

Panorámica de la púrpura trombocitopénica inmunológica en el Noreste de México. Experiencia en un Centro de Referencia

José C Jaime-Pérez, Olga N López-Razo, Luis J Marfil-Rivera, José L Herrera-Garza, Óscar González-Llano, David Gómez-Almaguer

RESUMEN

Antecedentes: la púrpura trombocitopénica inmunológica es un trastorno caracterizado por la formación de autoanticuerpos contra antígenos del sistema de antígenos plaquetarios humanos que sequestra y destruye a las plaquetas. En el Noreste de México existe poca información acerca de las características de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica.

Material y métodos: estudio observacional, analítico, retrospectivo y prospectivo de revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmunológica atendidos en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en los últimos cinco años. Se documentó la forma de presentación, diagnóstico, tratamiento y evolución para dos grupos, menores de 16 años y mayores de 16 años. Por el método de Kaplan-Meier se determinó la supervivencia libre de recaída y se estimaron los factores de riesgo para recaída mediante el análisis univariado de Cox.

Resultados: 35 pacientes eran menores de 16 años de edad, 19 (54.3%) varones y 16 (45.7%) mujeres y 37 mayores de 16 años: 11 (29.7%) varones y 26 (70.3%) mujeres. El 42.9% de los menores de 16 años tuvieron antecedente de cuadro infeccioso. La supervivencia libre de recaída a 1 año para los menores de 16 años vs los mayores de esta edad fue de 74.6 y 51.2%, $p=0.656$. El 45.5% de los adultos no acudió al seguimiento clínico. Recayeron 22.9% de los pacientes menores de 16 años ($n=8$) y 37.8% de los adultos ($n=14$); la cuenta de plaquetas a la recaída fue de $15.10 \times 10^9/L$ (DE 8.10) para los menores de 16 años y de $15.46 \times 10^9/L$ (DE 14.13) para los adultos. No ocurrieron fallecimientos.

Conclusión: la púrpura trombocitopénica inmunológica en pacientes del Noreste de México tiene algunas características clínicas diferentes a las reportadas en la bibliografía.

Palabras clave: púrpura trombocitopénica inmunológica, zona noreste de México, Centro de Referencia.

Servicio de Hematología del Hospital Universitario José Eleuterio González, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Correspondencia: Dr. José Carlos Jaime-Pérez
Servicio de Hematología
Edificio Dr. Rodrigo Barragán, 2° piso
Hospital Universitario Dr. José E. González
Avenida Madero y Gonzalitos s/n
64460 Monterrey, Nuevo León, México
Teléfono: (81) 1257-2905 y 06,
carjaime@hotmail.com

ABSTRACT

Background and Objective: Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) is a disorder characterized by the production of anti-platelet antibodies leading to platelet destruction. There is a lack of information regarding the characteristics of ITP patients in northeast México

Material and Methods: All patients diagnosed with ITP at the "Dr. José Eleuterio González" University Hospital during a 5-year period were included. The clinical presentation, treatment and outcome for children and adults, as well as Relapse Free Survival (RFS) were determined. Hazard Ratio (HR) for relapse was estimated by univariate Cox analysis.

Results: 72 patients were included, 35 were <16 years, 53.4% belonged to the male gender and 45.7% were females. Thirty-seven patients were ≥ 16 years, 29.7% males and 70.3% females. 43% of the children had a recent history of infectious disease. The one-year Relapse Free Survival (RFS) for children and adults was 74.6% and 51.2%, respectively $P=0.656$. 45.5% of adults did not comply with follow-up visits. 22.9% of those <16 years ($n=8$) and 37.8% of adults ($n=14$) relapsed; the platelet count at relapse was $15.10 \times 10^9/L$ (SD 8.10) on patients <16 years of age and $15.46 \times 10^9/L$ (SD 14.13) in adults. No deaths occurred.

Conclusion: Although the clinical presentation, diagnosis, treatment and outcome of the ITP in children and adults during the period of the study was similar to published data some interesting differences in the clinical course were documented

Key words: Immune Thrombocytopenic Purpura, Northwestern Mexico, Reference Centre.

