

Púrpura trombocitopénica inmune crónica y recurrente

A. Díaz Conradi^a, C. Díaz de Heredia^b, J. Tusell Puigbert^b, S. Quintana Riera^a, L. Tobeña Boada^a y J.J. Ortega Aramburu^b

^aHospital Mútua de Terrassa. ^bHospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Antecedentes

La púrpura trombocitopénica inmune es un trastorno autoinmune caracterizado por un descenso de la cifra de plaquetas acompañado habitualmente de diátesis hemorrágica. Las formas crónicas son aquellas en las que la trombocitopenia persiste a los 6 meses del diagnóstico y las formas recurrentes son las que, tras un período de normalidad, experimentan un descenso en la cifra de plaquetas.

Objetivos

Valorar la evolución, así como la respuesta al tratamiento, de los pacientes afectados de púrpura trombocitopénica inmune crónica persistente y recurrente.

Métodos

Estudio retrospectivo y descriptivo de los pacientes asistidos en consultas externas en un período de 3 años, desde enero de 1999 hasta diciembre de 2001.

Resultados

De 38 pacientes afectados de púrpura trombocitopénica inmune crónica, 16 (42%) correspondieron a formas crónicas y 22 (58%) se consideraron formas recurrentes. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a sexo, edad al diagnóstico, tiempo de seguimiento, infección viral previa, así como presencia de anticuerpos antiplaquetarios. En las formas recurrentes, el tratamiento médico más eficaz fue la gammaglobulina por vía intravenosa (77% de respuestas favorables), pero la duración de la respuesta fue corta (media, 22,1 semanas). El 63% de las formas crónicas persistentes obtuvieron una remisión completa mediante esplenectomía. Seis pacientes de ambos grupos, tratados con gammaglobulina anti-D, obtuvieron resultados favorables. El 4,5% de las formas recurrentes y el 31,5% de las persistentes remitieron de forma espontánea durante el período de estudio.

Conclusiones

Con los resultados obtenidos y en nuestra experiencia, el tratamiento más eficaz en las formas recurrentes fue la

gammaglobulina intravenosa, pero ningún tratamiento consiguió respuestas duraderas a largo plazo. En las formas persistentes la esplenectomía sería una alternativa eficaz en situaciones de riesgo hemorrágico, mientras que una conducta expectante parece la mejor opción cuando éste no exista. Aunque el número de pacientes tratados es limitado es de señalar el elevado número de respuestas favorables obtenidas con la gammaglobulina anti-D.

Palabras clave:

Púrpura trombocitopénica inmune crónica. Gammaglobulina intravenosa. Esplenectomía. Gammaglobulina anti-D.

CHRONIC AND RECURRENT IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Background

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is characterized by a drop in platelet count usually accompanied by hemorrhagic diathesis. In chronic forms the platelet count remains low for six months after diagnosis and in recurrent forms the drop in platelet count appears after a period of normality.

Objectives

To assess outcome and treatment response in patients with chronic or recurrent ITP.

Methods

We performed a retrospective, descriptive study of patients attended in the pediatric hematology outpatient clinic between January 1999 and December 2001.

Results

Of 38 patients with chronic ITP, 16 (42%) presented chronic forms and 22 (58%) presented recurrent forms. No significant differences were found between the two groups in age, sex, diagnosis, duration of follow-up, previous viral infection, or antiplatelet antibodies. In recur-

Correspondencia: Dr. A. Díaz Conradi.
Fluviá, 26-28, 5º 2ª 08019 Barcelona. España.
Correo electrónico: pediatria@mutuaterrassa.es

Recibido en marzo de 2003.
Aceptado para su publicación en marzo de 2003.

rent forms, the most effective treatment was intravenous immune gamma-globulin (77% favorable responses) but response time was short (mean: 22.1 weeks). Splenectomy produced complete remission in 63% of the chronic forms. Good results were obtained in six patients from both groups treated with intravenous anti-D immune globulin. During the study period, 4.5% of patients with recurrent forms and 31.5% of those with chronic forms showed spontaneous remission without treatment.

Conclusions

In our experience, the most effective treatment for recurrent forms of ITP was intravenous immune globulin, but none of the treatments achieved long-term responses. In chronic forms, splenectomy is an effective alternative when the risk of hemorrhage is high, while a watchful attitude seems to be the best option when this risk is absent. Although the number of patients treated with intravenous anti-D immune globulin was low, good results were achieved.

