

11218

14
20

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POST GRADO

HOSPITAL ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

ASPECTOS CLINICO TERAPEUTICOS EN 39 CASOS DE
PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

H E M A T O L O G I A

P R E S E N T A :

DR. ARMANDO SINCO ANGELES



MEXICO, D. F.,

ABRIL DE 1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	3
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	10
DISCUSION	13
CONCLUSIONES	14
BIBLIOGRAFIA	19

I N T R O D U C C I O N

El término púrpura proviene de la palabra griega porphyria, nombre del molusco del cual se obtenía el colorante - púrpura antes del siglo XVII (1).

Ahora bien, las púrpuras se clasifican en: vasculares, trombocitopénicas y trombocitopáticas (2).

Dado que este trabajo se refiere a la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), es conveniente revisar brevemente la producción, distribución, vida media y sitios donde normalmente se destruyen las plaquetas.

PRODUCCION: Las plaquetas son elementos sanguíneos - producidos por los megacariocitos; el citoplasma de éstos se fragmenta y con ello da origen a las plaquetas (3); originalmente se pensaba que dicha fragmentación y por ende, la producción plaquetaria se realizaba únicamente a nivel de la médula ósea, sin embargo, estudios recientes (4) señalan que megacariocitos maduros e intactos de la médula ósea migran hacia los sinusoides, entran al torrente sanguíneo y se fragmentan en el lecho vascular pulmonar, por lo que ahora se postula -- que la circulación pulmonar podría ser el sitio primario de - producción plaquetaria. De cualquier forma, los megacariocitos corresponden a las células morfológicamente identificables en la médula ósea, generadas por las unidades formadoras de - bursas megacariocíticas (UFB-M) y por las unidades formadoras de colonias megacariocíticas (UFC-M) siendo éstas últimas, -- las que bajo el influjo hormonal del factor estimulante de -- las colonias megacariocíticas darán como resultado final al - megacariocito (5). Dicho megacariocito corresponde a la célu-

la más grande observada en un aspirado de médula ósea normal, mostrando un diámetro que varía de 30-100 μm , mientras que en las secciones de parafina de una biopsia de médula ósea, su diámetro fluctuará entre 25-27 μm . El megacariocito posee un núcleo multilobulado, en forma de astas de ciervo, y que raramente muestra nucleolos; su núcleo presenta divisiones sincrónicas (endomitosis), por lo que podrá observarse una marcada lobulación sin división del citoplasma, dando como resultado un núcleo poliploide, el cual puede ser 4, 8, 16, 32, 64 o -- aún 128n (6). La maduración del citoplasma del megacariocito significa la adquisición de granulos, vesículas y demarcación de la membrana citoplasmática con una reducción concomitante de ribosomas libres y asociados a membrana, todo ello indicativo de producción plaquetaria.

DISTRIBUCION: Las plaquetas miden aproximadamente de 2-4 μm de diámetro, circulan como discos biconvexos, y de --- acuerdo con varios estudios, se ha podido establecer que existe un pool plaquetario esplénico equivalente a un tercio de - la masa plaquetaria total (7).

VIDA MEDIA: Las plaquetas poseen una vida media que varía entre 8 y 10 días (8).

La cifra normal de plaquetas es de 150,000 a 400,000 / mm^3 , cantidad suficiente para resistir las situaciones de es tres hemostático habituales.

SITIOS NORMALES DE DESTRUCCION DE LAS PLAQUETAS: Se han realizado múltiples estudios tendientes a analizar la cinética plaquetaria, y de esta forma establecer los sitios de

destrucción (8-10). Si bien, dichos estudios son difíciles de interpretar, los diversos investigadores coinciden en que el principal sitio de secuestro y destrucción de las plaquetas normales es el bazo.

En cuanto a la verdadera incidencia o prevalencia de la PTI no ha sido establecida, esto debido principalmente a que con cierta frecuencia la enfermedad es transitoria; ya sea que remita espontáneamente, como sucede en un alto porcentaje de niños, o posterior a esplenectomía en adultos, y consecuentemente no existe una población estable de pacientes para estudio. De cualquier forma, se estima que en los Estados Unidos de Norteamérica se diagnostican alrededor de 20,000 casos nuevos de PTI cada año, calculándose por lo tanto, que esta patología se presenta aproximadamente en 1 de cada 10,000 personas por año, aunque el número exacto es desconocido. En la población adulta, existe un predominio en el sexo femenino lo cual no se observa en los niños (13).

