

11237



Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios de Posgrado e Investigación

Facultad de Medicina

Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

**Evolución de pacientes con diferentes
esquemas de tratamiento para
Púrpura Trombocitopénica**

TESIS

Que presenta el:

Dr. Bernardo Russek Portales

Para obtener el Diploma de la Especialidad de:
Pediatría Médica

Asesora:

Dra. Ana Itamar González Ávila

México, D. F.

2004





Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Título:
Evolución de pacientes con diferentes
esquemas de tratamiento para Púrpura
Trombocitopénica

Dr. Bernardo Russek
INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Ana Itamar González Ávila
INVESTIGADOR RESPONSABLE

México DF, a 24 de Septiembre del 2004

Asesor de Tesis:



Dra. Ana Itamar González Ávila
Hematología Pediátrica
Hospital Infantil de México



SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2004

Investigador Principal:



SUBDIRECCION DE ESPECIALIZACION
COMISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Dr. Bernardo Russek Portales
Residente de tercer año de Pediatría
Hospital Infantil de México


ÍNDICE DE CONTENIDOS:

Introducción	3
Marco Teórico	4
Antecedentes	12
Planteamiento del Problema	15
Justificación	16
Objetivos	17
Metodología	18
Presentación de Resultados	19
Discusión	26
Conclusiones	28
Referencias	29

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Bernardo Russek
Portales

FECHA: 6/02/04

FIRMA: Pa Ag 

INTRODUCCIÓN:

En el Hospital Infantil de México se reciben cada año aproximadamente 8 casos nuevos por mes de Purpura Trombocitopénica Aguda y 2 casos nuevos de Purpura trombocitopénica crónica, al ser ésta una patología tan frecuente aún en la literatura se han analizado múltiples esquemas de tratamiento cuya finalidad es llevar al enfermo a una cifra plaquetaria en la cuál se disminuya el riesgo de eventos hemorrágicos catastróficos como lo es la hemorragia en Sistema Nervioso Central.

El presente es un estudio observacional, mediante una cohorte de casos de niños con Púrpura Trombocitopénica, los cuales recibieron diferentes esquemas de tratamiento conforme a lo descrito en la literatura y que fueron atendidos en la Consulta Externa de Hematología durante el periodo de Octubre del 2001 a Enero del 2003.

El propósito de éste estudio es el de analizar los resultados obtenidos con los diferentes esquemas utilizados en los pacientes mencionados. Con éste análisis, nos será posible conocer cuál es la evolución del paciente con Púrpura Trombocitopénica según los diferentes esquemas utilizados durante el periodo que comprende el estudio. Con ésta evidencia, podremos inferir cual podría ser la evolución del paciente que es recibido en nuestro Hospital, según los diferentes esquemas que se analizaron y conforme a lo mismo utilizar el que mejores resultados aporte a corto plazo.

MARCO TEÓRICO:

En los 50's, Harrington hizo la transfusión de plasma de pacientes con trombocitopenia inmune en adultos normales y demostró trombocitopenia en la mayoría de los receptores previamente normales¹. Por lo tanto, se demostró una base humoral-inmunológica en vez de falla medular para la producción de plaquetas, y se le estableció como explicación de la trombocitopenia. Estos descubrimientos fundaron las bases para estudios de anticuerpos antiplaquetarios y el entendimiento de la púrpura trombocitopénica inmunológica como una enfermedad autoinmune.

La causa más común de trombocitopenia en un niño por demás sano es la Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI, autoinmune)². En cuanto a la etiología de la Púrpura, existe la relación de la exposición a una infección común, por lo regular de tipo viral. Después de ésta, algunos niños desarrollan un autoanticuerpo que está dirigido hacia la superficie de las plaquetas. El blanco específico aún no está bien identificado. Una vez que se realiza la unión del autoanticuerpo con la plaqueta, es reconocida por el receptor Fc de los macrófagos en el bazo, la ingiere, y la destruye. Está infección viral como factor desencadenante es descrita hasta en el 50-65% de los casos de PTI. La razón de la respuesta de los niños que manifiestan PTI es desconocida.

La presentación clásica de un paciente con púrpura trombocitopénica inmune es la de un niño perfectamente sano entre 1 y 4 años de edad, el cual tiene la presentación súbita de petequias y púrpura². Por lo regular, al momento de realizar el interrogatorio a los Padres, éstos comentan que el paciente se encontraba perfectamente el día previo, y que en ese momento se encuentra cubierto de moretones y puntos morados. Seguido se presenta sangrado en las encías y de las membranas mucosas, especialmente cuando se encuentra trombocitopenia profunda. Se puede encontrar historia de alguna infección viral de una a 4 semanas previas a la aparición de las lesiones. Además de la presencia de las lesiones cutáneas y/o el sangrado en mucosas y encías, el resto de la exploración resulta ser perfectamente normal. Es raro que se llegue a encontrar esplenomegalia. Cuando encontramos presencia de hepatoesplenomegalia o marcadas linfadenopatías, debemos de pensar en otro tipo de diagnósticos asociado a un síndrome purpúrico. Cuando la presentación es en adolescentes, de inicio insidioso, cabe la posibilidad de que se trate de un cuadro de púrpura crónica; si la trombocitopenia es una manifestación más de alguna enfermedad sistémica, debemos de hacer el diagnóstico certero en cuanto a esa otra enfermedad que presenta ese paciente en particular, como en el caso del Lupus Eritematoso Sistémico. Del 70 al 80% de los pacientes que se presentan con púrpura trombocitopénica aguda tendrán resolución

espontánea de la enfermedad en un espacio de 6 meses aproximadamente. Aparentemente la terapia instituida no parece tener mucho efecto en la historia natural de ésta enfermedad. Menos del 1% de los casos desarrolla hemorragias en Sistema Nervioso Central. No obstante, el objeto del tratamiento oportuno, es la de aumentar el número de plaquetas a más de 20mil y prevenir la rara pero devastadora presentación de hemorragias en Sistema Nervioso Central. Entre el 10 y el 20% de los casos evolucionarán hacia púrpura crónica.