Recibido: julio 2013
Aceptado: agosto 2013

Este artículo debe citarse como: Jaime-Pérez JC, López-Razo ON, Marfil-Rivera LJ, Herrera-Garza JL, González-Llano O, Gómez-Almaguer D. Panorámica de la púrpura trombocitopénica inmunológica en el Noreste de México. Experiencia en un Centro de Referencia. Rev Hematol Mex 2013;14:131-137.

La púrpura trombocitopénica inmunológica es un trastorno caracterizado por la destrucción acelerada de las plaquetas por medio de un mecanismo mediado por autoanticuerpos, aloanticuerpos o anticuerpos dependientes de medicamentos;^{1,2,3,4} se reportan de 2 a 6 casos por cada 10,000 personas por año.^{5,6} En la púrpura trombocitopénica inmunológica se forman autoanticuerpos dirigidos contra antígenos del sistema de antígenos plaquetarios humanos que se encuentran en la superficie de las plaquetas y de los megacariocitos.¹

La púrpura trombocitopénica inmunológica se clasifica, según su duración, de reciente diagnóstico, diagnosticada en los últimos tres meses, persistente, la que ha durado de 3 a 12 meses y crónica, la que ha permanecido durante más de 12 meses.⁷ La variabilidad en la historia natural y respuesta a diferentes tratamientos sugiere que hay múltiples factores que influyen en la formación de autoanticuerpos plaquetarios,^{1,2} existen diversos mecanismos en los que intervienen las células B y T.^{1,3}

Los autoanticuerpos contra antígenos plaquetarios son la característica diagnóstica de la púrpura trombocitopénica inmunológica, que puede reconocer como antígeno a las glicoproteínas; la opsonización mediada por el anticuerpo acelera la fagocitosis o lisis de las plaquetas o puede alterar su función. Estos autoanticuerpos se detectan en 60% de los pacientes. Existen otros mecanismos no relacionados con las células B.^{3,4}

Los linfocitos T también participan en la producción de anticuerpos y la trombocitopenia resultante por citotoxicidad. Hay una producción desequilibrada de citocinas que es compatible con la activación de los linfocitos T CD4+ T0/T1, con aumento de la IL-2, interferón gamma, TNF- α , reducción de IL-10 y una respuesta disminuida de los linfocitos T CD4+ T2.¹ La lisis de las plaquetas inducida por las células T CD8+ puede también influir en la patogenia de la púrpura trombocitopénica inmunológica.^{3,4}

Ésta se divide en dos cuadros clínicos con diferencias notables en el grupo de edad, presentación clínica y patogénesis. La púrpura trombocitopénica inmunológica aguda o postinfecciosa de la infancia y la púrpura trombocitopénica inmunológica crónica es la del adulto.¹⁻⁴ La púrpura trombocitopénica inmunológica aguda se observa en niños previamente sanos. Se caracteriza por el inicio súbito de un cuadro purpúrico con el antecedente de una infección casi siempre viral en las semanas previas en la mayoría de los casos, su curso clínico es favorable con recuperación

espontánea en 80% de los casos en 6 a 12 meses. En la etiología de la púrpura trombocitopénica inmunológica influye la participación de complejos inmunes formados durante el cuadro infeccioso que se fijan a los receptores Fc de las plaquetas, con lo que se promueve su destrucción por fagocitosis en el bazo. Otro mecanismo posible es el agente infeccioso que altera la estructura plaquetaria y origina la producción de anticuerpos antiplaquetarios. Alternativamente, el anticuerpo dirigido contra el agente infeccioso da origen a una reacción cruzada con un antígeno que se encuentra en la superficie plaquetaria.^{3,8} También existen casos relacionados con la inmunización pasiva con la vacuna triple viral (sarampión, rubéola y parotiditis) y las vacunas contra neumococo, *Haemophilus influenzae*, hepatitis B y el virus de la varicela-zoster.⁸

Los tratamientos farmacológicos más indicados a pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica incluyen: esteroides, IgG IV, IgG anti-D y danazol.^{1,2,3,9} Los tratamientos de segunda línea incluyen: esplenectomía, anticuerpos monoclonales e inmunosupresores.¹⁰ Los estudios recientes demuestran resultados prometedores con la combinación de rituximab (anticuerpo quimérico contra los linfocitos B CD20+) y dexametasona como terapia de primera línea.¹¹