En el año de 1951, gracias al estudio de Harrington se demostró que infundiendo el plasma obtenido de pacientes con PTI (11) a receptores normales, se presentaba una trombocitopenia abrupta e importante (11/17 casos). Tomando como fundamento dicho informe así como las investigaciones confirmatorias de Shulman (14), se concluyó en que fisiopatológicamente, la trombocitopenia en la mayoría de los casos de PTI esta mediada por anticuerpos antiplaquetas, los que condicionan un incremento en la tasa de destrucción plaquetaria.

Años más tarde, se desarrollaron exámenes de laboratorio que permitían medir in vitro los niveles de los anticuerpos antiplaquetarios, siendo la técnica más sensible (positiva en el 90% de los pacientes) aunque no la más específica, la cuantificación de la inmunoglobulina G asociada a plaqueta (IgGPI) (15); lo anterior condicionado porque: a) La IgGPI también se encontraba elevada en otros estados trombocitopénicos no inmunes, incluyendo estados de hipergamaglobulinemia (16); b) Los niveles de albúmina asociada a plaqueta también estuvieron elevados cuando la IgGPI estuvo incrementada (17); c) la cantidad de anticuerpo medido fue mucho mayor cuando se comparó con cantidades conocidas de aloanticuerpos que mediaron un grado equivalente de trombocitopenia (18). En vista de lo anterior, la incapacidad para cuantificar anticuerpos antiplaquetas específicos ha sido un obstáculo importante en el estudio de la PTI. (19).

Dado que los exámenes previamente mencionados, no han proporcionado los resultados esperados, la tendencia actual en investigación es emplear constituyentes aislados de la plaqueta como antígenos blanco; se ha explorado la glicoproteína (GP) IIb/IIIa (20), la GP Ib (21) y el complejo GP Ib/IX (22), sin embargo pese a todos estos esfuerzos hasta el momento no existe un análisis óptimo para la medición de los anticuerpos antiplaquetarios.

Por otra parte, en los estudios originales se informaba que la producción plaquetaria estaba aumentada en la mayoría de los pacientes con PTI (23, 24), lo cual concordaba con el elevado número de megacariocitos observados en los aspirados de médula ósea, y se informaba un incremento en la producción plaquetaria del doble al triple. Contrastando, en un estudio reciente en el que se emplearon plaquetas autólogas marcadas con Indio, se observó que un tercio de los pacientes con PTI crónica (PTIC), el nivel de producción plaquetaria puede estar disminuido (25).

Referente al tratamiento de la PTI, éste debe dividirse en aquel dirigido a los niños y el diseñado para los adultos. En el primer grupo, a fin de no sobretratar o subtratar a los niños, se recomienda no dar manejo a todo aquél con plaquetas de $>30,000/\mu\text{L}$, y esto incluye a la esplenectomía. Las excepciones a esta regla, son aquellos casos con dicha cantidad de plaquetas pero sintomáticos, y esto significa algo más que sangrados aislados y escasas petequias.(26).

El tratamiento inicial en la mayor parte de los niños es a base de prednisona, a dosis de 1-2 mg/kg diariamente por 1-4 semanas o hasta que se eleve la cuenta plaquetaria (27). Algunos clínicos dan manejo solo a unos cuantos de sus pacientes, mientras que otros, manejan a la mayoría, todo ello dependiendo nuevamente de la magnitud de la trombocitopenia y de las manifestaciones clínicas presentes. En cuanto al tiempo por utilizarla, algunos la administran de 10 días a 3 semanas en total, mientras que otros la indican por 6-8 semanas y posteriormente van descendiendo lentamente la dosis.

Otros recursos terapéuticos incluyen la inmunoglobulina G intravenosa (IgGIV) a dosis de 2 g/kg de peso corporal por 2-5 días y dosis de mantenimiento de 0.4 a 1.0 g/kg, pudiéndose continuar su administración por muchos meses (28).

