDADES

La trombocitopenia inmune (PTI) es una patología autoinmune adquirida, caracterizada por una cifra plaquetaria menor de 100.000/ μ l. Su fisiopatología se debe a una inadecuada producción de plaquetas a nivel de la médula ósea, relacionada con unos inadecuados niveles de trombotocoyetina endógena, y a una destrucción acelerada de las mismas en sangre periférica. Ambos mecanismos se relacionan con una producción de autoanticuerpos IgG dirigidos contra antígenos plaquetarios, como GPIb y GPIIb/IIIa, que intervienen en los procesos de adhesión y agregación plaquetaria, los cuales opsonizan las plaquetas que serán más tarde destruidas por el sistema mononuclear fagocítico en el bazo y/o hígado. Los anticuerpos también inducen una destrucción plaquetaria mediada por el sistema del complemento e inhiben la función de los megacariocitos. Sin embargo, sólo el 50% de los pacientes presentan anticuerpos antiplaquetarios, lo que indica que su fisiopatología no se conoce completamente aún. Se postula que otro tipo de mecanismos de autoinmunidad celular estén implicados, como alteraciones en linfocitos T reguladores, linfocitos T colaboradores o incluso linfocitos T citotóxicos (1,2). Estos mecanismos pueden considerarse futuras dianas en el tratamiento de esta patología.

DEFINICIONES, CRITERIOS Y TERMINOLOGÍA BÁSICA

Un grupo internacional de trabajo (IWG-ITP) se reunió en 2009 en la Conferencia de Consenso de Vicenza (3). En ella, el término “púrpura” se eliminó, puesto que no es necesario como criterio clínico su presencia para el diagnóstico de la enfermedad, y el término “idiopático” se cambió por “inmune” para hacer referencia a la etiopatogenia. El acrónimo PTI permaneció invariable. En esta conferencia se establecieron las siguientes definiciones y criterios, los cuales han sido utilizados para la realización del estudio, que fueron adaptándose y recogiendo también en las guías de consenso españolas(4,5):

Clasificación de PTI según el tiempo de evolución

- PTI de reciente diagnóstico: < 3 meses
- PTI persistente: entre 3 y 12 meses
- PTI crónica: >12 meses

Definiciones y criterios de respuesta al tratamiento

- Respuesta completa (RC): recuento plaquetario >100.000/ μ l y ausencia de hemorragia.
- Respuesta (R): recuento plaquetario \geq 30.000/ μ l e incremento en más de dos veces la cifra basal y ausencia de hemorragia.
- No respuesta (NR): recuento plaquetario <30.000/ μ l o incremento inferior a dos veces la cifra basal o presencia de síntomas hemorrágicos.
- Pérdida de respuesta: recuento de plaquetas <30.000/ μ l (<100.000/ μ l si se había alcanzado respuesta completa) o menos de dos veces el valor basal o presencia de hemorragia.
- Corticodependencia: necesidad de dosis repetidas o mantenidas de glucocorticoides para mantener un recuento plaquetario \geq 30.000/ μ l y/o evitar la hemorragia.
- PTI grave o severa: pacientes con hemorragia clínicamente relevante, definida como la hemorragia que en su presentación indica la necesidad de tratamiento, o bien, la aparición de un nuevo episodio hemorrágico que precisa tratamientos adicionales y/o incremento de la dosis del tratamiento actual.
- PTI refractaria. 3 criterios son necesarios: PTI primaria, no repuesta o pérdida de respuesta **tras esplenectomía**, necesidad de tratamiento continuado para mantener la cifra plaquetaria y disminuir el riesgo de hemorragia. No se puede aplicar dicho criterio a niños o adultos con bazos accesorios (1).

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia. Según estudios realizados en EEUU, se aproxima a 12 de cada 100.000 adultos, cursando frecuentemente de forma crónica (6).

Incidencia. Según estudios retrospectivos llevados a cabo en Europa y Corea, se estima entre 1 y 6 de cada 100.000 adultos al año. Entre un tercio y un quinto de los pacientes debutarían de forma asintomática (6).

Sexo y edad. Generalmente, hay dos picos de incidencia: uno entre los 20 y 30 años, con predominancia femenina, y otro a partir de los 60 años, en el que se ha mostrado una incidencia similar entre mujeres y hombres (2).

Mortalidad. El riesgo es bajo (0,5-5%), siendo sus dos causas principales la hemorragia severa, sobretodo en pacientes mayores de 60 años, y la infección (4). Esta última puede deberse a la inmunosupresión prolongada secundaria al tratamiento con corticoides, al aumento de infecciones por bacterias encapsuladas tras la esplenectomía o a la mayor frecuencia de hospitalizaciones del paciente con PTI.

Remisión espontánea. Esta situación, frecuente en la PTI infantil, ocurre en hasta un 9% de los adultos en los primeros 3-6 meses tras el diagnóstico. Por ello, la realización de esplenectomía no se recomienda durante el primer año tras el diagnóstico, quedando reservada para aquellos pacientes que no responden al tratamiento médico (4). No obstante, más del 70% de los adultos cursa con una forma crónica de PTI (6).

CLÍNICA

Formas clínicas: asintomáticos, sangrado cutáneo-mucoso (petequias, púrpura, equimosis, hematomas, flictenas hemorrágicas, epistaxis y gingivorragia leve), sangrado visceral severo (epistaxis que requieren taponamiento, hematuria macroscópica, hemorragia digestiva macroscópica, menorragia, gingivorragia importante, hemorragia intracraneal).

Muchos de los pacientes durante el seguimiento están **asintomáticos**, aunque en su debut suelen presentar síntomas. Los más frecuentes son sangrados, junto con astenia y pérdida de calidad de vida. El sangrado podría afectar a dos tercios de los pacientes y aparece fundamentalmente en piel, como petequias diseminadas o púrpura no palpable en zonas declives, y mucosas, sobretodo en mucosa oral (6).

Los **factores predictivos de sangrado severo** son trombocitopenia $<10.000 - 20.000/\mu\text{l}$ (se considera que hay más probabilidad de sangrado severo por debajo de estas cifras, aunque la correlación entre el número de plaquetas y el riesgo de sangrado es débil), hemorragia menor previa, uso de AINE, sexo femenino y PTI crónica. No obstante, la frecuencia de sangrado severo podría incrementarse con la edad y la presencia de comorbilidades (6).

DIAGNÓSTICO DE EXCLUSIÓN

El diagnóstico de "**PTI primaria**" se establece a partir de un recuento plaquetario inferior a $100.000/\mu\text{l}$ y de la **exclusión** de otras causas de trombocitopenia. El término "**PTI secundaria**" se reservó a todas aquellas formas de trombocitopenia de mecanismo inmune, no consideradas PTI primaria. Una pseudotrombocitopenia o falsa trombocitopenia es lo primero que debemos descartar ante la presencia de una cifra

plaquetaria disminuida, la cual se debe a una agregación plaquetaria por mala técnica en la realización del hemograma.