En México se han reportado la forma de presentación, evolución clínica y la respuesta a distintos esquemas de tratamiento;¹⁰⁻¹⁴ sin embargo, consideramos necesario efectuar un estudio que incluya todo lo anterior en nuestra región.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, retrospectivo y prospectivo de revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmunológica efectuado del 1 de julio de 2008 al 31 de junio de 2013. También se incluyó la base electrónica de datos del servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José E. González de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Se documentaron: edad, antecedentes relacionados con la evolución de la enfermedad, tratamiento y su respuesta. Los criterios diagnósticos de púrpura trombocitopénica inmunológica se basaron en las recomendaciones de la American Society of Hematology, e incluyeron: historia clínica compatible con púrpura trombocitopénica inmunológica, exploración física normal,

salvo signos de trombocitopenia, ausencia de adenopatías o esplenomegalia, biometría hemática completa que demuestra trombocitopenia aislada ($\leq 100,000/\text{mm}^3$), sin anemia salvo que exista hemorragia o hemólisis inmune y ausencia de pruebas clínicas o de laboratorio de otras causas de trombocitopenia.^{1,3}

En el programa SPSS, versión 20.0, se integró la base de datos. Se obtuvieron los datos correspondientes a la estadística descriptiva y se realizó un análisis comparativo entre los grupos de edad menores y mayores de 16 años. Se documentó la respuesta al tratamiento y la evolución clínica siguiendo los criterios definidos por el IWG,⁷ respuesta inicial al tratamiento, cuenta plaquetaria mayor de $30 \times 10^9/\text{L}$ posterior al inicio del tratamiento, respuesta parcial al mismo, cuenta plaquetaria mayor de $30 \times 10^9/\text{L}$ y respuesta completa al tratamiento con cuenta plaquetaria mayor de $100 \times 10^9/\text{L}$; la recaída se definió por una cuenta menor de $30 \times 10^9/\text{L}$ después de una respuesta parcial o completa al tratamiento; con el método de Kaplan-Meier se elaboró la curva de supervivencia libre de recaída. La influencia de los factores en la evolución de la enfermedad se efectuó por la regresión univariada del método de Cox; los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Se revisaron los datos de los expedientes clínicos y electrónicos de 72 pacientes con límites de edad de 0 y 91 años. Los datos se dividieron en dos grupos según la edad y se estableció como corte los 16 años. El grupo de menores de 16 años se integró con 35 pacientes (48.6%), 19 del sexo masculino (54.3%) y 16 del femenino (45.7%), con una mediana de edad de 1 año y límites de 0 y 15 años. El grupo de ≥ 16 años consistió de 37 pacientes (51.4%), 11 del sexo masculino (29.7%) y 26 del sexo femenino (70.3%) con una mediana de edad de 41 años y límites de 16 y 91 años. Los aspectos demográficos, junto con las cifras plaquetarias al diagnóstico, se muestran en el Cuadro 1.

La forma de presentación de la púrpura trombocitopénica inmunológica y los antecedentes de importancia se muestran en el Cuadro 2.

Al analizar los parámetros de la biometría hemática se encontró que, además de la cifra disminuida de plaquetas, 51.4% ($n=18$) de los menores de 16 años tuvo cifras de

Cuadro 1. Aspectos demográficos y cuenta plaquetaria al diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmunológica en un hospital universitario del Noreste de México

Pacientes <16 años	n= 35	n=	%
Edad	1 (0-15)		
Sexo		Femenino	16 45.7
		Masculino	19 54.3
Cuenta plaquetaria al diagnóstico	7.39 x 10 ⁹ /L DE 7.54 (0.26- 42.20)		
		< 5 X 10 ⁹ /L	16 45.7
		5- 20 X 10 ⁹ /L	17 48.6
		20- 50 10 ⁹ /L	2 5.7
Pacientes ≥ 16 años	n= 37	N	%
Edad	41 (16-91)		
Sexo		Femenino	26 70.3
		Masculino	11 29.7
Cuenta plaquetaria al diagnóstico	14.75 x 10 ⁹ /L DE 18.57 (0.21- 77.00)		
		< 5 X 10 ⁹ /L	13 35.1
		5- 20 X 10 ⁹ /L	15 40.5
		20- 50 10 ⁹ /L	6 16.2
		> 50 X 10 ⁹ /L	3 8.1

hemoglobina y hematócrito inferiores a las normales para la edad. En el grupo ≥ 16 años 61.1% ($n=22$) tuvo cifras de hemoglobina y hematócrito inferiores a las normales. Se realizó aspirado de médula ósea en 30 pacientes (41.7%), 9 menores de 16 años (25.7%) y 21 adultos (56.8%); en 83.3% se reportó aumento de megacariocitos, en los restantes el análisis morfológico fue normal.