Es común que encontremos trombocitopenia severa (menos de 20mil plaquetas), y el tamaño de las plaquetas puede ser normal o aumentado, lo que releja un aumento en el recambio plaquetario². En la púrpura trombocitopénica aguda, la hemoglobina, las células blancas, y su diferencial, deben de encontrarse en valores normales. Encontraremos la presencia de hemoglobina baja solo cuando haya epistaxis profusas o menorragia importante. Cuando se realiza el aspirado de médula ósea, debemos de encontrar normalidad en las series granulocítica y eritroide, con un número normal o aumentado en el número de los megacariocitos. Algunos de los megacariocitos pueden tener aspecto inmaduro y son el reflejo del aumento en el recambio plaquetario que provoca ésta enfermedad. Dentro de las indicaciones para la realización de un aspirado de médula ósea, están la de anomalías en la serie blanca y su diferencial, así como la presencia de una anemia inexplicable, o bien datos que sugieran alguna patología de la médula ósea según la historia clínica y la exploración realizadas. Se puede realizar una prueba de anticuerpos antinucleares, que de resultar positiva en adolescentes sugiere la probabilidad de púrpura crónica. Las serologías para VIH deberán de ser realizados en la población de riesgo, sobretudo en adolescentes con vida sexual activa. La prueba para anticuerpos anti-plaquetarios suele ser útil en los casos de púrpura trombocitopénica aguda. Cuando existe la presencia de anemia sin clara explicación, se deberá de realizar una prueba de Coombs para descartar el Síndrome de Evans (anemia + trombocitopenia de etiología autoinmune).

En la presentación clásica del niño por demás sano con la trombocitopenia y una biometría hemática normal, existe un número limitado de diagnósticos diferenciales, entre los que se encuentra la exposición a medicamentos que generen anticuerpos dependientes del fármaco, secuestro esplénico por hipertensión portal no diagnosticada previamente, y rara vez procesos aplásicos en sus etapas iniciales como la anemia de Fanconi². Por lo regular, cuando hay procesos que afectan la médula ósea y que se ve reflejado con presencia de trombocitopenia, también habrá afección en alguna de las otras dos líneas celulares, lo que resultará en manifestaciones claras en la biometría hemática. Dos excepciones son los síndromes congénitos tales como la trombocitopenia amegacariocítica y el Síndrome de Trombocitopenia y Radio Ausente. Los procesos que provocan aumento en la

destrucción plaquetaria sin un fondo inmune son por lo regular enfermedades sistémicas serias con obvias manifestaciones clínicas – síndrome hemolítico-urémico, la coagulación intravascular diseminada. El crecimiento esplénico aislado sugiere el potencial para hiperesplenismo debido a enfermedad hepática o trombosis de la porta. La trombocitopenia autoinmune puede ser la manifestación inicial del Lupus Eritematoso Sistémico, infección por VIH, o raramente de un linfoma. El síndrome de Wiskott-Aldrich debe de ser considerado en hombres jóvenes en los que se encuentra baja cuenta plaquetaria, sobretodo si hay historia de eczema e infecciones recurrentes.

A la fecha, aún no se cuenta con datos que confirmen que el tratamiento modifique ya sea el resultado de la enfermedad tanto a corto como a largo plazo en la púrpura trombocitopénica. Cuando se hacen comparaciones con controles sin tratamiento, el tratamiento parece que ayuda a tener cuentas plaquetarias mayores en menor tiempo, hasta el nivel seguro de más de 20mil. No existe un consenso global en cuanto al manejo para la púrpura trombocitopénica. Por el contrario, los diversos autores disponibles en éste tema, tienen diversas sugerencias en cuanto al tratamiento a seguir con éstos pacientes. Nelson², en su 16va edición de su Texto de Pediatría, del año 2000, hace 3 sugerencias en cuanto al tratamiento de los pacientes con Púrpura: 1) Inmunoglobulina Intravenosa de 0.8 a 1g/kg/día por 1 a 2 días, que inducen un aumento rápido en la cuenta plaquetaria por arriba de las 20mil plaquetas en el 95% de los pacientes en espacio de 48hrs. La Inmunoglobulina resulta muy costosa y requiere de mucho tiempo para su administración. Además, existe una alta incidencia de cefaleas y vómito que sugieren la presencia de meningitis aséptica posterior a la administración de la inmunoglobulina en infusión. 2) Prednisona: los corticoesteroides han sido usados por muchos años para el tratamiento de púrpura aguda y crónica en adultos y niños. Las dosis que van de 1 a 4mg/kg/día de Prednisona aparentemente inducen un aumento mucho más rápido de las plaquetas en comparación a los pacientes con púrpura y sin tratamiento. Se sugiere que antes del inicio de la terapia con Prednisona, se realice un aspirado de médula ósea ante la posibilidad de la trombocitopenia se deba a otro diagnóstico que no sea púrpura, como la leucemia linfoblástica aguda. El tratamiento con esteroides se continúa por espacio de 2 a 3 semanas, o hasta que se obtenga un aumento en la cifra de plaquetas mayor a 20mil. Cuando se logra esto, se deberá de hacer el descenso rápido pero controlado de los esteroides, para evitar todos los efectos adversos que éstos conllevan. 3) Terapia Anti-D Intravenosa: el rol de éste tratamiento como inicial en el manejo de la púrpura aguda aún está bajo investigación. Cuando éste tratamiento se le da a pacientes Rh positivo, se induce una anemia hemolítica leve. Los complejos anticuerpo-eritrocito se unen a los receptores Fc e interfieren con la destrucción de las plaquetas, lo que provoca un aumento en la cuenta plaquetaria. El aumento parece ser un

poco más lento que el que se experimenta con la inmunoglobulina. No obstante, se requiere de 2 días de manejo para obtener un aumento a 20mil o más plaquetas en el 80-85% de los pacientes con ésta terapia Anti-D. Cualquiera de estos tres medicamentos pueden ser utilizados en las exacerbaciones que puedan presentarse como parte de la historia natural de la púrpura.

Aunque existen guías para el manejo de la Púrpura por la Sociedad Americana de Hematología, aún no existe un consenso global con respecto al tema. No existen datos de apoyen que el tratamiento disminuye el riesgo de presentar hemorragias en Sistema Nervioso Central. Esto se debe en gran medida a lo raro de éstos casos. El rol de la esplenectomía deberá de ser reservada para dos situaciones especiales y muy específicas: el paciente mayor a 4 años que presenta evolución mayor a 1 año y que tiene púrpura severa y que la sintomatología no es fácilmente controlada con los tratamientos disponibles. También deberá de considerarse éste procedimiento cuando existan hemorragias que pongan en riesgo la vida del paciente y compliquen la presencia de la púrpura aguda, y que la cifra de plaquetas no pueda ser rápidamente aumentada mediante transfusión de plaquetas y tratamiento con Inmunoglobulina IV.