Trombocitopenia no inmune	Trombocitopenia inmune
<p>Producción plaquetaria disminuida</p> <p>Enfermedades de la médula ósea: síndromes mielodisplásicos, leucemias, anemia aplásica, mielofibrosis, trombocitopenia amegacariocítica adquirida</p> <p>Procesos mielopóiticos</p> <p>Drogas, alcohol, nueces, bebidas con quinina (tónica, Schweppes) quimioterapia, radioterapia, productos de herbolario, y tóxicos ambientales</p> <p>Deficiencia nutricional (vitamina B12, ácido fólico, cobre)</p> <p>Infección viral de progenitores hematopoyéticos</p>	<p>Trombocitopenia inmune</p> <p>Enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome antifosfolípido, síndrome de Evans, enfermedad inflamatoria intestinal, patología tiroidea, etc.</p> <p>Trombocitopenia inducida por fármacos: antibióticos (vancomicina, trimetoprima-sulfametoxazol, ampicilina, piperacilina), quinidina, ácido valproico, carbamazepina, cimetidina, heparina, otros (análogos de las purinas, alemtuzumab, ipilimumab, nivolumab, abciximab, oxaliplatino)</p> <p>Infección: VIH, VHC, CMV, VEB, VZV, Helicobacter pylori, VEB, sepsis con CID, parásitos intracelulares (malaria, babesiosis)</p> <p>Inmunodeficiencia común variable</p> <p>Síndromes linfoproliferativos (LLC, LH)</p> <p>Trombocitopenia aloinmune</p> <p>Trombocitopenia postrasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos</p> <p>Vacunaciones recientes (triple vírica)</p> <p>Púrpura postransfusional</p>
<p>Producción plaquetaria aumentada</p> <p>Hiperesplenismo (debido a hepatopatía crónica)</p> <p>Coagulación intravascular diseminada (CID)</p> <p>Embarazo (trombocitopenia gestacional, preeclampsia o síndrome HELLP)</p> <p>Microangiopatías trombóticas (PTT, SHU, o inducidas por fármacos como quinina, ciertas terapias oncológicas, inhibidores de la calcineurina, etc)</p> <p>By-pass cardiopulmonar</p> <p>Infección o sepsis</p>	
<p>Trombocitopenias congénitas</p> <p>Síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de Bernard-Soulier, Enfermedad de von Willebrand tipo IIb, trombocitopenia amegacariocítica congénita, sinostosis radiocubital, trombocitopenia con ausencia de los radios o TAR, enfermedad relacionada con MYH9, síndrome de Fanconi, síndrome de Alport</p>	

Tabla 1. Etiologías de trombocitopenia de origen no inmune e inmune que deben descartarse para el diagnóstico de PTI primaria, realizada a partir de la información recogida en las guías españolas de consenso y UpToDate (1,4,5,6)

Ante la sospecha de PTI, se debe realizar una historia clínica y exploración física exhaustiva, hemograma con reticulocitos y frotis de sangre para descartar la mayoría de las causas potenciales de trombocitopenia no inmune o de PTI secundaria, junto con bioquímica, perfil hepático, LDH, ácido úrico y PCR, Coombs directo, proteinograma con

inmunoglobulinas, estudio de coagulación y serologías (VIH, VHC, VHB). En algunos casos, según la evolución, podrían solicitarse: test del aliento para *Helicobacter pylori*, perfil tiroideo, autoanticuerpos, otras serologías (CMV, parvovirus) o medulograma. No se recomienda el estudio de anticuerpos antiplaquetarios debido a la baja sensibilidad y a su presencia en trombocitopenias no inmunes. En cuanto a los resultados esperables en la PTI, las plaquetas deben ser de forma y tamaño normal en el frotis, sin alteraciones en otras líneas celulares ni presencia de células de aspecto blástico. Además, el resto de líneas celulares en el hemograma y los parámetros de coagulación deben ser normales, exceptuando una posible anemia ferropénica (1,4).

TRATAMIENTO

Objetivos. Frenar el sangrado activo y/o prevenir hemorragias clínicamente relevantes manteniendo la cifra plaquetaria en un nivel seguro (por encima de 20-30.000/ μ l).

¿A quién trato?: Criterios de inicio del tratamiento. La decisión de inicio de tratamiento se basa fundamentalmente en la presencia de manifestaciones hemorrágicas de la enfermedad y/o en el hallazgo de una cifra de plaquetas inferior a 20-30.000/ μ l, aunque debe tomarse de forma individualizada con cada paciente (4). En casos *asintomáticos* o con sangrado cutáneo-mucoso leve, dependerá del riesgo futuro de sangrado, el cual es difícil de estimar, y de las preferencias del paciente. El tratamiento debería recomendarse en pacientes con ciertos factores de riesgo como edad avanzada (>65 años), antecedentes de sangrado, uso concomitante de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, presencia de comorbilidades o riesgo de sufrir traumatismo en actividades diarias (7). Según las guías españolas, en general no está indicado el tratamiento si el recuento de plaquetas es >50.000/ μ l (5).

El **tratamiento de urgencia** ante sangrado severo activo requiere el ingreso del paciente, la retirada de fármacos anticoagulantes y antiagregantes y la administración de glucocorticoides e inmunoglobulina intravenosa (IgIV), e incluso la transfusión de concentrados de plaquetas, según la gravedad del cuadro (7).

¿Con qué trato? El tratamiento con glucocorticoides es la terapia inicial estándar de pacientes con PTI. Si no hubiese una respuesta inicial a corticoides o hubiese disminuciones recurrentes de la cifra plaquetaria tras la discontinuación de los mismos, se debería iniciar un tratamiento de segunda línea. La guía española incluye en este grupo la esplenectomía y los agentes trombopoyéticos (5). La elección entre uno de ellos será tomada a partir de la disponibilidad del medicamento, los efectos adversos, la

velocidad de respuesta requerida y las preferencias del médico y del paciente, ya que no se dispone de ensayos aleatorizados en los que se compare su eficacia.

La esplenectomía es considerada el tratamiento “curativo” de la PTI, al ser la terapia más efectiva, pues alcanza la remisión a largo plazo en un 60-70% de los pacientes. No obstante, se trata de un procedimiento invasivo que no puede llevarse a cabo en todos los pacientes, con una respuesta impredecible a priori (4) y que conlleva complicaciones tanto perioperatorias como a largo plazo, entre las que destacan la sepsis, la hemorragia, el tromboembolismo venoso y ciertas alteraciones vasculares como la enfermedad coronaria, el ictus o la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Debido a estos inconvenientes, hace apenas una década, se desarrollaron los agonistas del receptor de la trombopoyetina (romiplostim y eltrombopag), indicados en adultos esplenectomizados con PTI crónica refractaria a otros tratamientos o como terapia de segunda línea para adultos en los que la esplenectomía está contraindicada. No obstante, a partir de 2016, la ficha técnica de ambos tratamientos se modificó, no siendo necesaria la realización de esplenectomía antes de su uso (1). Estos fármacos, que actúan estimulando la megacariopoyesis medular, han mostrado una buena eficacia clínica, alcanzando una respuesta mantenida en el 70-80% de los casos, según estudios a largo plazo (8). A pesar de considerarse terapias de mantenimiento, se han descrito casos de remisión duradera tras su discontinuación en adultos con PTI. De hecho, algunos estudios han mostrado que entre un 10-30% de los pacientes tratados con agentes trombopoyéticos pueden mantenerse en remisión (9), tras la discontinuación del tratamiento, durante muchos meses e incluso años.