Definitivamente la esplenectomía continua siendo el tratamiento definitivo a realizarse cuando este indicado y -- deberá evitarse cuando sea posible, lo anterior por el riesgo de sepsis posterior al procedimiento (29).

Una nueva adición al armamentario terapéutico en la PTI es el anti-D IV, con resultados prometedores en pacientes Rh+ que no han sido sometidos a esplenectomía.

Otros tratamientos incluyen el uso de danazol (30).

En contraste con los niños, la historia natural de la trombocitopenia inmune en el adulto es mucho menos benigna. Afortunadamente, el riesgo de sepsis post-esplenectomía es -- mucho menor, y por lo tanto la mayoría de los clínicos recomienda la esplenectomía en cualquier momento después de 3 meses del diagnóstico, si hay persistencia de marcada trombocitopenia. Así de la mayoría de los adultos con PTI, probablemente el 60-80% será llevado a esplenectomía y responderán lo suficiente para que no sea necesario otro tipo de tratamiento (31).

Al momento del diagnóstico, la prednisona es generalmente indicada a una dosis de 1 mg/kg/día, la cual generalmente elevará la cuenta plaquetaria entre 2-4 semanas después de haber iniciado dicho medicamento. Si la cuenta plaquetaria se incrementa, la dosis deberá ser reducida gradualmente en un --

lapso de 3-8 semanas (32). Un estudio reciente, demostró que no existía diferencia en cuanto a incremento plaquetario cuando se compararon dosis de prednisona de 0.25 mg/kg/día contra 1.0 mg/kg/día (33). El resto de recursos terapéuticos como danazol (34), alcaloides de la vinka, ciclofosfamida (35), azatioprina (36), colchicina (37), IgGIV (38) así como el empleo de anticuerpos monoclonales dirigidos contra los receptores - III del fragmento Fc (39) se reservan para el 20% de los pacientes con PTI que requerirán tratamiento posterior a la esplenectomía.

Una vez plasmados los antecedentes científicos, se establece que el objetivo de este trabajo es informar los aspectos clínicos y terapéuticos de una serie de 39 pacientes con PTI y compararlos con lo reportado previamente en la literatura.

MATERIAL Y METODOS: Se revisaron los expedientes clínicos de 47 pacientes con el diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática atendidos en los Servicios de Pediatría y de Medicina Interna del Hospital General de Zona número 1, del IMSS de Pachuca, Hgo., en el lapso comprendido entre enero de 1986 y julio de 1991. Se consideraron evaluables 39 de los casos, ya que en el resto no se tenían los estudios completos (n = 5) o abandonaron su seguimiento (n = 3).

A todos los pacientes que se incluyeron en este estudio retrospectivo se les realizó historia clínica completa, biometría hemática con reticulocitos, pruebas de coagulación (TPT, TP, TT, plaquetas y fibrinogeno), pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea, cultivos (faringeo, urinario, --

etc.), células LE, VDRL, factor reumatoide, velocidad de sedimentación globular, PCR. Coombs directo, anticuerpos antiplaquetas, radiografía de tórax así como ultrasonido de hígado y bazo.

Los criterios para clasificar a estos pacientes como portadores de PTI fueron:

1. Cifras de plaquetas disminuidas en >2 ocasiones.
2. Ausencia de algún antecedente o enfermedad que pudiera condicionar la trombocitopenia.
3. No esplenomegalia (Por ultrasonido hasta un 10%).
4. Presencia de un número normal o aumentado de megacariocitos productores de plaquetas en el estudio de médula ósea.

Los criterios de respuesta a los diversos tratamientos empleados fueron los siguientes:

1. Curación: Cuando después de 6 meses de haber suspendido el tratamiento, la cuenta de plaquetas se mantuvo en cifras normales.

2. Remisión completa con recaída: Respuesta clínica y en la cuenta de plaquetas similar al anterior, pero que después de 3 meses de suspendido el tratamiento, reapareció la trombocitopenia.

3. Remisión parcial: Se refiere a la mejoría o a la desaparición de las manifestaciones de sangrado, pero con cuenta de plaquetas entre 50,000 a 130,000/ μ L.