Oski³ menciona en sus Principios y Práctica de Pediatría en su tercera edición, que la incidencia de complicaciones en la Púrpura Trombocitopénica es realmente baja. La mortalidad y morbilidad están sobretodo relacionadas a los casos en los que existe sangrado a nivel de Sistema Nervioso Central. Y dado a que la incidencia de ésta complicación en especial es sumamente baja, no existen estudios aleatorios ni prospectivos que estimen que tan prevenible puede ser ésta complicación con alguna modalidad terapéutica. La meta en general es la de reducir la presencia de sangrados en periodos de máximo riesgo. Oski menciona que debido al alto índice de remisión espontánea en éstos pacientes, se puede considerar un periodo de vigilancia antes de iniciar cualquier tratamiento en la etapa de presentación siempre y cuando la enfermedad sea leve (plaquetas mayores a 20mil, sin algún otro dato de sangrado además de la púrpura). Si existen plaquetas menores a 20mil y presencia de hemorragia mucosa extensa, hay un mayor riesgo de presentar hemorragias internas, y el inicio del tratamiento deberá de ser considerado entonces. Si existen o se sospechan complicaciones serias o si no se puede ofrecer un ambiente seguro, el tratamiento deberá de ser iniciado. Históricamente, el uso de los corticoesteroides ha sido la terapia más comúnmente utilizada. Aunque la efectividad de los corticoesteroides aún puede ser discutida, sí se pueden hacer algunas aseveraciones³: 1) Los corticoesteroides cuando menos transitoriamente elevan la cuenta plaquetaria en la mayoría de los pacientes; 2) Aunque la cuenta de plaquetas no se aumente, puede existir una disminución de la sintomatología, un hecho que es apoyado por el hallazgo de que las ratas con trombocitopenia

muestran evidencia de resistencia a defectos de la membrana basal después de la administración de corticoesteroides; 3) Los corticoesteroides no alteran la historia natural de la enfermedad, no inducen una remisión verdadera ni acortan la duración de la enfermedad. Oski sugiere Prednisona a una dosis inicial de 2mg/kg/día por vía oral, pero dosis más altas o intravenosas hasta 30mg/kg/día de prednisolona por periodos muy cortos pueden ser muy efectivas. La GammaGlobulina Intravenosa es una modalidad útil en el tratamiento de la púrpura. El mecanismo de acción de la GammaGlobulina no es aún claro, pero la mejor evidencia disponible ahora sugiere que puede actuar provocando un bloqueo reticuloendotelial, evidenciado por el aclaramiento esplénico reducido de eritrocitos sensibilizados después de su administración. Puede haber involucro de anticuerpos contra el receptor Fc o antiidiotípicos. También se ha postulado la modulación de la función de células T o B, y se ha especulado que el aclaramiento de infecciones o antigenemia también pueden tener un rol. Los regimenes que se utilizan varían entre 0.8 a 2g/kg, dividido en 1 a 5 días. La dosis que más frecuentemente se utiliza es la de 1g/kg como dosis única. Las respuestas a éste tratamiento son rápidas y transitorias, y no deben de ser esperadas en todos los pacientes que reciben la GammaGlobulina. Aunque ésta terapia resulta muy eficaz, hasta el 34% de los pacientes pueden presentar efectos adversos al recibir éste manejo, manifestadas como cefalea, náusea, y raramente meningitis aséptica. La premedicación con esteroides o acetaminofen y difenhidramina puede disminuir la presencia de éstos efectos adversos. Como producto derivado del plasma, también existe el riesgo de transmisión de alguna infección, aunque los productos modernos parecen ser bastante seguros en éste aspecto. Se menciona además, lo caro de ésta terapia. La terapia con InmunoGlobulina Anti-D es una terapia relativamente nueva pero útil para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica. Aunque el mecanismo de acción no se entiende del todo, se tiene la hipótesis que los eritrocitos cubiertos por anticuerpos compiten contra las plaquetas cubiertas con anticuerpos para la destrucción en el sistema reticuloendotelial. Los pacientes que son Rh-negativos no responden a ésta terapia, los pacientes con esplenectomía pueden tener respuestas subóptimas, pero sí se han visto respuestas. Los regimenes de tratamiento van desde 25mcg/kg en uno o dos días consecutivos hasta 50 a 100mcg/kg intravenoso en una sola administración, siendo administrados hasta en media hora. También existen reportes de uso intramuscular. Las respuestas obtenidas parecen ser similares a las de la Inmunoglobulina G intravenosa, quizás con un retraso ligeramente mayor en la respuesta; no obstante, esto parece estar en relación a las dosis utilizadas. La mayor complicación asociada al uso de la Anti-D es un esperado descenso en la hemoglobina, aunque es raro que haya anemia severa con éste manejo. Por lo tanto, no es recomendable el uso de ésta terapia en pacientes con anemia considerable. Con todos los beneficios

relacionados a ésta terapia, cada vez se está haciendo más disponible y se está utilizando más frecuentemente. También, como derivado del plasma, existe el potencial para transmisión de infecciones o el despertar reacciones alérgicas en los pacientes que la reciben. En general, la transfusión de plaquetas no se utiliza en éstos pacientes, debido a la corta duración de la vida de éstas. No obstante, la transfusión de plaquetas puede ser útil para reducir de manera inmediata problemas de sangrado activo. La esplenectomía resuelve el problema en aproximadamente dos tercios de los pacientes, pero solo se utiliza en los pacientes resistentes al tratamiento o en emergencias.

James Bussel¹ menciona como parte de su estrategia terapéutica para manejo de púrpura trombocitopénica inmune en niños, las siguientes guías: si el paciente presenta más de 20mil plaquetas al diagnóstico no requiere de tratamiento, o si las lesiones son escasas y aisladas y son solo petequias y equimosis. Se deberá de poner especial atención en las hemorragias de tracto digestivo, sangrado en mucosa oral (púrpura húmeda) o con un riesgo elevado para hemorragia de Sistema Nervioso Central tal como después de un traumatismo craneoencefálico o con presencia de cefalea. Dependiendo de la urgencia del caso, se podrá iniciar prednisona por vía oral (2 a 4 mg/kg/día), metilprednisolona IV (5 a 30 mg/kg/día), InmunoGlobulina IV 800 a 1000mg/kg/día, o Anti-D IV a 75mcg/kg (en pacientes Rh+, DAT-) diariamente hasta que la cuenta plaquetaria aumente de manera substancial. El mantenimiento puede ser con dosis repetidas de prednisona por vía oral, o se pueden administrar dosis repetidas de Anti-D IV o InmunoGlobulina IV si la cuenta plaquetaria aumenta pero después regresa a los niveles previamente bajos. Si se utiliza la prednisona por vía oral, la dosis se disminuye gradualmente después de 3 a 6 semanas, sin importar la cuenta plaquetaria; se deberá de considerar otro tipo de terapia en el caso de no haber respuesta favorable después de éste tiempo con tratamiento a base de prednisona. En el caso de hemorragia en Sistema Nervioso Central inminente o ya establecida¹ deberá de ser tratada de inmediato con transfusión plaquetaria de inmediato, seguida de infusión continua de plaquetas y Metilprednisolona IV, seguida de InmunoGlobulina IV; la esplenectomía urgente deberá de ser reservada para aquel paciente en el que la cuenta plaquetaria no puede ser inmediatamente y suficientemente aumentada. La transfusión de plaquetas por lo regular no está indicada salvo esas situaciones especiales, ya que con las otras modalidades terapéuticas se logra una respuesta adecuada en las primeras 24 a 48hrs de tratamiento. Se deberán de evitar medicamentos que alteren la función plaquetaria¹, tales como el Ácido Acetil-Salicílico, los Anti-Inflamatorios No Esteroideos, y el gliceril guaiacolato. Tanto los anti-histamínicos, el acetaminofen y los nuevos inhibidores del COX-2 son seguros para ser utilizados en éstos pacientes.