Los tratamientos utilizados como primera línea y su respuesta se muestran en la Cuadro 3. Recibieron transfusión de hemocomponentes en algún momento de su enfermedad 27 pacientes (37.5 %).

Del grupo de pacientes menores de 16 años, 28 de 35 acudieron al seguimiento (80.0%), con una mediana de seis meses (2-17 meses) y 26 de 37 adultos (70.3%), con una mediana de 12 meses (2-96 meses).

Recayeron 22.9% de los pacientes menores de 16 años ($n=8$), y 37.8% de los pacientes de edad ≥ 16 años ($n=14$). La media de las cifras de plaquetas a la recaída fue de 15.10 (DE 8.10) para el grupo de menores de 16 años y de 15.46 (DE 14.13) para los de 16 años y mayores. La supervivencia libre de recaída a los 12 meses fue de 74.6% para los pacientes menores de 16 años en comparación con 51.2% para los ≥ 16 años ($p = 0.656$), Figura 1. La recaída

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas y antecedentes de importancia en 72 pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) en el Hospital Universitario Dr. José E. González divididos por grupo de edad, menores de 16 años (n=35) y más o menos mayores de 16 años (n=37).

Variables	<16 años n (%)	≥ 16 años n (%)
Manifestaciones clínicas		
Petequias	30 (85.7)	24 (64.9)
Equimosis	22 (62.9)	22 (59.5)
Gingivorragia	6 (17.1)	16 (43.2)
Epistaxis	10 (28.6)	11 (29.7)
Hemorragia intracraneal	2 (5.7)	1 (2.7)
Antecedentes importantes		
Gastroenteritis	1 (2.9)	1 (2.7)
Infección de vías respiratorias superiores (IVRS)	11 (31.4)	4 (11.4)
Gastritis erosiva asociada a infección por Helicobacter Pylori		2 (5.4)
Infección por virus de la varicela zoster (VVZ)	2 (5.9)	
Infección en vía urinaria (IVU)	1 (2.9)	1 (2.7)
Lupus eritematoso sistémico (LES)	4 (11.4)	5 (13.5)
Síndrome antifosfolípido		2 (5.4)
Vacuna contra H. influenzae y VVZ	4 (11.4)	1 (2.7)

Cuadro 3. Respuesta al tratamiento en pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmunológica

Tratamiento	n=	%RI	TRI (días)	%respuesta completa al tratamiento	Respuesta completa al tratamiento (días)	%RP	TRP (días)	%NR	%ND
<16 años									
Esteroides	10	70%	1	60%	7	10%	3	20%	10%
Gammaglobulina y esteroide	22	83.3%	2	66.7%	7	16.7%	2.5	12.5%	4.2%
Anticuerpos monoclonales y esteroide	1	100%	2	100%	3	-	-	-	-
≥16 años									
Esteroides	11	45.5%	1	27.3%	7	18.2%	1.5	9.1%	45.5%
Gammaglobulina y esteroide	1	100%	1	100%	1	-	-	-	-
Esteroides y danazol	8	62.5%	2	25%	31.5	37.5%	2	12.5%	25%
Anticuerpos monoclonales y esteroide	10	90%	3	80%	15	10%	3.5	10%	-
Esplenectomía	2	50%	1	-	-	50%	1	-	50%
Miméticos de la trombopoyetina	2	100%	2	100%	18.5	-	-	-	-

RI: Respuesta inicial > 30 x 10⁹/L

TRI: Mediana de tiempo en alcanzar respuesta inicial

RC: Respuesta completa > 100 x 10⁹/L

TRC: Mediana de tiempo en alcanzar respuesta completa

RP: Respuesta parcial > 50 x 10⁹/L

TRI: Mediana de tiempo en alcanzar respuesta parcial

NR: No se alcanzó ningún tipo de respuesta

ND: Pacientes en los que no se obtuvo dato por falta de seguimiento

fue en los pacientes menores de 16 años a una mediana de 2.96 meses (IC 95%: 1.59-4.32) y en los adultos a una mediana de 5.16 meses (IC 95%: 2.99-7.37). Se analizó

la repercusión de la edad, sexo y antecedentes de recaída mediante el método de Cox (Cuadro 4). La supervivencia global fue de 100%.