Key words:

Chronic immune thrombocytopenic purpura. Intravenous immune globulin. Splenectomy. Intravenous anti-D immune globulin.

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica inmune es un trastorno autoinmune caracterizado por un descenso en la cifra de plaquetas acompañado habitualmente de diátesis hemorrágica.

La incidencia estimada es de 1 a 5 casos pediátricos por 100.000 habitantes y año^{1,2}. Se considera que la púrpura trombocitopénica inmune es aguda cuando la duración es inferior a 6 meses y crónica si la trombocitopenia persiste más de 6 meses. Se consideran formas crónicas (también denominadas crónicas persistentes por algunos autores) aquellas en las que la cifra de plaquetas no supera 150.000/ μ l; y formas recurrentes cuando tras la normalización del número de plaquetas se producen una o más recaídas. Se recomienda instaurar tratamiento si la cifra de plaquetas es inferior a 20.000/ μ l o si existe diátesis hemorrágica con una cifra superior. El tratamiento tiene por objeto disminuir el riesgo de sufrir una hemorragia con riesgo vital (incidencia entre 0,2 y 1%), como complicación de la enfermedad^{3,4}. Ello ha sido así porque la mayoría de hemorragias intracraneales se han producido con una cifra muy baja de plaquetas, por lo general inferior a 10.000/ μ l durante las primeras semanas de la enfermedad. No obstante, la tendencia más generalizada es no tratar a los pacientes sin diátesis hemorrágica importante, puesto que la evolución a largo plazo es independiente del tratamiento administrado^{2,5-7}.

El objetivo de este trabajo es valorar de forma retrospectiva la evolución, morbilidad y respuesta a los diferentes tratamientos a que se ha sometido un grupo de pacientes afectados de púrpura trombocitopénica inmune crónica y recurrente, en dos centros hospitalarios.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo sobre los pacientes afectados de púrpura trombocitopénica inmune de evolución crónica asistidos en las consultas externas de hematología pediátrica de los Hospitales Vall d'Hebron de Barcelona y Mútua de Terrassa, desde enero de 1999 hasta diciembre de 2001. Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1.

Métodos

Se valoraron las variables edad, sexo, tiempo de seguimiento desde el diagnóstico, factor desencadenante de los brotes, presencia de anticuerpos antiplaquetarios y serologías virales positivas. Los diferentes tratamientos administrados, fármacos y dosis, se enumeran en la tabla 2 y estuvieron basados en el protocolo de estudio y tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune elaborado por el Grupo de Trabajo de Púrpura Trombocitopénica Inmune de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica (SEHP)⁸. Cuando la cifra de plaquetas fue inferior a 20.000/ μ l (grupo I) se utilizó gammaglobulina de forma periódica cada 2-4 semanas y, si a pesar de ello, el paciente presentaba clínica de sangrado, se emplearon bolos de corticoides para frenarlo y, posteriormente, tratamientos de segunda línea como la gammaglobulina anti-D y la ciclosporina A, dexametasona, azatioprina o vincristina. Si a pesar de un año de evolución la respuesta siguió siendo negativa se practicó la esplenectomía. Cuando la cifra de plaquetas se hallaba entre 20.000-50.000/ μ l (grupo II), según el tratamiento empleado previamente, se utilizaron corticoides o gammaglobulina de forma periódica para mantener una cifra de plaquetas superior a 50.000/ μ l reservando los tratamientos de segunda línea en caso de no respuesta. Si a los 18 meses, en el grupo II la cifra de plaquetas siguió siendo inferior a 50.000/ μ l, la esplenectomía estuvo indicada. En el grupo III, con una cifra de plaquetas entre 50.000-100.000/ μ l se utilizaron corticoides, gammaglobulina frente a actitud expectante, siendo esta última la

TABLA 1. Variables analizadas en los dos grupos

	Formas recurrentes	Formas persistentes
Número pacientes	22	16
Sexo (V/M)	1/1,2	1/1
Edad al diagnóstico (mediana) (rango)	5 años y 2 meses (11 meses-12 años)	6 años y 8 meses (3-18 años)
Tiempo de seguimiento (rango)	61,7 meses (4-148)	85,3 meses (14-126)
Infección viral (serología)	2	5
AAP positivos	12 (55%)	12 (75%)
Negativización AAP	4	4

AAP: anticuerpos antiplaquetarios.