Walter⁴, en su participación como autor del capítulo de Púrpuras del libro de X, tiene las siguientes menciones con respecto al tratamiento en los pacientes que nos atañen. La evidencia que existe en cuanto al tratamiento y su eficiencia es indirecta y se refiere sobretodo a un aumento plaquetario y no tanto al resultado sobre la salud del paciente. No obstante, existe una buena relación entre la cuenta plaquetaria y la presencia de sangrados. Puede haber solo observación como manejo en algunos de éstos pacientes, con una postura defensiva hacia la enfermedad. Se realizan las siguientes recomendaciones: restricción de la actividad física, para evitar golpes innecesarios, evitar agentes anti-plaquetarios (Tabla 1), evitar las vacunas

Tabla 1 – Drogas que alteran la función plaquetaria

Antibióticos: ampicilina, carbenicilina, cefalosporinas, metilcilina, penicilina G altas dosis

Antihistamínicos: clorfeniramina, difenhidramina (en combinación)

Anti-Inflamatorios No Esteroideos: aspirina, naproxeno, fenilbutazona

Alcohol etílico

Guayacolato de Glicerilo (jarabe para la tos)

Macromoléculas (Dextrán)

Nitrofurantoína

Fenotiazinas (clorpromazina, prometazina)

Seudoefedrina

Compuestos antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, imipramina, nortriptilina

Anticomisiales: ácido valpróico

Diuréticos: Furosemide

vivas o inyecciones intramusculares, y ante una hemoglobina inferior a 9 o en caída progresiva, puede existir la presencia de una hemorragia importante previa o una hemorragia activa y oculta que podría repetirse – en éste caso deberá de considerarse la opción de observación con la opción agregada de transfusión de glóbulos rojos, o recurrir a las siguientes alternativas terapéuticas. La opción de tener una conducta expectante está apoyada en los estudios de curso clínico de niños que no reciben tratamiento, de los que 30 al 70% recuperan de manera espontánea a cuentas plaquetarias entre 50 y 100mil en las 3 semanas posteriores al diagnóstico. Por lo general se recomienda que la conducta sea expectante en niños con recuentos mayores a 20mil y que se encuentren asintomáticos. Si la cifra es mayor a 30mil, definitivamente no deberá de utilizarse el tratamiento. No obstante, con cuentas de 50mil y presencia de sangrado en mucosas debe de sugerirse fuertemente el uso de alguno de los tratamientos. Finalmente, si el sangrado es severo sin importar la cuenta plaquetaria, el paciente debe de recibir tratamiento en toda ocasión. En cuanto a los Glucocorticoides, Walter⁴ muestra varios esquemas utilizados según estudios realizados: Prednisona 4 mg/kg/día por 7 días en dosis

divididas (con medidas generales de dieta hiposódica + protectores de la mucosa gástrica) con disminución gradual hasta el día 21 de tratamiento, esquema con dosis altas desde 10 hasta 50mg/kg/día de metilprednisolona IV por 3 a 7 días que compite en velocidad con la recuperación plaquetaria que ofrece la InmunoGlobulina IV, pero sin ventajas claras sobre la dosis oral de 4 mg/kg/día por 7 días. De la InmunoGlobulina IV se destaca la rapidez de la recuperación en la cuenta de plaquetas. Se sugiere una dosis entre 0.8 y 1g/kg/día. Deberá de considerarse como primera opción la utilización de la InmunoGlobulina IV en casos de sangrado severo que ponga en riesgo la vida del paciente. También se deberá de considerar ésta terapia para los pacientes con plaquetas menores a 10mil y púrpura leve, así como para los que tengan cuentas menores a 20mil y presenten sangrado activo en mucosas. De la Globulina anti Rh (D), se refiere que al compararla contra los glucocorticoides y la InmunoGlobulina IV, el tiempo para la recuperación plaquetaria fue el mayor. Se menciona que ésta terapia puede ser efectiva en el 80% de los pacientes, y que puede postergar la realización de una esplenectomía, pero las respuestas suelen ser solo transitorias y por espacio aproximado de 5 semanas.

ANTECEDENTES:

Cómo ha quedado manifestado claramente en la sección de Marco Teórico, apenas es la revisión de unos cuantos autores con respecto al tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmune, y la variedad de esquemas y de abordajes propuestos por cada uno de ellos, es de llamar la atención.

En una revisión de la literatura más reciente con respecto al tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmune, los hallazgos son muy similares a lo encontrado en la literatura, en el sentido de que hay una gran diversidad en cuanto a la disponibilidad de esquemas de tratamiento.

Cheng⁵ y colaboradores trabajaron en un estudio en la Universidad China de Hong Kong y en la Universidad Politécnica de Hong Kong, acerca del tratamiento de púrpura trombocitopénica con altas dosis de dexametasona. Se aplicó el tratamiento en pacientes con menos de 20mil plaquetas en el diagnóstico inicial, o con 50mil plaquetas pero con presencia de sangrado de manera significativa. Participaron 125 pacientes en total. Hubo una respuesta inicial favorable en 106 de los 125 pacientes participantes (85%): la cuenta plaquetaria aumento cuando menos en 20mil plaquetas al tercer día de iniciado el tratamiento, y la media en la cuenta plaquetaria después de una semana de tratamiento fue de 101,400. De los 106, 50% tuvieron respuesta sostenida, y la otra mitad presentó recaída, de los que el 94% la presentó en los primeros 3 meses de iniciado el manejo. Los que presentaron 90mil plaquetas o menos para el 10º día de tratamiento, se asociaron a una alta incidencia de recaídas. El tratamiento tuvo una adecuada tolerancia en general. Los autores concluyen que el tratamiento de cuatro días con dexametasona altas dosis es adecuado. Los autores dejan una opción más para el tratamiento de la púrpura autoinmune.