4. Fracaso: Cuando las manifestaciones clínicas de la trombocitopenia mejoraron o persistieron, y la cuenta de plaquetas fué menor de 50,000/ μ L.

5. Remisión espontánea: Cuandose presenta la cura---
ción sin relación con los tratamientos recibidos.

La secuencia terapéutica en nuestros pacientes fue -
la siguiente:

A. Corticoesteroides: Se uso prednisona como trata--
miento inicial. En los niños se indico de 1-2 mg/kg/día hasta
observar elevación de la cuenta plaquetaria, para posterior--
mente indicar un descenso gradual en la dosis. En los adultos
se empleo la prednisona en forma de carga, con una dosis ini--
cial de 150 mg/día/5 días y posteriormente descenso gradual --
hasta suspenderla totalmente en aproximadamente un mes, reci--
biendo en total alrededor de 2700 mg

B. Esplenectomía: Se indico en los pacientes pedía--
tricos con edades superiores a los 4 años, cuando habian pre--
sentado remisión completa con recaída, y persistiendo trombo--
citopenicos y con importante sintomatología luego de un segun--
do tratamiento con prednisona; también se indicó en aquellos--
niños con remisión parcial o fracaso a la prednisona y que ob--
viamente hubieran rebasado la edad previamente señalada. En -
los adultos, se empleo en las situaciones previamente mencio--
nadas asi como en aquellos casos en que existio contraindica--
ción para el uso de esteroides. La mayoría de los pacientes -
fue sometido a este procedimiento, después de 6 meses de el--
borado el diagnóstico de PTI.

C. Otros inmunodepresores (ciclofosfamida) y danazol
Se emplearon en los casos que no respondieron a la prednisona
y/o a la esplenectomía, en los que rechazaron la esplenecto--
mía luego de fracaso a esteroide y en aquellos con riesgo qui--

rúrgico elevado. Cuando se empleo ciclofosfamida se indico a dosis de 1-2 mg/kg/día por un lapso de 8-12 semanas. En cuanto al danazol, en adultos se emplearon dosis iniciales de 600 mg/día, y en caso de respuesta se fueron reduciendo progresivamente hasta suspenderla.

RESULTADOS: De los 39 casos analizados, 14 fueron pacientes en edad pediátrica (2-15 años, con un promedio de 9), de éstos, 3 fueron del sexo femenino (21.5%) y los 11 restantes del sexo masculino (78.5%); en contraste, de los restantes 25 casos que se presentaron en la población adulta (Edad de 23-88 años, con un promedio de 46), 20 fueron del sexo femenino (80%), y solo 5 del sexo masculino (20%).

En cuanto a la distribución de esta patología por -- grupos de edad, se ilustra en la tabla I. En los adultos, el mayor número de casos se concentró entre los 20 y 35 años de edad (12/25, 48%).

En relación a las manifestaciones clínicas, éstas se encuentran concentradas en la tabla II, pero las 3 principales manifestaciones clínicas observadas fueron: petequias --- (100%), equimosis (100%) y epistaxis (76%), sin dejar de mencionar que los sangrados transvaginales anormales se presentaron en 9/13 mujeres entre los 11 y 40 años de edad (69%).

En lo referente a los estudios de laboratorio realizados a nuestra serie de pacientes, solo en 2 pacientes del - sexo femenino se informó factor reumatoide positivo a títulos altos (1:160), siendo el resto de exámenes tendientes a investigar colagenopatía, negativos.

Ninguno de los pacientes informados tenía esplenomegalia a la exploración física, sin embargo, en 4/39 (10%) ultrasonográficamente fué posible documentar esplenomegalia leve.

Se realizó búsqueda de anticuerpos antiplaquetas en estos pacientes, encontrándose solamente positivos en 1/39 -- (2.5%), correspondiendo a una paciente de 32 años de edad, la cual respondió al manejo con esteroides.