	Agentes farmacológicos		Posología e indicación	Inicio de respuesta	Duración del efecto	Efectos adversos y precauciones
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA	Glucocorticoides	Prednisona o prednisolona	1-2 mg/kg/día v.o. durante 1-2 semanas, y retirada con reducción gradual de la dosis tras alcanzar RC	1-2 semanas	Respuesta en 60-80% de los pacientes, la cual se mantiene tras la discontinuación en el 30-50%; puede reinstaurarse de forma transitoria en las recurrencias hasta que se decida iniciar una segunda línea	Aumento de peso, insomnio, acné, cambios de humor, aspecto cushingoides intolerancia a la glucosa, osteoporosis, aumento del riesgo de infección, clínica gastrointestinal, síntomas neuropsiquiátricos (con dexametasona)
		Dexametasona	20-40 mg v.o. durante 4 días cada 2-4 semanas (4 ciclos máximo)			
	Immunoglobulinas (IGIV)	1 g/kg i.v. durante 1-2 días, en pacientes con hemorragia activa o contraindicación de glucocorticoides		1-4 días	Respuesta transitoria durante 1-4 semanas en monoterapia en ≤ 80% de los pacientes; puede repetirse	Cefalea, náuseas/vómito, hemólisis aloimmune leve, meningitis aséptica, fallo renal
TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA	Agonistas del receptor de la trombopoyetina	Romiplostim	1-10 µg/kg s.c. semanal (peptídico)	1-2 semanas	Respuesta mantenida en 40-60% de los pacientes en tratamiento continuado; respuesta mantenida tras discontinuación en 10-30%	Cefalea, mialgias, posible aumento del riesgo de trombosis y mielofibrosis
		Eltrombopag	25-75 mg v.o. diario (no peptídico)	1-2 semanas		Clínica gastrointestinal, hipertransaminasemia, cataratas, posible aumento del riesgo de trombosis y mielofibrosis. Espaciar la toma 4h tras toma de antiácidos, suplementos minerales (de calcio, magnesio, aluminio, selenio, zinc) y de productos lácteos
		Avatrombopag	5-40 mg v.o. diario (Aprobado por la FDA en junio de 2019)	1-2 semanas		Respuesta en 65% de los pacientes tras 8 días de tratamiento
	Esplenectomía	PTI persistente o crónica (al menos 6 meses tras diagnóstico) grave que no responde o recae tras tratamiento de primera línea		1-56 días	Respuesta en 90% de los pacientes, con remisiones completas y duraderas en 60-70% a 5 años	Septicemia (mayoritariamente por neumococo), sangrado y trombosis venosa, por lo que se recomienda vacunación prequirúrgica y periódica cada 5 años frente a bacterias encapsuladas (neumococo, meningococo y H. influenzae) y la administración de profilaxis antitrombótica
TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA	Inmunomoduladores	Rituximab	375 mg/m ² i.v. semanal durante 1-4 semanas o 2 dosis de 1 g i.v. con dos semanas de separación	1-8 semanas	Respuesta mantenida en 60% de los pacientes a los 6 meses y en 30% a los 2 años; puede repetirse	Efectos adversos relacionados con la infusión (escalofríos, broncoespasmo), neutropenia, hipogammaglobulinemia, enfermedad del suero, aumento del riesgo de infecciones y leucoencefalopatía multifocal progresiva (rara). No usar en pacientes con antecedentes o infección activa por VHB
		Fostamatinib	50-150 mg v.o. 2 veces al día (Aprobado por la FDA en 2018)	1-2 semanas	Respuesta mantenida en 18-43% de los pacientes en terapia continuada	HTA, náusea, diarrea, hipertransaminasemia
		Azatioprina	1-2 mg/kg v.o. (máximo 150 mg/día)	1-2 semanas	Respuesta en 30-60% de los pacientes	Debilidad, sudoración, neutropenia, hipertransaminasemia, aumento del riesgo de cáncer
		Micofenolato de mofetil	500 mg v.o. 2 veces al día durante 2 semanas, con incremento gradual de dosis a 1 g	4-8 semanas		Cefalea, clínica gastrointestinal, infecciones cutáneas fúngicas, teratogénico, aumento del riesgo de cáncer
		Danazol	400-800 mg v.o. diario	3-6 meses		Hirsutismo, acné, amenorrea, hipertransaminasemia. No usar en pacientes con cáncer de próstata.
		Dapsona	75-100 mg v.o. diario	3 semanas		Clínica gastrointestinal, metahemoglobinuria, rash, anemia hemolítica (en pacientes con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa)

Tabla 2. Líneas de tratamiento de la PTI (Tabla adaptada a partir de: Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. 8 Solomon CG, editor. N Engl J Med. 5 de septiembre de 2019;381(10):945-55)

OBJETIVOS

Este estudio se realizó con los siguientes objetivos:

- Revisar la experiencia sobre la trombocitopenia inmune (PTI) entre el año 2012 y la actualidad en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Río Hortega.
- Determinar las formas clínicas más frecuentes de presentación de la PTI en nuestro medio.
- Intentar establecer relación entre la aparición de la enfermedad y las características del paciente: edad, sexo, antecedentes, mortalidad.
- Valorar el manejo terapéutico de los pacientes según la clínica y las cifras plaquetarias y analizar el tipo de respuesta de los pacientes a las distintas líneas de tratamiento.

METODOLOGÍA

Diseño y población de estudio. Estudio observacional descriptivo y analítico retrospectivo, realizado con una muestra inicial de 55 pacientes registrados como nuevo diagnóstico de PTI entre 2012 y 2017 en el Servicio de Hematología del HURH. No se incluyeron datos a partir de 2018 para tener un periodo suficiente de seguimiento. Finalmente, la muestra quedó reducida a 47 pacientes, al no hallar en 7 pacientes suficientes datos en las historias clínicas y tras excluir a un menor de 10 años.

Método y análisis estadístico. Previamente a la recogida de datos, se realizó una revisión bibliográfica sobre la PTI, tanto en bases de datos (Pubmed y UpToDate), como en los documentos de consenso de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y la Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. Tras la recogida de la información necesaria para el estudio, a partir de las historias clínicas de los pacientes, se creó una base de datos con el programa IBM-SPSS Statistics. Se recogió la edad, el sexo, la clínica al diagnóstico, los antecedentes personales y las hospitalizaciones relacionadas con la patología, la evolución de la cifra plaquetaria, el número de eventos hemorrágicos, la duración del tratamiento y el tipo de respuesta a las distintas líneas de tratamiento administradas según el tipo de PTI (aplicando los criterios de la Conferencia del Consenso de Vicenza) y los efectos adversos. En el análisis descriptivo se utilizaron mediana y rangos intercuartílicos (RIQ) para las variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. En tanto al contraste de hipótesis, se utilizó el test de Chi-Cuadrado para las variables categóricas y el test de U de Mann-Whitney y la prueba de los rangos con

signo de Wilcoxon para las variables cuantitativas. El trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Área Oeste (Ref. CEIm: PI093-20).

Limitaciones del estudio. El número de la muestra a estudio es pequeño, por lo que los resultados obtenidos no pueden extrapolarse a la población general. El tipo de estudio retrospectivo limita la monitorización de ciertas variables, y por ello, conocer fielmente la tasa de respuesta de algunas terapias utilizadas, como las inmunoglobulinas intravenosas, ya que fundamentalmente se utilizan durante los ingresos de forma concomitante al tratamiento con corticoides. Además, ha sido difícil la aplicación de los criterios de clasificación de la PTI primaria y secundaria, puesto que en ocasiones el diagnóstico de PTI precede al de otras enfermedades asociadas o es difícil establecer la relación causal entre el uso de determinados fármacos y la aparición de la patología.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Edad y sexo. De los 47 pacientes diagnosticados de PTI, con una mediana de edad de 53 años (RIQ 33-74), 20 (42,6%) son hombres, con una mediana de edad de 69 años (RIQ 38,5-79,5), y 27 (57,4%) son mujeres, con una mediana de edad de 40 años (RIQ 32-62).

Cifra plaquetaria. Al diagnóstico, los pacientes presentaron una mediana de $11 \times 10^3/\mu\text{l}$ (RIQ, 4-44).