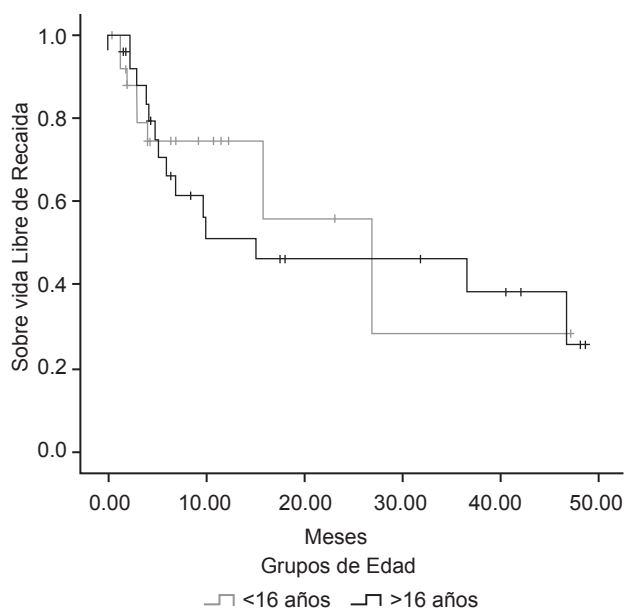


Figura 1. Supervivencia libre de recaída (SLR) a un año en pacientes menores de 16 años, (n=35) y ≥ 16 años, (n=37) con púrpura trombocitopénica inmunológica en un hospital universitario en la zona Noreste de México, 74.6% vs 51.2% $p=0.656$.

DISCUSIÓN

La púrpura trombocitopénica inmunológica tiene cuadros muy diferentes en niños y adultos en su forma de presentación, tratamiento y evolución.

La relación hombre:mujer para el grupo de pacientes menores de 16 años fue de 1.2:1, mientras que en los pacientes adultos esta relación cambió a 1: 2.4, lo que es consistente con lo reportado en otros estudios.¹⁵ La principal forma de presentación en ambos grupos fue la de petequias y equimosis; sin embargo, la gingivorragia fue tres veces más frecuente en los pacientes adultos. La forma de presentación en menores de 16 años fue muy parecida a lo reportado en otros estudios realizados en México.¹³ Un dato relevante en nuestros pacientes fueron los tres casos de hemorragia intracraneal (4.17%), 2 en niños y uno en adultos. En la bibliografía esta complicación casi siempre se reporta en menos de 1% de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica.^{2,6,15}

Los antecedentes de enfermedad infecciosa previa a la aparición del cuadro de púrpura trombocitopénica inmunológica fueron relevantes en los niños (42.9%), similar

Cuadro 4. Análisis univariado de Cox para supervivencia libre de recaída en pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica en un hospital universitario en la zona Noreste de México

Variable	HR	IC 95%	P=
Edad			
<16 años	1 ref.		
≥ 16 años	1.223	0.504- 2.964	0.656
<16 años			
Sexo			
Masculino	1 ref.		
Femenino	0.627	0.120- 3.268	0.579
Antecedente de enfermedad infecciosa			
No	1 ref.		
Si	0.290	0.057- 1.481	0.137
Antecedente de enfermedad autoinmune			
No	1 ref.		
Si	7.645	1.263- 46.257	0.027
≥ 16 años			
Sexo			
Masculino	1 ref.		
Femenino	0.967	0.295- 3.151	0.951
Antecedente de enfermedad infecciosa			
No	1 ref.		
Si	0.496	0.104- 2.104	0.323
Antecedente de enfermedad autoinmune			
No	1 ref.		
Si	0.667	0.183- 2.426	0.539

HR: cociente de riesgo (Hazard Ratio)