Al revisar los porcentajes de respuesta a los diversos recursos terapéuticos se observó:

a.- Respuesta con curación a prednisona en 15/39 pacientes (38.5%).

b.- Remisión completa a esteroides con recaída en -- 3/39 casos (7.7%).

c.- Curación con esplenectomía en 9/13 (69%), de los que se sometieron a este procedimiento.

d.- De los 15 casos que no respondieron a prednisona y/o esplenectomía, 4 recibieron ciclofosfamida a las dosis y tiempo mencionados previamente, respondiendo solo 1/4 (25%); los 11 restantes, 4 se incluyeron en manejo con danazol + dosis bajas de prednisona, observándose curación en 2/4 (50%).

e.- En este punto solo nos quedan 12 pacientes sin respuesta a alguno de los recursos terapéuticos empleados, de ellos, 1 paciente femenina de 66 años de edad, falleció de -- una enfermedad vascular cerebral, posiblemente una hemorragia ya que no fue autorizado el estudio post-mortem. Los otros -- pacientes se mantienen con cifras superiores a las 30,000 pla

quetas por μl y sin manifestaciones hemorrágicas con dosis bajas de prednisona (5-10 mg/día).

Revisando las complicaciones que esta serie de pacientes presentó con el empleo de los diversos recursos terapéuticos mencionados, encontramos que la principal fué gastritis (22/39, 56.4%), seguida por acné (20/39, 51%), candidosis oral (7/39, 18%), herpes labial (3/39, 7.7%); no se detectó micobacteriosis, absceso subfrénico, neumonía, sepsis o trombosis venosa profunda con tromboembolismo pulmonar.

Al aplicar la prueba estadística de la χ^2 cuadrada para comparar la respuesta al tratamiento médico (esteroides, ciclofosfamida y danazol juntos) contra el quirúrgico, se encontró una $p = >0.1$. También comparamos la respuesta de los pacientes con PTI a esteroides contra esplenectomía, y en forma similar encontramos una $p > 0.1$; con tales hallazgos se podría pensar que las posibilidades de respuesta y de no respuesta al tratamiento médico o quirúrgico son similares.

DISCUSION.- Analizando nuestros resultados encontramos que la púrpura trombocitopénica idiopática en la población adulta, efectivamente predomina en el sexo femenino como esta ya establecido; en nuestra serie se encontro una relación hombre:mujer de 1:4.

En relación con la respuesta a diversos tratamientos nuestro porcentaje de curación con prednisona encaja perfectamente dentro de los rangos informados previamente por diversos autores (ver tabla III). Por otra parte, en aquellos pacientes que fué necesario someterlos a esplenectomía, es importante mencionar que nuestra morbimortalidad fue de 0%, y esto posiblemente se deba a que el equipo involucrado en este procedimiento siempre fue el mismo; ahora bien, en cuanto a la respuesta a esplenectomía observada en esta serie (69%)- también es un porcentaje que va acorde con la información previa (ver tabla IV).

Finalmente, los subgrupos de pacientes que no respondieron a esteroides y/o esplenectomía y que por lo tanto se incluyeron en manejo con ciclofosfamida y danazol combinado con dosis bajas de esteroides, definitivamente son muy pequeños (4 en cada subgrupo) como para poder sacar conclusiones.

CONCLUSIONES:

A. Tomando en consideración que las posibilidades de respuesta y fracaso al tratamiento médico y quirúrgico son similares, en la población infantil deberá evitarse en lo posible, la esplenectomía, por la complicación latente que significa una sepsis post-esplenectomía. En el adulto, dado que esta última posibilidad es muy rara, es recomendable la esplenectomía en todos los pacientes que no tienen contraindicación quirúrgica y que además no han curado con el esteroide.

B. Los esteroides, específicamente la prednisona continúa siendo el tratamiento de elección para la PTI, debiendo recordarse los criterios que rigen para su empleo en la población pediátrica.

C. Otros recursos como la IgGIV, el anti-D endovenoso parecen ser buenas alternativas pero desafortunadamente -- por el momento no se encuentran a nuestro alcance.

D. Los porcentajes de respuesta a otros inmunodepresores diferentes a la prednisona así como a danazol son bajos, pero deben tenerse en mente cuando nuestros pacientes fallan responder a esteroides, esplenectomía o esteroides post-esplenectomía.