Clínica al diagnóstico. Dentro de la muestra, 15 (31,9%) de los pacientes estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico. De los 32 (68,1%) pacientes que debutaron con síntomas, 23 (29%) tuvieron petequias, 14 (17%) hematomas, 9 (11%) equimosis, 6 (8%) flictenas hemorrágicas, 5 (6%) epistaxis, 14 (17%) gingivorragia, 1 (1%) hematuria, 5 (6%) rectorragia y 4 (5%) menorragia. No se aportó ningún caso de hemorragia intracraneal.

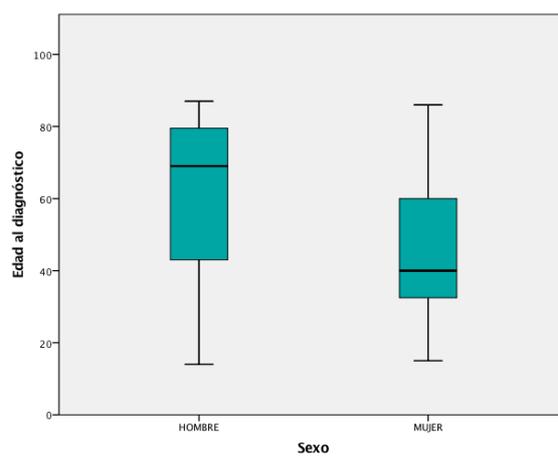


Ilustración 1 Diagrama de cajas en el que se representa la relación entre la edad al diagnóstico y el sexo de los pacientes.

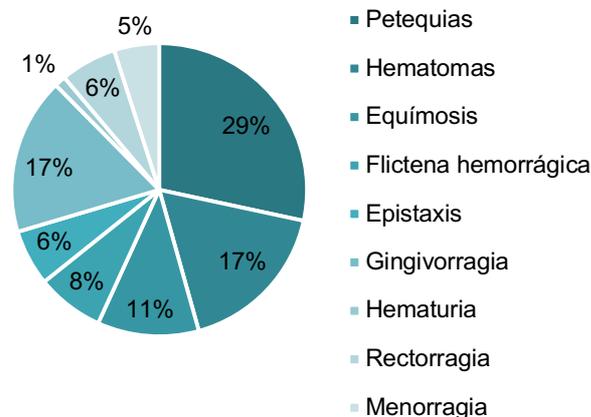


Ilustración 2 Gráfico de sectores en el que se expresan las frecuencias de los síntomas al diagnóstico.

Para relacionar la clínica hemorrágica con la cifra plaquetaria, clasificamos a los pacientes en 4 grupos: asintomáticos (31,9%), clínica cutáneo-mucosa (en el que se incluyeron las epistaxis y gingivorragias leves) (44,7%), sangrado visceral (2,1%), y presencia de ambos tipos de sangrado (21,3%). Se observó que un 90,6% de los pacientes sintomáticos presentó una cifra plaquetaria $\leq 30.000/\mu\text{l}$.

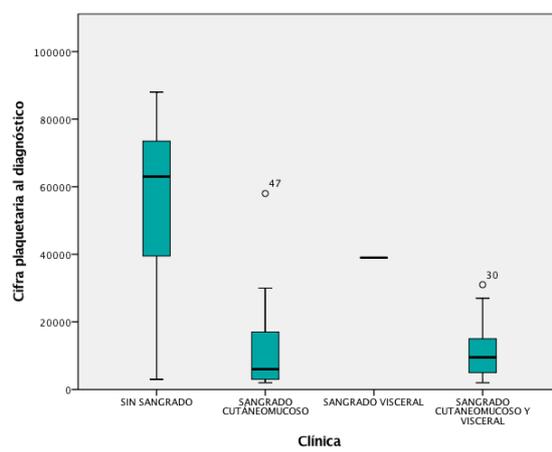


Ilustración 3 Diagrama de cajas en el que se representa la relación entre el tipo de clínica y la cifra plaquetaria al diagnóstico.

Antecedentes. El 78,7% (n=37) de los pacientes padecía una PTI primaria y el 21,3% (n=10) PTI secundaria. Entre las causas de esta última, encontramos infección por *H. pylori* (n=2), resolviéndose la trombocitopenia con el tratamiento antibiótico erradicador en un caso, esclerosis múltiple (n=3), patología tiroidea (n=7), espondilitis anquilosante (n=1), enfermedad de Crohn (n=1) y síndrome de Sjörger (n=1). Una de las pacientes desarrolló, 50 meses tras el diagnóstico, síndrome antifosfolípido. La PTI debutó durante el embarazo en 2 casos (4,3%). La presencia de factores de riesgo cardiovascular se halló en 27 (57,4%) pacientes, siendo la hipertensión el más frecuente. Respecto al tratamiento en el momento del diagnóstico: 4 (8,5%) pacientes estaban siendo tratados con antiagregantes, otros 4 (8,5%) estaban tomando anticoagulantes, y otros 3 (6,4%) estaban en tratamiento con AINE.

Mortalidad. Solo fallecieron 6 pacientes durante el seguimiento. Todos ellos eran pacientes pluripatológicos con una mediana de 77 años y un buen control de la cifra plaquetaria, salvo uno que falleció durante el ingreso en el que se le diagnosticó la trombocitopenia debido a insuficiencia cardiaca secundaria a infección respiratoria.

Tratamiento. Dentro de nuestra muestra de 47 pacientes, 9 (19,1%) solo recibieron seguimiento, mientras que a **38 (80,9%) pacientes se les administró alguna línea de tratamiento.** Tras el análisis con el test U de Mann-Whitney, se observó que la diferencia entre la cifra plaquetaria al diagnóstico de los pacientes que fueron tratados (mediana 9.000/ μl , RIQ 3.000-21.750) es significativamente menor ($p < 0,05$) que la de aquellos

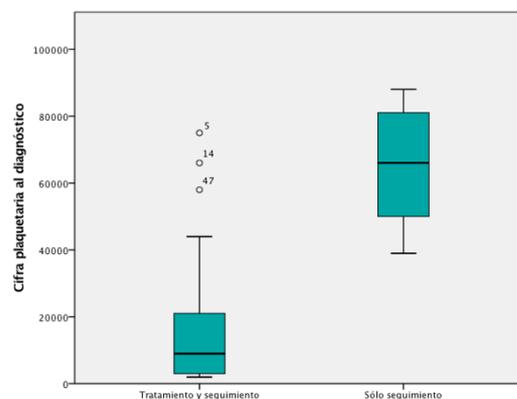


Ilustración 4 Diagrama de cajas en el que se representa el manejo terapéutico en función de la cifra plaquetaria.

que solo fueron seguidos (mediana 66.000/ μ l, RIQ 47.500-81.000) como se observa también en la gráfica.

A la derecha encontramos una representación de la variedad de terapias con las que fueron tratados estos 38 pacientes, siendo los más utilizados: IgIV como tratamiento de rescate, administradas principalmente durante los ingresos, prednisona como tratamiento de primera línea y eltrombopag como tratamiento de segunda línea; y siendo la mediana de terapias administradas de 2,5 (RIQ, 2-3,25) por paciente.