Paul Imbach⁶, del Hospital Infantil Universitario, en Basel, Suiza, realiza una publicación en relación a los casos refractarios de Púrpura Trombocitopénica Inmune en niños. Se enfoca a las opciones terapéuticas, y describe una guía de tratamiento en base a estadios de la enfermedad. Menciona que en la actualidad y debido a que la Púrpura Trombocitopénica Inmune no está adecuadamente definida y presenta manifestaciones heterogéneas, las recomendaciones terapéuticas de la actualidad están dictadas más por opinión y no basadas en evidencia. Aunque los datos disponibles son escasos en relación a la Púrpura refractaria en niños, existen nuevas estrategias terapéuticas que están dirigidas hacia la modificación de la antigenemia, la respuesta de las células T, o la respuesta inmune mediada por células B. Finaliza su estudio mencionando la creación de registros de pacientes con Púrpura Trombocitopénica Inmune, de manera que se puedan

encontrar subgrupos con diferentes severidades de púrpura, y que se puedan realizar nuevos estudios controlados en pacientes con éste problema.

La InmunoGlobulina del Factor Rhesus fue otorgada licencia por la FDA a partir de 1995 para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda y crónica tanto en niños como en adultos. Fue en 1996 cuando la Sociedad Americana de Hematología publicó unas guías de tratamiento para la Púrpura Trombocitopénica Inmune, pero las recomendaciones fueron formuladas con los resultados de los estudios iniciales hechos con la InmunoGlobulina Rh IV. Sandler⁷ realizó un análisis del tratamiento con InmunoGlobulina Rh IV para púrpura trombocitopénica inmune, ya que menciona que a la fecha, no existían aún protocolos a gran escala en los que se comparara la dosis convencional de la InmunoGlobulina Rh versus las dosis promisorias de 50-75mcg/kg. Encontró que el tratamiento con ésta inmunoglobulina es tan efectiva, probablemente más segura, y más fácil para administrar que la InmunoGlobulina IV.

Algunos de los pacientes, la minoría por fortuna, presentan púrpura resistente al tratamiento. Con el antecedente de que la terapia con pulsos de altas dosis con corticoesteroides sintéticos es bien tolerada, barata, y efectiva en pacientes con Neoplasias de Células B secretoras, se propuso un esquema similar y se examinó su eficacia en los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica que eran resistentes a otros tratamientos. Judith Andersen⁸, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Wayne State, realizó el protocolo con 10 pacientes con púrpura sintomática persistente y que habían recibido 2 tratamientos estándar. Les administró 6 ciclos de dexametasona, 40mg por día por 4 días cada 28 días. Todos los pacientes tuvieron aumento en la cuenta plaquetaria después del tratamiento. El aumento persistió por lo menos durante 6 meses después del último ciclo recibido. No se reportaron efectos adversos de consideración. Existe la posibilidad de remisión espontánea. No obstante, en los pacientes que son resistentes al tratamiento, la opción de la dexametasona en pulsos con altas dosis, son una alternativa de bajo costo, con mínimos efectos adversos.

Andres⁹ y colaboradores realizan una publicación en el 2003, en los Hopitaux Universitaires de Strasbourg, en Estrasburgo, Francia. El objetivo del estudio es el de valorar la influencia de la edad en la respuesta al tratamiento con corticoesteroides, esplenectomía, y danazol, en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune. Fueron un total de 139 pacientes en un total de 9 años, de los cuales se enfocaron al análisis del tratamiento y la respuesta al mismo según las diferentes edades. Con respecto al uso de los esteroides, fueron utilizados como primera línea en 118 pacientes, con una respuesta inicial del 83%; la edad no tuvo efecto sobre los resultados del tratamiento con corticoesteroides, pero sí en la presencia de efectos adversos. Con la esplenectomía se observó pero pronóstico en los de edad

mayor, y finalmente con el Danazol, con mejor respuesta en los pacientes de mayor edad. Los autores concluyen que la edad puede ser importante tanto para la respuesta como para la presentación de efectos adversos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Siendo nuestro Hospital un Centro de Referencia para muchos hospitales, inclusive a nivel nacional e internacional, la Púrpura Trombocitopénica es una enfermedad que se atiende con cierta regularidad en nuestro Hospital.

En la literatura no queda claramente establecido un régimen único para el tratamiento de ésta entidad – existen tratamientos con diferentes medicamentos, diferentes dosis de los mismos medicamentos, y diferentes tiempos de duración de uno y otro tratamiento, aún tratándose de los mismos medicamentos.

En nuestro medio, ¿es posible conocer cuál es la evolución de los pacientes con los diferentes esquemas que son utilizados? ¿Es posible el poder hacer la selección más acertada en cuanto a tratamiento mediante el análisis de la evolución de los pacientes ya tratados en nuestro Hospital?

JUSTIFICACIÓN:

Una vez terminado éste estudio, la meta es la de obtener una idea clara de cuál es la evolución más frecuente de los pacientes, según el esquema de tratamiento utilizado. Lo más importante de éste estudio es que toda la información que se obtenga después de analizados los datos, será de la respuesta de los pacientes en nuestro medio. Con esto, podremos tener una idea clara de cuál es la evolución que esperamos tener en los pacientes que llegarán en un futuro a nuestro Hospital, según los diferentes esquemas utilizados. De igual forma, podremos hacer decisiones mejor fundamentadas en cuanto a los esquemas de tratamiento por utilizar en todo paciente con Púrpura Trombocitopénica que llega por primera vez a nuestra Institución

OBJETIVOS:

En la presente tesis, se busca el analizar la evolución de los pacientes que fueron recibidos en el Hospital Infantil de México con el diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica. Se incluyen a los pacientes que fueron recibidos entre del Octubre del 2001 y el Enero del 2003. Se capturará la información obtenida de la revisión de expedientes en una hoja de cálculo, para posteriormente analizarla mediante un programa de estadística. El objetivo específico de ésta tesis es el de analizar si es que existe alguna diferencia significativa en cuanto a la respuesta a los diferentes esquemas de tratamiento que se usan en nuestro Hospital para el tratamiento de los pacientes con Púrpura.