TABLA I. DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD EN 39 PACIENTES CON-
PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA

GRUPO DE EDAD	NUMERO	PORCENTAJE
0 - 5 AÑOS	3	7.7%
6 -10 AÑOS	6	13.4%
11 -15 AÑOS	5	12.8%
16 -20 AÑOS	0	00.0%
21 -25 AÑOS	3	7.7%
26 -30 AÑOS	3	7.7%
31 -35 AÑOS	6	13.4%
36 -40 AÑOS	1	2.6%
41 -45 AÑOS	1	2.6%
46 -50 AÑOS	2	5.2%
51 -55 AÑOS	2	5.2%
56 -60 AÑOS	1	2.6%
61 -65 AÑOS	2	5.2%
66 -70 AÑOS	3	7.7%
71 -80 AÑOS	0	00.0%
81 -90 AÑOS	1	2.6%

TABLA III. MANIFESTACIONES CLINICAS EN 39 PACIENTES CON PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA

SIGNO	NUMERO	PORCENTAJE
PETEQUIAS	39	100%
EQUIMOSIS	39	100%
EPISTAXIS	20	76%
GINGIVORRAGIA	13	33%
METRORRAGIA †	9/13	69%
ESPLENOMEGALIA (USG)	4	10%

† Solo se consideraron pacientes del sexo femenino, con edades entre 11 y 40 años de edad.

TABLE III. INFORMES DE REMISION COMPLETA EN LA PURPURA TROMBO
CITOPENICA IDIOPATICA CON LOS CORTICOESTEROIDES

AUTOR (AÑO)	CORTICOESTEROIDES	
	Nº DE CASOS	REMISION COMPLETA (%)
Dameshek (1958)	30	26%
Doan (1960)	63	15%
Bunting (1961)	42	14%
Meyers (1961)	71	14%
Lo (1968)	61	36%
Thompson (1972)	57	37%
Ojeda (1973)	53	41%
Jiji (1973)	92	29%
Ortega (1977)	154	68%
Marín (1978)	22	31%
Svarch (1978)	62	58%
Ikkala (1978)	41	24%
Romero (1979)	263	50%
Larrain (1979)	70	44%
Diffino (1980)	59	28%
Ambriz (1982)	124	30%
Esta serie (1992)	39	38%

TABLA IV. INFORMES DE REMISION COMPLETA EN LA PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA CON LA ESPLENECTOMIA

AUTOR (AÑO)	ESPLENECTOMIA	
	N° DE CASOS	REMISION COMPLETA %
Doan (1960)	228	84%
Bunting (1961)	62	56%
Meyers (1961)	54	83%
Block (1966)	67	83%
Wilde (1967)	43	88%
Najean (1967)	107	58%
Charlesworth (1968)	51	78%
Orringer (1970)	23	78%
Thompson (1972)	35	74%
Jiji (1973)	51	67%
MacPherson (1975)	71	76%
Brennan (1975)	29	65%
Ortega (1977)	14	57%
Marin (1978)	15	80%
Svarch (1978)	36	58%
Ikkala (1978)	24	44%
Romero (1979)	47	65%
Larrain (1979)	49	66%
Difino (1980)	37	49%
Ambriz (1982)	72	56%
Esta serie (1992)	13	69%

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Clement D.H., Diamond L.K. Purpura in infants and children. Am J Dis Child 1953;85:259.
- 2.- McMillan R. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1981;304:1135.
- 3.- Gewirtz, A.M. Human megakaryocytopoiesis. Sem Hematol -- 1986;23:27.
4. Shoff P.K., Kirwin, S., Levine, R.F. Megakaryocytes in -- circulating blood. Circulation 76 (suppl)1987;IV:337.
- 5.- Hoffman R, Mazur E, Bruno E, et al. Assay of an activity in the serum of patients with disorders of thrombopoiesis that stimulates the formation of megakaryocytic colonies. N Engl J Med 1981;305:533.
- 6.- Mittwoch U. Nuclear sizes in human diploid/triploid cell in cell culture. Nature 1968;219:1074.
- 7.- Penny, R. The splenic platelet pool. Blood 1966;27:1.
- 8.- Harker, L.A., Finch, C.A. Thrombokinetis in man. J Clin Invest 1969;48:963.
- 9.- Shulman. N.R. Evidence that the spleen will change the - youngest and hemostatically most effective platelets. Am J Physiol 1968;81:302.
- 10.- Ginsburg A.D., Aster R.H. Kinetic studies with chromium 51 labeled platelet cohorts in rats. J Lab Clin Med 1969 74:138.
- 11.- Bussel, J.B. Autoimmune thrombocytopenic purpura. Hematol Oncol Clin Northamerica 1990;4:179.
12. Harrington W.J., Minnich, V. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. J Lab Clin Med 1951;38:1.
- 13.- Shulman N.R. The role of the reticuloendothelial system in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. Trans Assoc Am Physicians 1965;78:374.
- 14.- Shulman N.R. The nonspecific nature of platelet associated IgG. Trans Assoc Am Physicians 1982;95:213.