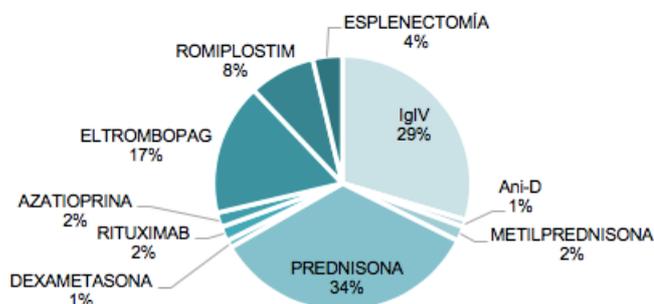


Ilustración 5 Gráfico de sectores en el que se representan las distintas líneas de tratamiento administradas en la muestra.

Seguimiento. La mediana de meses de seguimiento hasta la actualidad fue de **56 meses** (RIQ, 33-82).

Tratamiento de primera línea. Respecto a los pacientes tratados, 37 (97,4%) recibieron prednisona como tratamiento de primera línea y una paciente (2,6%) de 55 años recibió como tratamiento inicial azatioprina, agente farmacológico de tercera línea habitualmente, durante 47 meses, alcanzando respuesta completa y remisión, la cual se mantiene durante al menos 44 meses tras la suspensión del tratamiento, habiendo aumentado la cifra plaquetaria de 42.000/ μ l (cifra al inicio de la terapia) a 173.000/ μ l (cifra en última consulta), sin haberse producido ninguna recaída.

Dentro de los que recibieron **tratamiento de primera línea, 5 (13,5%) pacientes no estuvieron hospitalizados**, por lo que su tratamiento inicial consistió solamente en la administración de prednisona, mientras que los que fueron hospitalizados recibieron además tratamiento de rescate con inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) en el ingreso durante 1 o 2 días. Los pacientes fueron tratados con prednisona durante una mediana de 4 meses (RIQ,2-9,5). Respecto a la respuesta con el tratamiento de primera línea, durante el último ciclo de prednisona:

- El 32,4% (12) de los pacientes alcanzaron **respuesta completa tras suspensión**, tratándose de un solo episodio de PTI de reciente diagnóstico en la mitad de los casos. Además, en este grupo hallamos a una mujer con PTI crónica corticodependiente secundaria a esclerosis múltiple, la cual lleva en remisión al

menos 16 meses (fecha última consulta). La duración del tratamiento con corticoides en estos pacientes fue de una mediana de 3 meses (RIQ, 2-7,25).

- El 18,9% (7) sufrieron una **pérdida de respuesta tras discontinuación**, habiéndoles administrado previamente una mediana de 3 ciclos de corticoides (RIQ, 2-3), iniciando tras ello segunda línea de tratamiento con agentes trombotopoyéticos. La mediana de duración del tratamiento en este grupo fue de 5 meses (RIQ, 4-7).
- El 27% (10) desarrollaron **corticodependencia**. Uno de los pacientes con PTI crónica corticodependiente fue esplenectomizado, alcanzando la remisión durante al menos 26 meses (hasta la fecha de última consulta); otro falleció durante el tratamiento con corticoides por causa no relacionada con la PTI. La duración del tratamiento fue de una mediana de 12 meses (RIQ, 4,75-26).
- El 21,6% (8) **no respondieron a los corticoides**. Un paciente de los que no respondió al tratamiento de primera línea falleció durante el ingreso debido a un fallo cardíaco secundario a una infección respiratoria; el resto recibió tratamiento de segunda línea. La duración del tratamiento con corticoides en estos pacientes fue de una mediana de 1 mes (RIQ, 1-6,25).

Además, el **32,4% (n=12) de los pacientes tratados con primera línea de tratamiento sufrieron efectos adversos, pudiendo aparecer varios en algunos casos**: tiritona (n=2) y cefalea (n=1) como efectos adversos de las IgIV; hiperglucemias (n=3, uno de ellos era diabético previamente), diabetes (n=1), miopatía esteroidea (n=2), aspecto cushingoide (n=1), mareo y sequedad de boca (n=1), candida orofaríngea (n=1), edema facial (n=1), irritabilidad y agitación (n=1) como efectos adversos de la prednisona.

Tratamiento de segunda línea. De los 37 pacientes que recibieron tratamiento de primera línea con corticoides, **22 (59,5%) recibieron también tratamiento de segunda línea**: 1 (4,5%) fue tratado solamente con esplenectomía, 12 (54,5%) recibieron solo eltrombopag, 2 (9,1%) recibieron solo romiplostim, 4 (18,2%) recibieron ambos agentes trombotopoyéticos (TPO-RA) o switch (administración de un segundo TPO-RA tras la no respuesta del primero), 1 (4,5%) fue tratado con romiplostim y esplenectomía posterior por decisión de la paciente y 2 (9,1%) recibieron ambos agentes trombotopoyéticos o switch y, debido a que su PTI fue refractaria al tratamiento con ambos TPO-RA, fueron finalmente esplenectomizados.

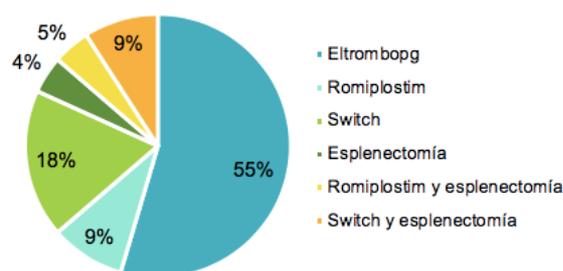


Ilustración 6 Gráfico de sectores en el que se representan los tipos de terapias que recibieron los pacientes que necesitaron una segunda línea de tratamiento.

De los pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea, 7 (31,8%) no habían respondido al último ciclo de corticoides, 8 (36,4%) habían sufrido una pérdida de respuesta durante el tratamiento al intentar bajar las dosis por corticodependencia y 7 (31,8%) sufrieron una pérdida de respuesta tras la suspensión del tratamiento. Una paciente de este último grupo había finalizado el tratamiento con corticoides por intolerancia a los mismos debido a la aparición de efectos secundarios como insomnio, agitación psicomotriz, intranquilidad y miopatía esteroidea.

La **esplenectomía** se realizó a 4 de los pacientes con PTI crónica que recibieron tratamiento de segunda línea tras una mediana de tiempo desde diagnóstico de 29,5 meses (RIQ, 23-50,25), debido a que no respondieron tras switch entre agentes trombopoyéticos (n=2), corticodependencia (n=1) o por decisión propia tras pérdida de respuesta completa tras suspensión de romiplostim (n=1). Respecto a estos 2 últimos pacientes, el primero tuvo una recaída sin desencadenante conocido tras esplenectomía que fue tratada con 1 bolo de dexametasona tras 37 meses de remisión, y la segunda paciente no consiguió respuesta completa tras la esplenectomía (PTI crónica que no ha respondido a varias líneas de tratamiento), debido a que presentaba dos bazos accesorios, por lo que sufrió, tras 7 meses de remisión, 4 recaídas que fueron tratadas con prednisona. Aún así, la mediana de remisión tras esplenectomía es de **36 meses** (RIQ, 14-80). En cuanto a efectos adversos, 3 de los 4 pacientes esplenectomizados sufrieron trombocitosis tras la esplenectomía. Todos los pacientes fueron vacunados previamente frente a gérmenes encapsulados.

Centrándonos en los 21 pacientes que fueron **tratados con agentes trombopoyéticos o análogos del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA)**, 12 (57,1%) fueron tratados con eltrombopag, 3 (14,3%) con romiplostim y en 6 (28,5%) se realizó switch entre ambos TPO-RA (en 3 pacientes el primer agente administrado fue eltrombopag y en los otros 3 fue romiplostim). **Ninguno de estos pacientes había sido esplenectomizado previamente.** La mediana de edad de inicio del análogo fue de 55 años (RIQ, 34,5-76,5).