TABLA 2. Tratamientos, dosis y duración empleados en ambos grupos

Tratamiento	Dosis y duración
Gammaglobulina intravenosa (Endobulin®, Flebogamma®)	0,8-1 g/kg/día durante 2 días
Metilprednisolona	Primera semana: 4 mg/kg/día (dosis máxima: 180 mg) Segunda semana: 2 mg/kg/día Tercera semana: 1 mg/kg/día Cuarta semana: dosis decrecientes hasta suspender día 28
Metilprednisolona en bolo	30 mg/kg/día durante 3 días
Dexametasona	20-25 mg/m ² durante 4 días cada 28 días
Gammaglobulina anti-D	25-35 µg/kg/día IV durante 3-5 días
Ciclosporina A	3-5 mg/kg/día VO durante 3-6 meses
Azatioprina	2,5-10 mg/kg/día VO durante 1,5-4 meses
Vincristina	0,02-0,03 mg/kg/día VO durante 2-9 meses

IV: vía intravenosa; VO: vía oral.

conducta seguida en el grupo IV, con más de 100.000 plaquetas, siempre en ausencia de sangrado activo.

En cuanto a los tratamientos, se estudió la respuesta (completa, parcial o nula) y los efectos secundarios. También se valoró la presencia de diátesis hemorrágica y la evolución de los pacientes desde el diagnóstico hasta el momento de la recogida de datos.

Los criterios de respuesta también se valoraron de acuerdo con el protocolo de estudio y tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune de la SEHP⁸. Se consideró respuesta parcial al tratamiento (RP) cuando la cifra de plaquetas mejoró hasta valores entre 30.000 y 150.000 durante más de 6 semanas después de la supresión del tratamiento, y remisión completa (RC) cuando se alcanzaron cifras superiores a 150.000 plaquetas mantenidas más de 6 semanas tras la supresión del tratamiento y nula ante la ausencia de respuesta valorable objetivamente. Se consideró recaída cuando la cifra de plaquetas disminuyó a menos de 30.000 después de 6 semanas de haber finalizado el tratamiento, previa respuesta parcial o remisión completa.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo global. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes, las cuantitativas mediante la media y desviación estándar (DE) o mediana y rango. Se utilizó el test de la chi cuadrado (χ^2) para comparar proporciones o la prueba exacta de Fisher cuando los valores esperados eran pequeños. La t de Student se utilizó para comparar medias. Se consideró el valor de p significativo cuando fue inferior a 0,05. Para los

cálculos estadísticos se utilizó el SPSS Chicago Inc. (versión 6.0).

RESULTADOS

De los 38 pacientes estudiados, 22 fueron diagnosticados de púrpura trombocitopénica inmune crónica recurrente (58%) y 16 restantes de púrpura trombocitopénica inmune crónica (42%).

Formas recurrentes

La edad media al diagnóstico fue de 5 años y 2 meses y el predominio fue del sexo femenino (1,2/1). La mediana de seguimiento de cada paciente fue de 61,7 meses (límites, 4-148). El factor desencadenante fue una infección viral previa que pudo ser demostrada por serología, con inmunoglobulina M (IgM) positiva, en 2 casos: una infección aguda por virus de Epstein-Barr y otra por parvovirus B19. En el 55% de los pacientes se encontraron anticuerpos antiplaquetarios IgG o IgM por citometría de flujo (prueba directa, indirecta o eluida), negativizándose en algún momento de su evolución en el 33%. La negativización se acompañó de remisión completa en una ocasión.

En cuanto a los tratamientos empleados, todos los pacientes recibieron metilprednisolona. La respuesta fue favorable (parcial o completa) en el 46%, de los cuales en el 75% de ellos fue parcial y en el 25% restante, la respuesta fue completa con una duración media de 43,5 semanas (DE 56,7). Mediante gammaglobulina intravenosa se obtuvo respuesta favorable en el 77% de los casos (en el 67% fue parcial y en el 33% completa) con una media de duración de la respuesta de 22,1 semanas (DE 28,2). En 6 pacientes (27%) se administraron conjuntamente metilprednisolona y gammaglobulina con respuesta favorable en cuatro (3 respuestas parciales y una completa) con una media de duración de la respuesta de 53,5 semanas (DE 107,4). La gammaglobulina anti-D se administró a 4 pacientes con una mediana de 3 dosis por paciente y episodio (límites, 2 a 5), con respuesta favorable en todos ellos (75% RP y 25% RC) y con una media de duración de 42,5 semanas (DE 71,5). El resto de tratamientos están reflejados en la figura 1.