METODOLOGÍA:

1. Diseño: Es una serie de casos
2. Fuentes: Se obtendrán los expedientes del archivo del Hospital Infantil de México, tanto el de corta estancia, así como el archivo de hospitalización.
3. Instrumentos: Se utilizará una hoja de cálculo Excel para la captura de la información obtenida de los expedientes. Posteriormente se utilizará el programa SPSS y el PRIMER para el análisis de la información obtenida.
4. Se tomará como estadísticamente significativo toda $p < 0.05$.
5. Criterios de inclusión: Se incluirán a todos los pacientes que fueron recibidos en el hospital, de primera vez y con el diagnóstico de púrpura trombocitopénica, en el periodo comprendido entre Octubre del 2001 hasta Enero del 2003.
6. Criterios de exclusión: todo aquel expediente que se encuentre incompleto o que no permita evaluar la evolución del paciente en relación al tratamiento administrado como tratamiento.
7. Variables: El tipo de esquema de tratamiento utilizado en el paciente, la clasificación de la púrpura al momento de la presentación del paciente en relación al riesgo de la púrpura, la realización de estudios de extensión, el tiempo para remisión clínica, la presencia de recaída con el tiempo en el que se presentó, la evolución hacia la cronicidad de la púrpura.
8. Limite del estudio: es un estudio observacional.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS:

Tabla # 2: Remisión Hematológica por tipo de tratamiento

TOTAL		n	%
1	1 (4x72h,2x4s m)	5	100
2	2 (2mgkdx4sem)	10	90
3	3 (60mgd)	2	100
4	4 (<2mgkdx4sem)	12	100
TOTAL		29	97

Fisher: $p = ns$ para ningún tipo de tratamiento.

Figura # 1 Remisión Hematológica

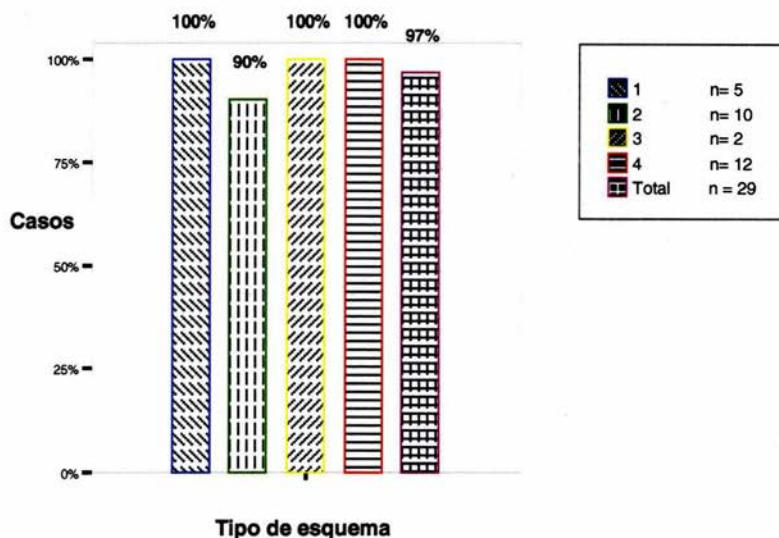


Tabla # 3: Sin recaída por tipo de tratamiento

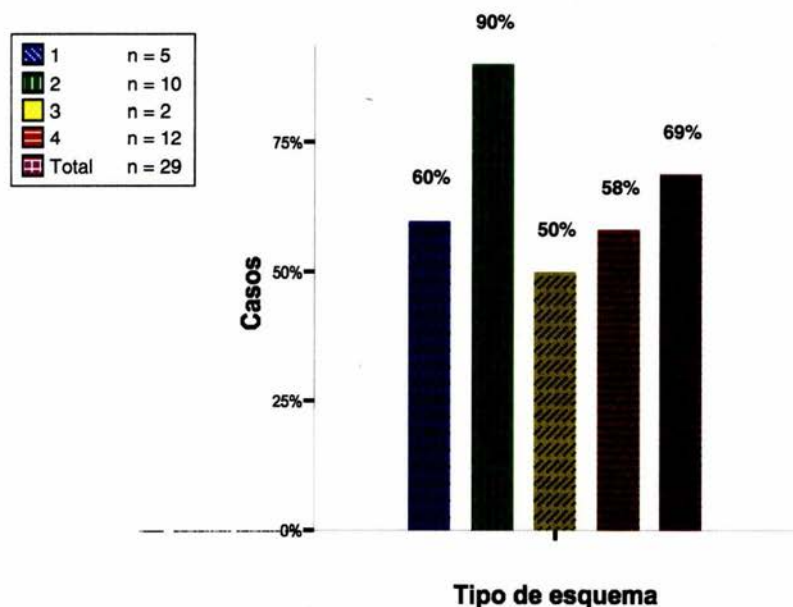
Esquema de tratamiento	n	%
1 1 (4x72h,2x4sem)	5	60
2 2 (2mgkdx4sem)	10	90
3 3 (60mgd)	2	50
4 4 (<2mgkdx4sem)	12	58
TOTAL	29	69

Fisher: p = ns

de tratamiento.

para ningún tipo

Figura # 2: Sin recaída por tipo de esquema.



Fisher: p = ns para ningún tipo de tratamiento

Tabla # 4: Tiempo de remisión hematológica por esquema empleado

Tipo de tratamiento	n (% con remisión)	Mediana*	Promedio*	Rango*	Desviación estándar*
1 (4x72h,2x4sem)	5 (100)	4	8.8	1 - 30	11.94
2 (2mgkdx4sem)	10 (90)	5	21.3	1 - 90	36.31
3 (60mgd)	2 (100)	90	90	90	-
4 (<2mgkdx4sem)	12 (100)	30	32.17	2 - 90	23.42
Total	29 (97)	21	28.38	1 - 90	31.99

* Expresado en días.

Mann-Whitney U: 1vs3 p = 0.0005, 1vs4 p = 0.051, 4vs3 p = 0.031, resto p = ns.

Tabla # 5: Tiempo de recaída por esquema empleado

Tipo de tratamiento	n (% sin recaída)	Mediana*	Promedio*	Rango*	Desviación estándar*
1 (4x72h,2x4sem)	5 (60)	257.5	257.5	120 - 395	11.94
2 (2mgkdx4sem)	10 (90)	270	270	270	36.31
3 (60mgd)	2 (50)	120	120	120	-
4 (<2mgkdx4sem)	12 (58)	60	84	60 - 150	23.42
Total	29 (69)	120	147.22	60 - 395	31.99

* Expresado en días.

Mann-Whitney U: p = ns entre ninguno de los grupos de tipo de tratamiento.