- 15.- Karpatkin, S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. Blood 1980;56:329.
- 16.- Mueller-Eckhardt C., Kayser W. The clinical significance of PAIgG. A study of 298 patients with various disorders Br J Haematol 1980;46:123.
- 17.- Kelton JG, Steeves K. The amount of platelet bound albumin parallels the amount of IgG on washed platelet from patients with immune thrombocytopenia. Blood 1983;62:924
- 18.- Shulman N.R. The nonspecific nature of platelet associated IgG. Trans Assoc Am Physicians 1982;95:213.
- 19.- Harker, L.A. Thrombokinetis in idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1970;19:95.
- 20.- Van Leeuwen, E.F., van der Ven JTH, Engelfriet C.P. et al. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. Blood 1982;59:23.
- 21.- Nugent, D., Kunicki, T.J., Furihata, K, et al. Human monoclonal autoantibodies to platelet glycoprotein Ib(GPIb) Blood 1986;70(suppl 1):356.
- 22.- Woods, VL, Kurata Y. Autoantibodies against platelet glycoprotein Ib in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood 1984; 64:156.
- 23.- Branhog I., Kutti, J. Platelet survival and platelet -- production in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Br J Haematol 1974;27:127.
- 24.- Harker, L.A. Thrombokinetis in idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol, 1970:19:95.
- 25.- Ballem P.J. Mechanism of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. J Clin Invest 1987;80:33.
- 26.- Bussel JB. Intravenous use of gammaglobulin in the treatment of patients with chronic immune thrombocytopenic -- purpura as a means to defer splenectomy. J Pediatr 1983; 103:651.
- 27.- Bellucci, S. Low doses vs conventional doses of corticoid in immune thrombocytopenic purpura (ITP) Blood 1988;71:-- 1165.

- 28.- Bussel J.B. Intravenous use of gammaglobulin in the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood 1987;70:336A.
- 29.- Gernsheimer T. Mechanism of response to treatment in autoimmune thrombocytopenia purpura. N Engl J Med 1989;320:974.
- 30.- Weinblatt, ME. Danazol for children with immune thrombocytopenic purpura. Am J Dis Child 1988;142:1317.
- 31.- Ambriz, R., Loera, S.J. Tratamiento con esplenectomía en 108 pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática. - Papel de la esplenectomía inicial en la púrpura crónica. Rev Gastroenterol (mex), 1983;48:5.
- 32.- Ambriz, R., Conte, G., Aviles, A. y cols. Cual es la secuencia terapéutica en la púrpura trombocitopénica idiopática? Análisis en 135 casos. Rev Invest Clín (mex)1982;34:113.
- 33.- Bellucci, S. Low doses vs conventional doses of corticoid in immune thrombocytopenic purpura (ITP). Blood 1988;71:1165.
- 34.- Almagro, D. Danazol in idiopathic thrombocytopenic purpura. Acta Haematol 1985;74:120.
- 35.- Verlin, M. Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. Am J Hematol 1976;1:97.
- 36.- Bouroncle, B.A. Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura treated with azathioprine. N Engl J Med 1966;275:630.
- 37.- Strother, S.V. Colchicine therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Intern Med 1984;144:2198.
- 38.- Salama, A. Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia. Lancet 1983; 2:193.
- 39.- Jacquillant C. Neo-adjuvant therapy. Proceedings of the Second International Congress on Neo-Adjuvant Chemotherapy, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris, France, february 1988.