Con relación a la evolución durante el período de estudio, el 68% de los pacientes siguieron presentando recurrencias, el 23% pasó a una forma crónica y 2 pacientes (9%) alcanzaron la remisión completa. La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la recogida de datos fue de 46 semanas (límites, 17-256).

Formas crónicas o persistentes

La media de edad fue de 6 años y 8 meses y la mediana de seguimiento fue superior a las formas recurrentes, 85,3 meses (14-126). La distribución por sexos fue equilibrada (1:1). Sólo en 5 pacientes (31%) pudo constatarse un cuadro viral previo o concomitante con el hallazgo

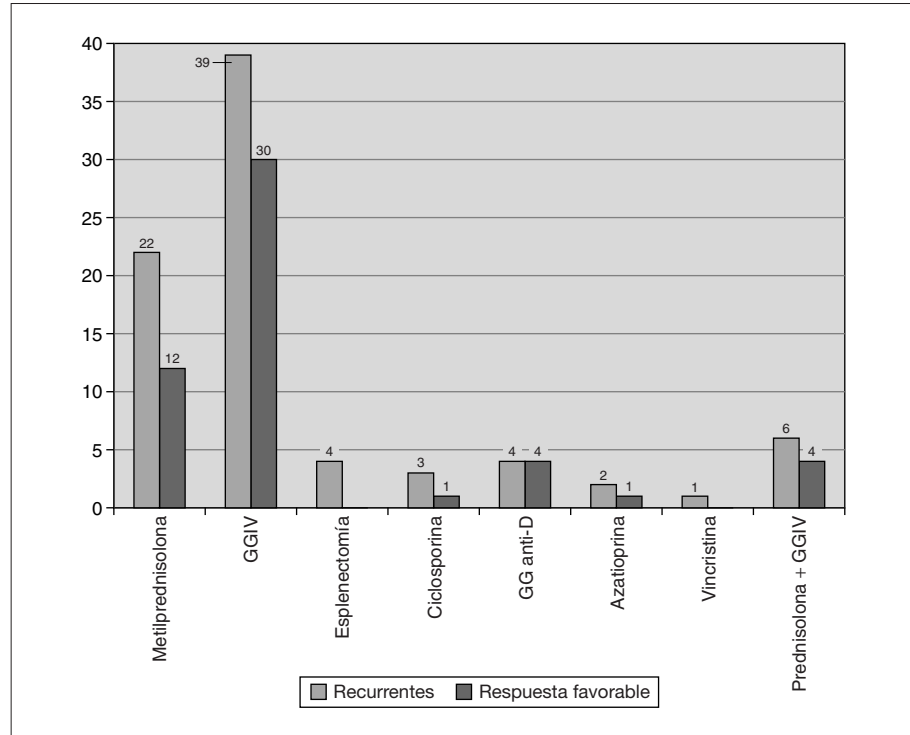


Figura 1. Número de tratamientos realizados en los pacientes afectados de púrpura trombocitopénica inmune recurrente y número de respuestas favorables ($p = NS$). GGIV: gammaglobulina intravenosa; GG anti-D: gammaglobulina anti-D.

de trombocitopenia, que pudiera considerarse como un factor desencadenante. En 3 casos se constató una infección por el virus de Epstein-Barr, en uno por citomegalovirus y en otro por herpes simple tipo I. En 12 pacientes (75%) se hallaron anticuerpos antiplaquetarios IgG o IgM que se negativizaron en la tercera parte de los pacientes en algún momento de su evolución.

El 75% de los pacientes recibieron metilprednisolona obteniendo respuesta favorable en el 42% (80% RP y 20% RC), con una duración media de la respuesta de 212 semanas (DE 563). El 88% de los pacientes recibieron gammaglobulina intravenosa con respuesta favorable en el 42% (80% RP y 20% RC), con una duración media de la respuesta de 38,4 semanas (DE 22,2). Los 2 pacientes que fueron tratados con gammaglobulina anti-D obtuvieron una respuesta parcial con una duración media de 81 semanas. En 8 pacientes se realizó esplenectomía presentando una RC el 63% de ellos. El resto de tratamientos se reflejan en la figura 2.