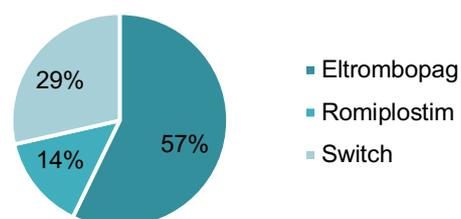


Ilustración 7 Gráfico de sectores que representa el porcentaje de pacientes que fueron tratados con cada análogo.

Respecto a la **respuesta** obtenida durante el último ciclo administrado de agentes trombopoyéticos:

- 9,5% (2) de los pacientes **no respondieron** al switch entre ambos análogos, y se les realizó posteriormente una esplenectomía con la que finalmente obtuvieron una respuesta completa.
- El 90,5 % restante **respondió** al tratamiento con estos fármacos: 2 pacientes (9,5%) obtuvieron **respuesta parcial** y 12 pacientes (57,1%) obtuvieron **respuesta completa**. Una de las pacientes que obtuvo respuesta completa fue esplenectomizada por decisión propia al realizar estancias prolongadas en otro país donde los agentes trombopoyéticos no están disponibles. Además, 5 pacientes (23,8%) alcanzaron la **remisión de la enfermedad**, observándose una **mediana de 22 meses** (RIQ, 13,5-50) de remisión durante el seguimiento posterior.

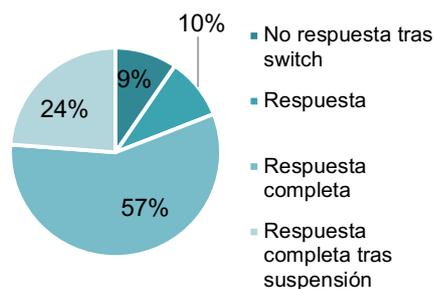


Ilustración 8 Gráfico de sectores que muestra el tipo de respuesta obtenida con los agentes trombopoyéticos.

En el estudio se observó que el tratamiento con los agentes trombopoyéticos se inició con una mediana de **tiempo desde el diagnóstico** de 8 meses (RIQ, 1,5-40), siendo la **evolución de la PTI** en el momento de inicio del tratamiento de reciente diagnóstico en 6 (28,6%) pacientes, persistente en otros 6 (28,6%) y crónica en 9 (42,9%).

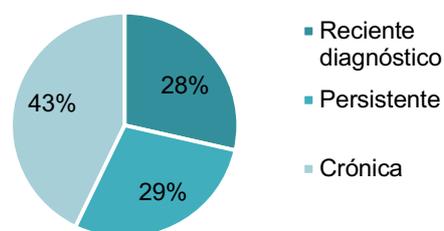


Ilustración 9 Gráfico de sectores que representa el tipo de PTI según evolución al inicio del tratamiento con los agentes trombopoyéticos.

Las medianas de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento, según el tipo de respuesta alcanzada, fue de 10 meses en el grupo de los que no respondieron, de 68 meses en el grupo de los que solo obtuvieron una respuesta parcial, de 12 meses en los que obtuvieron una respuesta completa y de **3 meses en aquellos que alcanzaron la remisión**. De hecho, todos los pacientes que iniciaron el tratamiento con PTI de reciente diagnóstico alcanzaron respuesta completa, incluso remisión, lo que podría indicar que se logran respuestas mayores a menor tiempo de evolución de la PTI.

La **duración del tratamiento** con los análogos fue de una mediana de **33** (RIQ, 7-47) **meses**, siendo esta de **10** (RIQ, 1,5-22) **meses para los que alcanzaron la remisión**.

La diferencia entre el **número de plaquetas** al inicio (mediana 38.000/ μ l, RIQ 20.500-52.000) y al final (mediana 170.000/ μ l, RIQ 126.000-248.000) del tratamiento resultó estadísticamente significativa ($p < 0,05$). También se analizó la diferencia entre el **número de eventos hemorrágicos** padecidos antes (mediana 2, RIQ 1-4) y después (mediana 0, RIQ 0-2,5) del inicio del tratamiento con los TPO-RA, la cual también resultó estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Respecto al **número de ingresos relacionados**

con la PTI antes (mediana 1, RIQ 1-2,5) y después (mediana 0, RIQ 0-1) del tratamiento, también hubo una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Estas 3 variables fueron analizadas con la prueba de los rangos con signo de Wicolxon. La mediana del **número de rescates con corticoides y/o IgIV** fue 0 (RIQ 0-1); de hecho, el 66,7% de los pacientes (n=14) no necesitó ningún rescate.

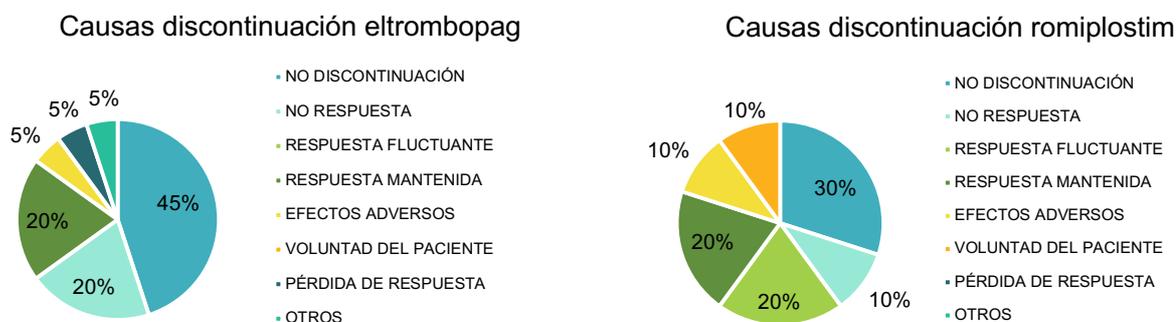
Respecto a los **efectos adversos**, 9 (42,9%) pacientes padecieron alguno durante el tratamiento con TPO-RA, entre los que destacan: cefalea (n=1), vértigo (n=2), clínica gastrointestinal (n=2), mialgias (n=1), artralgias(n=2), edema maleolar(n=1), elevación de GGT y/o FA (n=2) y trombocitosis (n=3).

Para evaluar la eficacia de ambos agentes trombopoyéticos por separado, se utilizaron las respuestas obtenidas a partir de los 30 ciclos administrados en los 21 pacientes tratados con los TPO-RA. Tras el análisis, no se encontraron diferencias significativas en las variables comparadas como se muestra en la tabla siguiente, que realicé tomando de referencia las variables estudiadas en otro estudio (10).