Tipo de púrpura

	Frecuencia	Porcentaje
Aguda	22	75.9
Crónica	7	24.1
Total	29	100.0

Riesgo

	Frecuencia	Porcentaje
Leve	14	48.3
Moderada	13	44.8
Alto	2	6.9
Total	29	100.0

TAC (si/no)

	Frecuencia	Porcentaje
si	1	3.4
no	28	96.6
Total	29	100.0

AMO (si/no)

	Frecuencia	Porcentaje
SI	19	65.5
NO	10	34.5
Total	29	100.0

Esquema inicial utilizado

	Frecuencia	Porcentaje
1	5	17.2
2	10	34.5
3	2	6.9
4	12	41.4
Total	29	100.0

Remisión Hematológica (si/no)

	Frecuencia	Porcentaje
si	28	96.6
no	1	3.4
Total	29	100.0

Recaída (si/no)

	Frecuencia	Porcentaje
si	9	31.0
no	20	69.0
Total	29	100.0

Cronicidad

	Frecuencia	Porcentaje
si	7	24.1
no	22	75.9
Total	29	100.0

Estadísticas

		Tiempo Rem	Tiempo p/Rec
N	Válida	29	9
	Ausente	0	20
Promedio		28.38	147.22
Mediana		21.00	120.00
Desviación Es ándar		31.993	114.048
Mínimo		1	60
Máximo		90	395

Tipo de púrpura * Esquema inicial utilizado Crosstabulation

Tipo de púrpura – esquema inicial utilizado. Tabulación Cruzada

			Esquema inicial utilizado				Total
			4x72h,2x4sem	2mgkdx4sem	60mgd	<2mgkdx4 sem	
Tipo de púrpura	Aguda	Cuenta	3	8	1	10	22
		% en Tipo de púrpura	13.6%	36.4%	4.5%	45.5%	100.0%
	Crónica	Cuenta	2	2	1	2	7
		% en Tipo de púrpura	28.6%	28.6%	14.3%	28.6%	100.0%
Total		Count	5	10	2	12	29
		% en Tipo de púrpura	17.2%	34.5%	6.9%	41.4%	100.0%

		Remisión Hematológica (si/no)	Recaída (si/no)	Tiempo p/Rec		
4x72h,2x 4sem	1	4	si	no	.	
	2	4	si	no	.	
	3	1	si	si	120	
	4	5	si	no	.	
	5	30	si	si	395	
	Total	N	5	5	5	2
		Promedio	8.80			257.50
		Mediana	4.00			257.50
		Mediana grupal	4.33			257.50
		Error del promedio	5.342			137.500
		Mínimo	1	si	si	120
	Máximo	30	si	no	395	
2mgkdx4 sem	1	1	si	no	.	
	2	90	si	no	.	
	3	7	si	no	.	
	4	90	si	no	.	
	5	3	si	no	.	
	6	9	si	no	.	
	7	2	si	no	.	
	8	3	si	si	270	
	9	7	si	no	.	
	10	1	no	no	.	
	Total	N	10	10	10	1
	Promedio	21.30			270.00	
	Mediana	5.00			270.00	
	Mediana grupal	5.00			270.00	
	Error del promedio	11.482			.	
	Mínimo	1	si	si	270	
	Máximo	90	no	no	270	
60mgd	1	90	si	no	.	
	2	90	si	si	120	
	Total	N	2	2	2	1
		Promedio	90.00			120.00
		Mediana	90.00			120.00
		Mediana grupal	90.00			120.00
		Error del promedio	.000			.
		Mínimo	90	si	si	120
		Máximo	90	si	no	120

<2mgkdx 4sem	1	3	si	no	.
	2	30	si	no	.
	3	30	si	no	.
	4	60	si	si	90
	5	30	si	no	.
	6	30	si	no	.
	7	30	si	si	60
	8	30	si	no	.
	9	21	si	si	60
	10	2	si	no	.
	11	90	si	si	60
	12	30	si	si	150
Total	N	12	12	12	5
	Promedio	32.17			84.00
	Mediana	30.00			60.00
	Mediana grupal	28.88			75.00
	Error del promedio	6.763			17.493
	Mínimo	2	si	si	60
	Máximo	90	si	no	150
Total	N	29	29	29	9
	Promedio	28.38			147.22
	Mediana	21.00			120.00
	Mediana grupal	21.00			110.00
	Error del promedio	5.941			38.016
	Mínimo	1	si	si	60
	Máximo	90	no	no	395

DISCUSIÓN DE RESULTADOS:

Se realizó el estudio con un total de 29 pacientes, de los que 17 son del sexo femenino y 12 son del sexo masculino. Por clasificación de riesgo, 14 pacientes – 48.3% - fueron clasificados como de riesgo leve, 13 pacientes – 44.8% - fueron de riesgo moderado, y tan solo 2 pacientes – 6.9% - fueron de alto riesgo. En cuanto a la evolución, 22 de los pacientes – 75.9% - presentaron purpura aguda, y los 7 – 24.1% - restantes presentaron púrpura crónica. En relación a los procedimientos realizados, se realizó Aspirado de Médula Ósea en 19 de los 29 paciente – 65.5% -, y Tomografía Axial Computada tan solo en uno de todos los pacientes que formaron parte del estudio. El tratamiento que se administró en los pacientes fue con Prednisona vía oral. En total se utilizaron 4 esquemas diferentes como parte de éste trabajo. El primero fue a dosis de 60mg/día, sin importar el peso del paciente – se trata de un manejo con dosis tope de esteroide. Al segundo se le nombra como “4-2”, ya que se administra tan solo por 3 días una dosis de prednisona de 4 mg/kg/día, para después continuar con 4 semanas más de tratamiento a una dosis de 2 mg/kg/día. El tercer tratamiento fue nombrado como “2 mg/kg/día”, administrado durante 4 semanas. Finalmente, se creo un último grupo llamado “<2mg/kg/día”, en el que las dosis administradas variaban entre 0.5 a 1 mg/kg/día, también durante 4 semanas. Fueron dos pacientes los que recibieron el esquema a 60mg/día, 5 pacientes con esquema “4-2”, 10 pacientes que recibieron la dosis a 2 mg/kg/día, y los 12 restantes que recibieron dosis inferiores a ésta última. Fue solamente un paciente en el cuál no se alcanzó la remisión hematológica, habiendo recibido el esquema de 2 mg/kg/día. Del total de los pacientes, 9 de ellos – 31% - presentaron recaída, y un total de 7 pacientes evolucionaron hacia la cronicidad – 24.1%.

En la parte del análisis estadístico de los datos obtenidos, podemos comentar lo siguiente. En la tabla 2, se presenta la remisión hematológica que presentaron los pacientes según el esquema utilizado. Se utiliza la prueba de Fisher para el análisis estadístico, ya que se trata de la comparación entre dos grupos: quienes recibieron cuál tratamiento, además de añadir el porcentaje de remisión en cada grupo de tratamiento. En relación al tamaño reducido de nuestra muestra, la p no es significativa, por lo que no se logra obtener una significancia estadística para alguno de los tratamientos en relación a la remisión hematológica – no hubo diferencia significativa entre los tratamientos utilizados. A destacar el porcentaje de remisión en el total de los pacientes incluidos, que es del 97%; solamente un caso no presentó remisión hematológica. La figura 1 representa de manera gráfica la información analizada en la Tabla 2.