En cuanto a la evolución durante el período de estudio, 6 pacientes (38%) seguían en la misma situación y 10 (63%) alcanzaron la remisión completa, la mitad de ellos sin relación directa con ningún tratamiento ($p < 0,001$).

Manifestaciones clínicas

Respecto a la diátesis hemorrágica provocada por la plaquetopenia, las manifestaciones fueron similares en ambos grupos (fig. 3). No hubo ningún caso de hemorragia cerebral. Las únicas hemorragias en órganos internos correspondieron a metrorragias.

Toxicidad de los tratamientos

En cuanto a los efectos secundarios de los diferentes tratamientos se pudieron constatar: 2 casos de síndrome de Cushing graves, pero reversibles, secundarios al tratamiento con corticoides; 3 pacientes con episodios febriles y cuatro meningitis asépticas tras la infusión de gammaglobulina y un caso de arreflexia transitoria secundario al tratamiento con vincristina (fig. 4).

DISCUSIÓN

En nuestra serie, el 31,2% de las formas crónicas o persistentes presentaban una serología viral positiva al diagnóstico correspondiente a virus de la familia herpes, mientras que sólo en el 9% de las formas recurrentes pudo constatare etiología viral (un caso de virus de Epstein-Barr y uno de parvovirus B19). Nuestra serie coincide con las de otros autores en las que una serología viral positiva no condiciona el pronóstico ni la evolución de la enfermedad^{2,9-11}.

El 56 y el 75% de las formas recurrentes y persistentes, respectivamente, presentaron anticuerpos antiplaquetarios positivos, que se negativizaron en el 33,3% de los 2 grupos en algún momento de su evolución, sin que ello guardara relación con la evolución de la trombocitopenia.

Según Saxon et al²⁰ la presencia de plaquetas jóvenes, grandes y reticuladas, en el frotis de sangre periférica disminuye la incidencia de sangrado a igual cifra de plaquetas que si no las hubiera. Estudios con citometría de flujo sugieren que su ARN es metabólicamente más activo

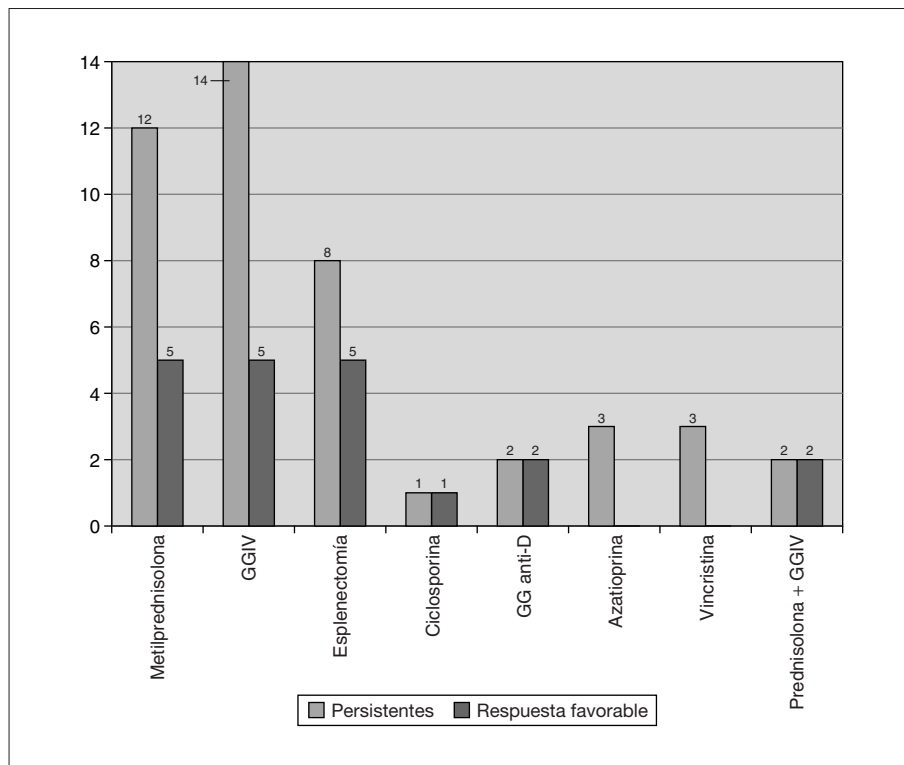


Figura 2. Número de tratamientos realizados en los pacientes afectados de púrpura trombocitopénica inmune crónica y número de respuestas favorables ($p = NS$). GGIV: gammaglobulina intravenosa; GG anti-D: gammaglobulina anti-D.