IC 95%: intervalo de confianza de 95%

a lo descrito en otro estudio efectuado en México, en el Hospital Infantil de Sonora, donde los antecedentes de enfermedades infecciosas fueron de 54%;¹³ sin embargo, notablemente inferior a 83% que refiere la bibliografía.¹ Es probable que esto se deba a falta de registro en el expediente clínico u omisión en el interrogatorio dirigido en los antecedentes. La coexistencia con una enfermedad autoinmune en este grupo de edad constituyó un factor significativo para la recaída de la púrpura trombocitopénica inmunológica con cociente de riesgo de 7.64 ($p=0.027$). La inmunización pasiva con vacunas VVZ y *H influenzae* estuvo relacionada con la aparición de la enfermedad en cinco de nuestros pacientes, esta asociación se ha reportado en otros estudios.⁸

Los antecedentes de enfermedad infecciosa o autoinmune no fueron estadísticamente significativos para la evolución a la cronicidad o hacia a la recaída en los pacientes adultos, a pesar de que el antecedente infeccioso más frecuente fue la IVRS. Es importante destacar que dos de nuestros pacientes tenían antecedente de infección por *H pylori*. La relación entre la infección por esta bacteria y la púrpura trombocitopénica inmunológica y la desaparición del cuadro clínico tras su erradicación se ha descrito en varios reportes.^{17,18}

La ASH incluye, como criterio diagnóstico para a púrpura trombocitopénica inmunológica, que no existan datos de anemia, excepto cuando hay un sangrado significativo.¹ Sin embargo, 50% de nuestros pacientes menores de 16 años y casi 60% de los adultos tuvieron concentraciones disminuidas de hemoglobina y hematócrito, valores notablemente superiores al porcentaje de pacientes que tuvieron púrpura húmeda.

El aspirado de médula ósea no está indicado en pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica, salvo que haya datos en la historia clínica, examen físico, biometría hemática o frotis de sangre periférica que sugieran otra afección.^{1,7} A 30 pacientes (41.7%) de nuestro grupo se les realizó AMO, en 60% de los casos la indicación fue bicitopenia (anemia y trombocitopenia) al diagnóstico. El único hallazgo relevante fue: aumento en el número de megacariocitos en 80% de los aspirados, como era de esperarse.

En nuestro grupo de pacientes se utilizaron distintos esquemas de tratamiento de primera línea. La inmunoglobulina IV, junto con la administración de esteroides, fue el más utilizado en los pacientes menores de 16 años,

tal como está reportado en otros centros,^{6,13} con una tasa de respuesta completa de casi 67%; 3 pacientes (12.5%) tuvieron fiebre y neutropenia como efectos adversos de esta forma de tratamiento. El esquema de primera línea más utilizado en pacientes adultos (11 pacientes, 29%) fue con esteroides, con una tasa de respuesta completa de 27%. Esto quizá se debió a la opción ambulatoria y a que no acuden a su seguimiento, porque en 45.5% no se tuvieron datos de la respuesta. Nuestro centro atiende principalmente a pacientes de condición socioeconómica baja, carentes de cobertura de servicios médicos y bajo nivel de escolaridad.

En los últimos años se iniciaron en nuestro hospital dos protocolos de terapia de primera línea para pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica, 10 pacientes se incluyeron al protocolo de dosis bajas de anticuerpos monoclonales combinados con dosis altas de esteroides.¹¹ Dos pacientes se trataron con el protocolo de miméticos de la trombopoyetina (que está en curso), con tasas de respuesta completa al tratamiento de 81.8 y 100%, respectivamente, en un tiempo entre 2 y 3 semanas. La tasa de respuesta completa al tratamiento en pacientes tratados con el protocolo de anticuerpos monoclonales es alta comparada con la reportada en otros estudios.¹⁹ Entre los efectos adversos sólo un paciente (8.3%) tuvo hiperglucemia. Hace falta dar seguimiento a estos protocolos y conocer sus efectos a largo plazo, sobre todo en el caso de pacientes tratados con miméticos de la trombopoyetina porque son pocos los estudios que evalúan la efectividad y sus efectos adversos.²⁰