Total pacientes de la muestra: 21 (13 mujeres; 8 hombres); Total tratamientos: 30			
Análogo del receptor de la trombopoyetina (ART)	Romiplostim	Eltrombopag	Significación
Número de tratamientos n	10	20	
Edad al inicio del análogo Mediana (RIQ)	55 (31-72)	58 (34-74)	0,81
Número de terapias previas Mediana (RIQ)	2,5 (1,75-3)	2 (2-2,75)	0,59
Esplenectomía posterior n (%)	2 (20)	1 (5)	0,20
Nº hemorragias previo al ART Mediana (RIQ)	2,5 (1-3)	2,5 (1,25-4)	0,33
Nº hemorragias durante el tratamiento Mediana (RIQ)	0,5 (0-1,25)	0 (0-2)	0,98
Nº pérdidas de respuesta Mediana (RIQ)	1 (0-2)	0 (0-1,75)	0,59
Edad al inicio del análogo (años) Mediana (RIQ)	55 (30,75-72,25)	58 (33,75-74)	0,79
Tiempo desde el diagnóstico (meses) Mediana (RIQ)	11 (2,5-26,25)	12 (2,5-34,5)	0,98
Tipo de PTI según evolución n (%)			
Reciente diagnóstico	2 (20)	5 (25)	
Persistente	3 (30)	5 (25)	0,94
Crónica	5 (50)	10 (50)	
Plaquetas al inicio del análogo ($\times 10^3/\mu\text{l}$) Mediana (RIQ)	25 (4-51)	39,5 (20-55,25)	0,49
Plaquetas al final del análogo ($\times 10^3/\mu\text{l}$) Mediana (RIQ)	161 (61,5-289)	145,5 (61-224,25)	0,81
Respuesta n (%)			
NR	2 (20)	4 (20)	
R	1 (10)	2 (10)	0,91
RC	6 (60)	10 (50)	
RC + Remisión	1 (10)	4 (20)	
Switch n (% respuesta)			
Eltrombopag a Romiplostim		3 (66,7)	1,00
Romiplostim a Eltrombopag	3 (66,7)		
Nº rescates con glucocorticoides y/ IgIV durante el tratamiento Mediana (RIQ)	0 (0-0,75)	0 (0-1)	0,73
Duración del tratamiento (meses) Mediana (RIQ)	9 (1-42,25)	9,5 (2-42,5)	0,71
Continuación del tratamiento n (%)	3 (30)	9 (45)	0,43
Discontinuación del tratamiento n (%)	7 (70)	11 (55)	0,43
Efectos secundarios n (%)	4 (40)	6 (30)	0,58

Tabla 3. Características de los pacientes y resultados de los tratamientos.

Respecto a las causas de discontinuación en general, la respuesta mantenida va seguida de la no respuesta. En cuanto al romiplostim, dos pacientes presentaron respuesta fluctuante, sufriendo altibajos de comportamiento cíclico en la cifra plaquetaria de forma independiente al aumento de dosis. En cuanto a eltrombopag, en el apartado 'otros' se recoge uno de los pacientes que falleció durante el tratamiento.



DISCUSIÓN

El estudio confirma que la PTI en adultos es más frecuente en mujeres, con evolución crónica y está asociada frecuentemente a clínica cutáneo-mucosa; no encontrando ningún episodio de hemorragia intracraneal (11). La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento y respondieron inicialmente a los corticoides, fundamentalmente prednisona, en combinación con inmunoglobulinas intravenosas, por lo que considero acertado que se mantengan como tratamiento de primera línea, aunque algunos pacientes de la muestra sufrieron efectos adversos y otros no respondieron o dejaron de responder, requiriendo el 59,5% de los pacientes una segunda línea de tratamiento. No obstante, varios estudios recientes han mostrado que dosis altas de dexametasona podrían ser incluso más efectivas que el tratamiento con prednisona (12,13). Respecto a la segunda línea, todavía no hay una forma clara de decidir qué terapia usar en cada paciente debido a la falta de estudios aleatorizados prospectivos que comparen los agentes trombotopoyéticos con el resto de tratamientos (8), aunque recientemente la realización de la esplenectomía se ha reducido un 25% a pesar de conseguir respuestas a cinco años del 60-70% debido a la gravedad de sus potenciales complicaciones (12). En nuestra muestra, ninguno de los pacientes tratados con agentes trombotopoyéticos había sido previamente esplenectomizado. Además, el 57,14% padecían PTI de reciente diagnóstico/persistente, a pesar de que su principal indicación era la PTI crónica refractaria tras esplenectomía o con contraindicación para la misma (8). No obstante, en el estudio EXTEND, en el que se evaluó la eficacia de eltrombopag a largo plazo, se observó que los pacientes previamente esplenectomizados consiguieron una tasa de respuesta menor, dato que juega a nuestro favor (14). Además, dos estudios

han evaluado el uso de los TPO-RA, combinados o no con dexametasona, como tratamiento de primera línea en pacientes con PTI de reciente diagnóstico para aumentar la tasa de remisiones con resultados prometedores (12). Esto puede deberse al descubrimiento de ciertos efectos inmunomoduladores (aumento de linfocitos T reguladores y células B) de los agentes trombopoyéticos, que podrían relacionarse con la restauración de la tolerancia inmunológica (8,9). Aunque los agentes trombopoyéticos se consideran terapias de mantenimiento, el 23,8% de los pacientes, de los cuales ninguno padecía PTI crónica, han podido mantener respuesta completa tras la suspensión del tratamiento durante una mediana de 22 meses. Ambos agentes trombopoyéticos resultaron eficaces, consiguiendo en todos los pacientes un aumento de la cifra plaquetaria y una reducción en el número de eventos hemorrágicos y de ingresos, tras compararlos con los datos previos al inicio del tratamiento, como encontramos también en otros estudios (14,15). En total, el 90,5% de pacientes respondieron al tratamiento con los análogos del receptor de la trombopoyetina, concordando con los estudios existentes que demuestran una tasa de respuesta del 50-90% (9), siendo la mediana de duración del tratamiento de 33 meses. Tanto en nuestro estudio, como en la literatura, vemos que pacientes intolerantes o no respondedores a un agente trombopoyético pueden responder satisfactoriamente tras switch con el otro, ya que tienen diferentes vías de actuación (12,9). A pesar de que el 42,9% de los pacientes sufrieron efectos adversos, solo 2 sufrieron cierta hepatotoxicidad manifestada mediante la elevación de FA y GGT, y ninguno de ellos sufrió reacciones consideradas graves como eventos tromboembólicos o mielofibrosis, aunque normalmente ésta última suele ser reversible tras la discontinuación del análogo (2,9). No obstante, a pesar de que el 55,26% de los pacientes actualmente está sin tratamiento y mantiene una respuesta completa, es posible que sufran alguna recaída, ya que, aunque los tratamientos de segunda línea son eficaces, esta patología presenta un curso clínico variable, lo que hace necesario seguir investigando sobre la fisiopatología de la enfermedad y el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

CONCLUSIÓN

En nuestro medio, la PTI tiene una incidencia mayor en mujeres, su debut suele ser sintomático y suele evolucionar a una forma crónica. Más de la mitad de los pacientes necesitó terapia de segunda línea, aumentando el uso de los agentes trombopoyéticos en contraposición con la esplenectomía, los cuales demostraron una gran eficacia. No obstante, futuras recaídas pueden ser posibles debido al curso clínico variable de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. González-López TJ, Sánchez González B, Aguilar Franco C. Diagnóstico, tratamiento y manejo de los pacientes con trombocitopenia inmune: curso de formación. 2019.
2. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 5 de septiembre de 2019;381(10):945-55.
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 12 de marzo de 2009;113(11):2386-93.
4. Aguilar Franco C, Aguilera Sanz C, Alberca I, Cantalejo Martín RH, Cebeira Moro MJ, de Cecilia San Román AM, et al. Guía Práctica Clínica para la PTI en Castilla y León: documento de consenso. 2014.
5. Sanz Alonso MA, Vicente García V. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: documento de consenso. Madrid: Prodrug Multimedia; 2011.
6. Arnold DM, Cuker A. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate*. 8 de noviembre de 2019;36.
7. Arnold DM. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Initial treatment and prognosis. *UpToDate* [Internet]. 20 de septiembre de 2019; Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ityp-in-adults-initial-treatment-and-prognosis#H31>
8. Mahévas M, Fain O, Ebbo M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Khellaf M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol*. junio de 2014;165(6):865-9.
9. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*. junio de 2019;104(6):1112-23.
10. Landete E, Domingo A, Pérez Rus G, Rodríguez-Huerta AM, Pérez-Corral AM, Anguita J. Posters del congreso 59SEHH. Eficacia y seguridad de los análogos del receptorde trombopoyetina en pacientes con trombopenia inmune. Experiencia en un hospital de tercer nivel. [Internet]. DRAFT EDITORS S.L; 2017 [citado 21 de mayo de