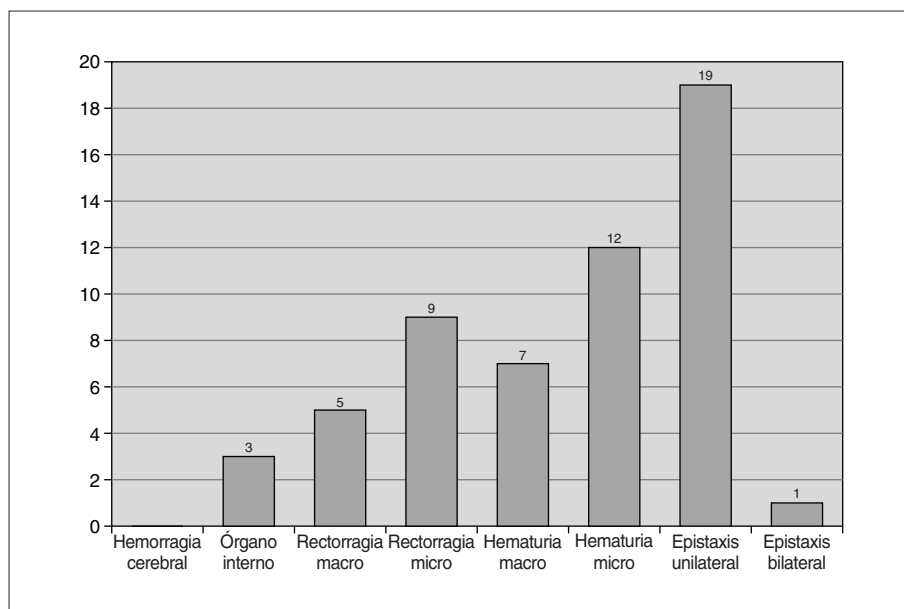


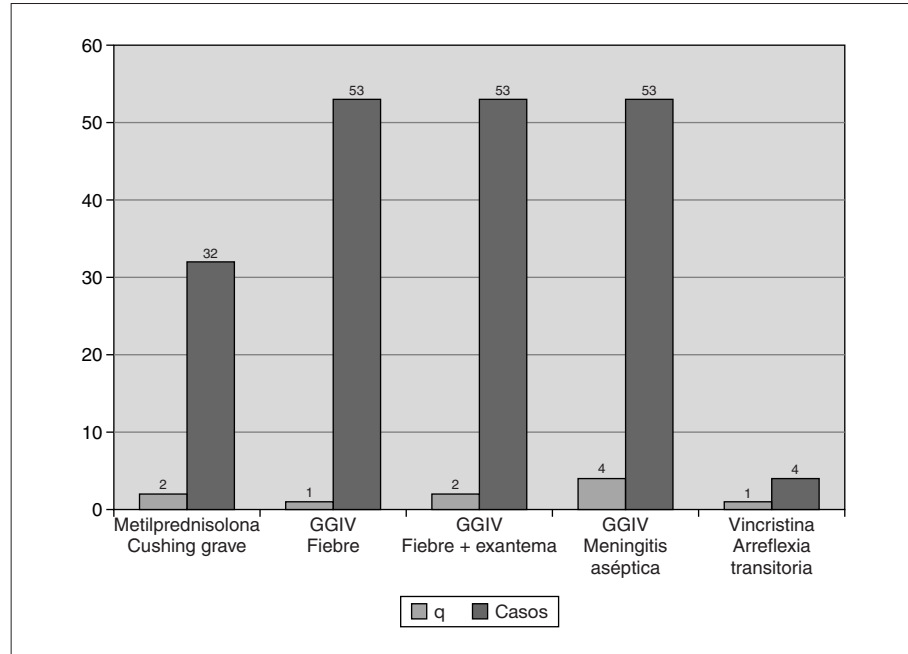
Figura 3. Manifestaciones clínicas en ambos grupos (expresado en forma numérica).

y por ello la incidencia de sangrado es menor. En nuestra serie, sólo 3 pacientes realizaron una hemorragia de algún órgano interno coincidiendo con un descenso en la cifra de plaquetas. No se ha observado ningún caso de hemorragia intracranial.