La supervivencia libre de recaída en pacientes menores de 16 años fue muy parecida a la reportada en otros hospitales de México,¹³ mientras que la recaída fue dos veces más frecuente en el grupo de mayores de 16 años y más tardía, a una media de 5.16 meses vs 2.69 meses en los niños. Ninguno de los pacientes incluidos en este estudio falleció, lo que es consistente con otros reportes realizados en México¹¹ y con la bibliografía en general, donde la mortalidad por púrpura trombocitopénica inmunológica ha sido menor de 1%.^{1,2,4}

En conclusión, los pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica atendidos en este centro de referencia del noreste del país tuvieron una evolución clínica similar a la reportada en otras instituciones nacionales y en la bibliografía mundial, aunque se documentaron algunos rasgos atípicos, sobre todo con respecto a los hallazgos

adicionales de la biometría hemática y la falta de seguimiento en el grupo de pacientes mayores de 16 años.

REFERENCIAS

1. Marfil Rivera LJ. Enfermedades hemorrágicas por defectos vasculares y plaquetarios. En: Hematología. La sangre y sus enfermedades. Jaime Pérez JC, Gómez Almaguer D (editores). México: McGraw-Hill Interamericana, 2012;165-171.
2. Jaime Pérez JC. Púrpura trombocitopénica inmunológica. En: Hematología. La sangre y sus enfermedades. Jaime Pérez JC, Gómez Almaguer D (editores). México: McGraw-Hill Interamericana, 2012;187-192.
3. Thienelt CD, Calverley DC. Thrombocytopenia Caused by Immunologic Platelet Destruction In: Wintrobe's Clinical Hematology. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT (editores). 12th ed. Philadelphia: Lippincot William and Wilkins, 2009;1292-1313.
4. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning-Prak ET. ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113:6511-6521.
5. Terrel DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JM. Determining a definite diagnosis of primary immune thrombocytopenia by medical record review. *Am J Hematol* 2012;87:843-847.
6. Kuhne T, Imbach P. Management of children and adolescents with primary immune thrombocytopenia: controversies and solutions. *Vox Sanguinis* 2013;154:55-66.
7. Rodeghiero F, Stasi R, Gemshaimer T, Michael M, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386-2393.
8. Wilson DB. Acquired platelet defects. En: Hematology of Infancy and Childhood. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (editores). 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2003;1597-1621.
9. Ambríz-Fernández R, Martínez-Murillo C, Quintana-González S, Collazo Jaloma J, Bautista-Juárez J. Fc Receptor Blockade in Patients with Refractory Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura with Anti-D IgG. *Arch Med Res* 2002;33:536-540.
10. García Chávez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, García-Ruiz Esparza M, Vela-Ojeda J. The Mexican Hematology Study Group. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol* 2007;86:871-877.
11. Gómez-Almaguer D, Solano-Genesta M, Tarín-Arzaga L, Herrera-Garza JL, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, Jaime-Pérez JC. Low-dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood* 2010;116:4783-4785.
12. Pita-Ramírez L, Hurtado-Monroy R, Labardini-Méndez J. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática crónica refractaria: experiencia de diez años en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Invest Clin* 1992;44:501-506.
13. Covarrubias Espinoza R, Sotelo Cruz N, Hurtado Valenzuela JG, Púrpura trombocitopénica autoinmune. Informe de 108 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2004;61:119-127.
14. Gutiérrez-Espindola GR, Morales-Polanxo MR, Guerrero-Rivera S, Talavera JO, Sanchez Valle E, Gómez-Morales E, Pizzuto-Chávez J. High Doses of Dexamethasone in Adult Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Arch Med Res* 2003;34:31-34.
15. Georges JN, El-Harake MA, Raskob GE. Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 1994;331:1207-1211.
16. Portielje JE, Westendrop RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-2554.
17. Stasi R, Provan D. Helicobacter pylori and Chronic ITP. *Am Soc Hematol Educ Program* 2008;206-211.
18. Kuwana M, Ikeda Y. Helicobacter pylori and Immune Thrombocytopenic Purpura: Unsolved Questions and Controversies. *Int J Hematol* 2006;84:309-315.
19. Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, Puglisi S, Isola M, Fanin R. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2012;87:886-889.
20. Altomare I, Wasser J, Pullarkat V. Bleeding and mortality outcomes in ITP clinical trials: A review of thrombopoietin mimetics data. *Am J Hematol* 2012;87:984-987.