2020]. Disponible en: <http://doi.org/10.3252/pso.es.59SEHH.2017>

11. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, Viallard J-F, Adoue D, Magy-Bertrand N, et al. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica*. 1 de septiembre de 2016;101(9):1039-45.
12. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 25 de mayo de 2017;129(21):2829-35.
13. Samson M, Fraser W, Lebowitz D. Treatments for Primary Immune Thrombocytopenia: A Review. *Cureus [Internet]*. 6 de octubre de 2019 [citado 5 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/21170-treatments-for-primary-immune-thrombocytopenia-a-review>
14. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood*. 7 de diciembre de 2017;130(23):2527-36.
15. Steurer M, Quittet P, Papadaki HA, Selleslag D, Viallard J-F, Kaiafa G, et al. A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice. *Eur J Haematol*. febrero de 2017;98(2):112-20.

ANEXOS

- Informe favorable del Comité de Ética de Investigación del Área Oeste.
- Póster.

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)

Dña. ROSA M^a CONDE VICENTE, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste

CERTIFICA:

Que este Comité ha tenido conocimiento del Proyecto de Investigación, Trabajo Fin de Grado (TFG), titulado: **“Evolución de los pacientes diagnosticados de PTI de 2012 a la actualidad”**, Ref. CEIm: **PI093-20**, Protocolo versión 1.0, y considera que:

Una vez evaluados los aspectos éticos del mismo, acuerda que no hay inconveniente alguno para su realización, por lo que emite **INFORME FAVORABLE**.

Este Proyecto de Investigación será realizado por la alumna **D^a Gloria Manuela de Miguel Diez**, siendo su tutor en el Hospital Universitario Río Hortega el **Dr. Borja Cidoncha Morcillo**.

Lo que firmo en Valladolid, a 8 de Mayo de 2020

Fdo. Dña. Rosa M^a Conde Vicente
Secretario Técnico CEIm

Evolución de los pacientes diagnosticados de PTI de 2012 a la actualidad. Serie de casos retrospectivos.

Autor: Gloria Manuela de Miguel Díez / Tutor: Dr. Borja Cidoncha Morcillo
Facultad de Medicina / Universidad de Valladolid

Introducción

La trombocitopenia inmune (PTI) es una patología autoinmune adquirida caracterizada por una cifra plaquetaria $<100.000/\mu\text{l}$. En los adultos suele cursar de forma crónica con curso clínico y respuesta a tratamiento variable. Su diagnóstico es de exclusión. El objetivo del tratamiento es frenar y/o prevenir la clínica hemorrágica, manteniendo una cifra de plaquetas en un nivel seguro ($>20-30.000/\mu\text{l}$).

Objetivos

Revisar la experiencia sobre la trombocitopenia inmune (PTI) entre el año 2012 y la actualidad en el Servicio de Hematología del HURH.

Determinar la forma clínica más frecuente de presentación y las características de los pacientes en cuanto a edad, sexo, antecedentes y mortalidad.

Valorar el manejo terapéutico según clínica y cifra plaquetaria y analizar el tipo de respuesta de los pacientes a las distintas líneas de tratamiento.

Material y métodos

-Estudio: observacional descriptivo y analítico retrospectivo.

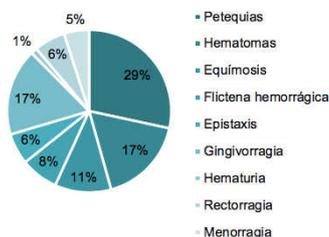
-Muestra: 47 pacientes mayores de 14 años diagnosticados de PTI entre 2012 y 2017 (ambos incluidos) en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Río Hortega.

-Obtención de los datos: registro informático del centro.

-Datos analizados: edad, sexo, clínica, antecedentes, evolución de la cifra plaquetaria, tiempo de seguimiento, tipo de respuesta a las distintas líneas de tratamiento administradas según el tiempo de evolución de la PTI (aplicando los criterios de la Conferencia de Consenso de Vicenza) y los efectos adversos presentados.

Resultados

1. La mediana de edad al diagnóstico fue de **53 años**.
2. La incidencia por sexo fue mayor en el **sexo femenino (57,4%)** frente al masculino (42,6%).
3. La mediana de cifra plaquetaria al diagnóstico fue de **11.000/ μl** .
4. El 68,1% de los pacientes debutó con clínica hemorrágica, siendo la más frecuente la **cutáneo-mucosa**. No se aportó ningún caso de hemorragia intracraneal.



5. En el 85,1% de los pacientes la PTI evolucionó a una forma crónica.
6. La mediana de **seguimiento fue de 56 meses** y solo 6 pacientes fallecieron durante este, por causas no relacionadas con la PTI.

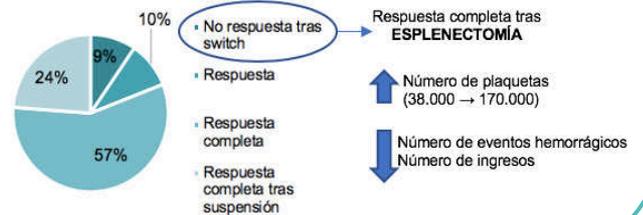
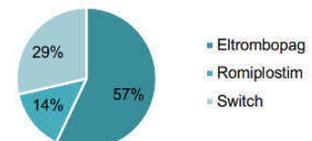
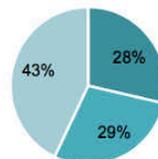
Tratamiento 80,9 % (n=38) vs observación 19,1% (n=9)
(9000/ μl , 31/38 sintomáticos vs 66.000/ μl , 1/9 sintomáticos)

Tratamiento primera línea más utilizado: **PREDNISONA (97,4%, n=37)** → 32,4% (n=12) respuesta completa actualmente tras suspensión

↓ **59,5%** Pérdida de respuesta, corticodependencia, no respuesta

Tratamiento segunda línea más utilizado: **ANÁLOGOS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA (95,45%, n=21)**

¡Ninguno había sido previamente esplenectomizado!



Conclusión

En nuestro medio, la PTI tiene una incidencia mayor en mujeres, su debut suele ser sintomático y suele evolucionar a una forma crónica. Más de la mitad de los pacientes necesitó terapia de segunda línea, aumentando el uso de los agentes trombopoyéticos en contraposición con la esplenectomía, los cuales demostraron una gran eficacia. No obstante, futuras recaídas pueden ser posibles debido al curso clínico variable de esta patología.

Bibliografía

1. González-López TJ, Sánchez González B, Aguilar Franco C. Diagnóstico, tratamiento y manejo de los pacientes con trombocitopenia inmune: curso de formación. 2019.
2. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. Solomon CG, editor. N Engl J Med. 5 de septiembre de 2019;381(10):945-55.
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 12 de marzo de 2009;113(11):2386-93.
4. Aguilar Franco C, Aguilera Sanz C, Alberca I, Cantalejo Martín RH, Cebeira Moro MJ, de Cecilia San Román AM, et al. Guía Práctica Clínica para la PTI en Castilla y León: documento de consenso. 2014.
5. Arnold DM, Cuker A. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate. 8 de noviembre de 2019;36.