Es de destacar en las formas crónicas tratadas con corticoides la larga duración de la respuesta (media, 212 semanas).

Aunque la eficacia relativa de la gammaglobulina administrada por vía intravenosa comparada con corticoides en dosis elevadas no se ha demostrado en las formas crónicas o recurrentes^{13,14}, llama la atención, en nuestra serie, el alto índice de respuesta de las formas recurrentes a la gammaglobulina intravenosa (77%), pero con una duración más corta (22,1 semanas de media) respecto a otros tratamientos. Cuatro pacientes que desarrollaron

Figura 4. Toxicidad de los tratamientos en ambos grupos (expresado en forma numérica). GGIV: gammaglobulina intravenosa; q: número de complicaciones por fármaco; casos: número de pacientes tratados con un fármaco.



una meningitis aséptica tras la infusión de gammaglobulina por vía intravenosa recibieron una dosis de 800-1.000 mg/kg (máximo, 30 g) en un tiempo de infusión que osciló entre 8 y 10 h. Cuando el tiempo de infusión se alargó a 12-16 h no se repitió el cuadro.

Los 6 pacientes que recibieron tratamiento con gammaglobulina anti-D (4 formas recurrentes y dos crónicas) respondieron de manera favorable. Un paciente afectado de síndrome de Evans requirió transfusión con concentrado de hematíes tras el tratamiento con gammaglobulina anti-D debido a la intensidad de la hemólisis. En el resto de pacientes que recibieron gammaglobulina anti-D no se produjeron descensos significativos de la cifra de hemoglobina. Además del mecanismo de acción conocido como bloqueante del receptor Fc del sistema reticulo-endotelial, a la gammaglobulina anti-D se le atribuyen propiedades inmunomoduladoras relacionadas con un aumento de interleucina 6 (IL-6), IL-8 y receptor de factor de necrosis tumoral alfa aumentando su complejo mecanismo de acción^{15,16}. Al igual que Tarantino et al¹⁷ creemos que, aunque nuestra serie es corta, en los pacientes Rh positivos, el tratamiento con gammaglobulina anti-D debiera considerarse una posibilidad terapéutica en las formas crónicas. De hecho, algunos autores incluso prefieren el uso de gammaglobulina anti-D frente a la gammaglobulina inespecífica por su fácil administración, similar eficacia y bajo coste¹⁵.

Mientras que dos terceras partes de los pacientes afectados de la forma crónica respondieron de manera favorable a la esplenectomía, ninguno de los 4 pacientes esplenectomizados afectados de una forma recurrente respondieron a ella.

No deja de ser llamativo que de los 16 pacientes afectados de púrpura trombocitopénica inmune crónica 10 se hallasen en remisión completa en el momento de la recogida de datos (dos postesplenectomía, dos posgammaglobulina inespecífica, uno posprednisolona y cinco sin relación directa con ningún tratamiento en las últimas 6 semanas). Este dato apoyaría la opción de un tratamiento conservador en este grupo de pacientes, y reservar la esplenectomía para aquellos pacientes que cursan con cifras de plaquetas muy bajas, son refractarios a los diversos tratamientos y/o presentan manifestaciones hemorrágicas.

De este estudio puede derivarse que el tratamiento más eficaz en las formas recurrentes para aumentar la cifra de plaquetas ante una situación de riesgo es la gammaglobulina por vía intravenosa, aunque ningún tratamiento consiguió respuestas duraderas a largo plazo. En las formas crónicas, la esplenectomía es un tratamiento eficaz en situaciones de riesgo hemorrágico, mientras que es aconsejable una actitud conservadora si éste no existe. Aunque el número de pacientes tratados es limitado, es de señalar el elevado número de respuestas favorables obtenidas con la gammaglobulina anti-D.