En la Tabla 3 se analiza los pacientes que estuvieron sin recaída según los diferentes esquemas de tratamiento utilizados. Este grupo representaría los casos de éxito al tratamiento, ya que no presentaron recaída. Nuevamente se trata de una comparación entre dos grupos, por lo que se usa la prueba de Fisher para el análisis. Y por el número reducido, no hay diferencia significativa estadísticamente para alguno de los tratamientos empleados. Se podría hacer mención que en el tratamiento 2, fueron 9 de 10 pacientes los que tuvieron tratamiento exitoso, sin presentar recaída en su evolución. La figura 2 muestra en forma de gráfica la información analizada y sus resultados, a manera de barras.

La Tabla 4 nos muestra el análisis del tiempo que tardaron en remitir los pacientes según el esquema empleado en cada paciente. Con la información obtenida, y debido a que ésta nos proporcionó desviaciones estándar muy amplias, fue necesaria la utilización de la prueba de Mann-Whitney para el análisis estadístico de ésta información. Observamos que existe una diferencia significativa entre la utilización del tratamiento "4-2" y el de 60mg/día: comparando éstos dos tratamientos, resultó mucho mejor el utilizar el primero de los dos tratamientos, ya que se tuvo un menor tiempo para la remisión (en promedio, 8.8 días vs. 90 días). Al comparar el tratamiento de <2 mg/kg/día vs. El de 60mg/día, se obtuvo una diferencia apenas significativa ($p < 0.051$); el primero presentó remisión en promedio a los 32 días, contra 90 días del segundo tratamiento. Finalmente, cuando se comparó el tratamiento de "4-2" contra el de <2 mg/kg/día, también hubo una diferencia significativa ($p < 0.031$); 8.8 días en promedio contra 32.17 para obtener la remisión. El tratamiento de "4-2" fue significativamente superior al ser comparado con el de <2 mg/kg/día y el de 60mg/día.

Por último, en la Tabla 5, podemos observar el análisis hecho también mediante la prueba de Mann-Whitney, por el mismo motivo antes mencionado. En éste análisis, no se pudo encontrar una diferencia significativa entre los tratamientos utilizados y los días que tardaron los pacientes en presentar recaída. No obstante, podemos ver que con el tratamiento 2 mg/kg/día, fue con el que menos número de recaídas se presentaron, esto sin tener significancia en cuanto a los días en que tardó el paciente en presentar la recaída.

CONCLUSIONES:

Un detalle importante de la actual tesis es que el tamaño de la muestra no es muy grande. Prueba de esto es que fueron pocas las relaciones significativamente estadísticas que se pudieron obtener con la información capturada. No obstante, se pueden realizar algunas conclusiones importantes al respecto de el análisis y estudio realizado:

1. Con los pacientes que fueron incluidos en éste estudio, nos damos cuenta de que el porcentaje de remisión que se tuvo en ésta cohorte, fue más alto que lo que se reporta en la literatura mundial.
2. En relación a las complicaciones de la Púrpura Trombocitopénica Inmune, se reporta una incidencia de 1% para la hemorragia intracraneana. En éste estudio no se tuvieron casos con esa complicación, lo que va de acuerdo a la casuística reportada en la literatura.
3. De los pacientes que incluimos en éste estudio, se reportaron 7 casos que evolucionaron hacia la cronicidad, independientemente del tratamiento administrado. La incidencia de cronicidad que reportamos, también se encuentra estrechamente relacionada a la reportada en la literatura.
4. Es necesario hacer mención que en la cohorte que ha sido estudiada, la totalidad de los pacientes recibió alguno de los esquemas incluidos en éste estudio, por lo que no se puede hacer relación alguna con aquellos pacientes a los que no se les administra tratamiento.

Finalmente, pienso que el presente estudio se encuentra limitado por el tamaño de su muestra, lo que nos reduce la cantidad de datos estadísticamente significativos de manera importante. No obstante, el estudio muestra claramente algunas tendencias en cuanto a respuesta a tratamientos, incidencia de recaídas, tiempo de recaídas, evolución hacia la cronicidad, y presencia de complicaciones, tales como la hemorragia intracraneal. Pienso también que éste estudio propone la realización de un estudio con una muestra mucho mayor, de manera que se pueda obtener la mayor cantidad de datos posibles, para que la muestra sea estadísticamente significativa.

REFERENCIAS:

¹ Bussel J. Immune Thrombocytopenia. En: Goodnight Jr, S. Disorders of Hemostasis & Thrombosis, a Clinical Guide, 2nd Ed. EUA, 2001, Chapter 9, pp88-98

² Montgomery R, Disorders of Platelets. En: Nelson Textbook of Pediatrics, 16th Ed., EUA, 2000, Chapter 490.1, pp1520-1522

³ Castella J, Bowers D, Pelidis M. Disorders of Platelets. En: Oski's Pediatrics Principles and Practice, Lippincott Williams & Wilkins, EUA, 3a Ed., Chapter 300: Disorders of Coagulation, pp1472-1491

⁴ Walter T, Púrpuras. En: Meneghello J, Pediatría, 5^a Ed., Argentina, Septiembre 1999, Parte XIX, Enfermedades de la Sangre, pp1770-1777

⁵ Cheng Y et al, Initial Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura with High-Dose Dexametasone. New England Journal of Medicine, August 28, 2003, Vol 349, No 9, pp831-836

⁶ Imbach P, Refractory Idiopathic Immune Thrombocytopenic Purpura in Children: Current and Future Treatment Options. Pediatric Drugs. 2003 Vol 5, No 12, pp795-801.

⁷ Sandler G, Intravenous Rh immune globulin for treating immune thrombocytopenic purpura. Current Opinion in Hematology. Noviembre 2001, Vol 8 No 6, pp417-420

⁸ Andersen J. Response of Resistant Idiopathic Thrombocytopenic Purpura to Pulsed High-Dose Dexametasone Therapy. New England Journal of Medicine. June 2, 1994. Vol 330 No 22, pp1560-1564

⁹ Andres E et al, Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A retrospective Analysis in 139 Patients of the Influence of Age on the Response to Corticoesteroids, Splenectomy and Danazol. Drugs & Aging, 2003, Vol 20, No 11, pp841-846