Agradecimientos

Al Sr. David Guiu, informático de Hospital Mútua de Terrassa por su apoyo desinteresado.

BIBLIOGRAFÍA

- George JN, El Harake MA, Aster RH. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. En: Bentler E, Lichtmann MA, Coler BA, Kipps TJ, editors.

Williams hematology, 5th edition. New York: McGraw-Hill, 1995; p. 1315-55.

2. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008.
3. Lilleyman JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 1994;71:251-3.
4. Medeiros D, Buchanan GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: Immediate response to therapy and long-term outcome. *J Pediatr* 1998;133:334-9.
5. Buchanan GR. The nontreatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Pediatr* 1987;146:107-12.
6. Lilleyman JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999;105:871-5.
7. Bolton-Maggs PHB, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenia against published guidelines. *Lancet* 1997;350:620-3.
8. Protocolo de estudio y tratamiento de la púrpura trombopénica inmune. Grupo de estudio de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica. *An Esp Pediatr* 1996;44:623-61.
9. McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37:239-48.
10. Gural A, Gilis S, Gafanovich A, Israel Z, Wolf D, Pomeranz S, et al. Massive intracranial bleeding requiring emergency splenectomy in a patient with CMV-associated thrombocytopenia. *Haemostasis* 1998;28:250-5.
11. Sakata H, Ikegami K, Nagaya K, Shirai M, Maruyama S. Thrombocytopenia caused by acquired cytomegalovirus infection in children. *Pediatr Int* 1999;41:113-4.
12. Saxon BR, Mody M, Blanchette VS, Freedman J. Reticulated platelet counts in the assessment of thrombocytopenic disorders. *Acta Paediatr* 1998;424(Suppl 1):65-70.
13. Rosthoj, S, Nielsen S, Pedersen FK. Randomized trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 1996;85:910-5.
14. Albayrak D, Islek I, Kalayci AG, Gurses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: A comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globuline. *J Pediatr* 1994;125:1004-7.
15. Malinowska I, Obitko-Pludowska A, Buescher ES, Wasik M, Rockid-Milewska R. Release of cytokine receptors after intravenous anti-D treatment in children with chronic thrombocytopenic purpura. *Hematol J* 2001;2:242-9.
16. Wakefield C, Semple JW, Allen D, Rutherford M, Woloski M, David M, Wakefield C, et al (Canadian Children's Platelet Study Group). Anti-D (WinRho SD) treatment of children with chronic autoimmune thrombocytopenic purpura stimulates transient cytokine/chemokine production. *Am J Hematol* 2002;69:225-7.
17. Tarantino MD, Madden RM, Fennewald DL, Patel CC, Bertolone SJ. Treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with anti-D immune globulin or pooled immune globulin. *J Pediatr* 1999;134:21-6.
18. Scaradavou A, Woo B, Woloski BMR, Cunningham-Rundles S, Ettlinger LJ, Aledort LM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: Experience in 272 patients. *Blood* 1997;89:2689-700.
19. Lippman SM, Arnett FC, Conley CL, Ness PM, Meyers PA, Bias WA. Genetic factors predisposing to autoimmune diseases: Autoimmune hemolytic anemia, chronic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1982;73:827-40.

Fe de errores

En el artículo titulado "Efectos del ácido valproico sobre el desarrollo sexual" (*An Pediatr* 2003;58:443-8) se ha producido un error en la tabla 1 en los espacios destinados a duración de tratamiento, dosis actual AVP y concentración sérica AVP en niños. La tabla corregida es la siguiente:

TABLA 1. Datos clínicos

Pacientes	Número	Edad (años)	Tipo de crisis (n.º de casos)			Duración del tratamiento (años)	Dosis actual AVP (mg/kg/día)	Concentración sérica de AVP (µg/ml)
			G	P	A			
Niñas	23	11,9 ± 2,54	15	5	3	2,4 ± 1,9	18,7 ± 5,16	64,6 ± 18,82
Niñas control	15	11,9 ± 2,6						
Niños	15	11,3 ± 3,11	13	1	1	2,4 ± 2,67	15,3 ± 4,84	50,2 ± 13,46
Niños control	10	11,7 ± 2,67						

G: general; P: parcial; A: ausencias; AVP: ácido valproico. Los valores corresponden a las medias ± desviación estándar.