

ARTÍCULO ORIGINAL: Púrpura Trombocitopénica Inmunológica: Tratamientos y resultados. Servicio de Hematología, Hospital Rafael A. Calderón Guardia, 2008 -2012



Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Fundado en 1845

ISSN
2215-2741

Recibido: 02/06/2014
Aceptado: 30/11/2014

Rafael Rojas Sáurez¹
Juan Richmond Navarro²

¹Residente de Medicina Interna. UCR-CENDEISS. Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. CCSS San José Costa Rica. Correo electrónico: r2saurez@gmail.com

²Médico Especialista en Medicina Interna y Hematología. Jefe de Clínica, Servicio de Hematología, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. CCSS.

RESUMEN

Introducción: Se planteó la necesidad de realizar un trabajo que describiese el tipo de tratamiento utilizado en la púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) así como las respuestas a dichos tratamientos. **Materiales y Métodos:** Se diseñó uno retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo donde se estudió los pacientes con diagnóstico de PTI desde 2008 hasta 2012, en el Servicio de Hematología. Se realizó un seguimiento por un año y se valoró la respuesta al tratamiento de primera línea, así como a los demás esquemas en quienes fueron refractarios o presentaron recaída. Se describió los principales hallazgos del AMO y la presencia de coinfección por virus comunes. **Resultados:** 51 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. No

hubo diferencias significativas en la respuesta al tratamiento de primera línea respecto a edad, género, presencia de comorbilidades, conteo plaquetario al diagnóstico o esquema de tratamiento utilizado. 12% fue refractario, pero todos respondieron al tratamiento de segunda línea sin diferencias entre los tipos utilizados. Doce pacientes (23%) presentaron un episodio de recaída en promedio a los 74.3 días. La mayoría de AMO fueron normales y solamente 2 pacientes resultaron positivos para CMV y 1 para VIH. **Conclusiones:** El tratamiento utilizado como primera línea no difiere de forma importante del recomendado por las guías. En cuanto a la segunda y tercera líneas no hay una uniformidad en la elección del mismo, con diferencia respecto a las guías, a pesar de un adecuado resultado terapéutico.

PALABRAS CLAVE

Púrpura Trombocitopénica Inmunológica. Aspirado de Médula Ósea. Trombopoyetina. Inmunoglobulina Inmune Intravenosa. Citomegalovirus. Virus de Inmunodeficiencia Humana.

ABSTRACT

Background: Today ITP is still one of the most common causes of thrombocytopenia. In our country there's a lack of studies about treatment used and its outcomes; therefore, it became a need review the type of treatments used in the different stages of the disease as well as their outcomes. **Materials and Methods:** This is a descriptive, observational, longitudinal and retrospective study. Patients with ITP diagnosis from 2008 to 2012 in the Hematology Department were studied by gathering data on a recollection sheet made for this propose. They were followed for a year and response to first line treatment was described as well as the others used in relapses and refractoriness. The main results of Bone Marrow Aspirate (BMA) and coinfection with common virus were also described. **Results:** 51 patients were included. There were no significant differences in first line treatment outcomes related to age, gender, comorbidities, platelet count at diagnosis or type of treatment used. 12% were refractory, but all of them responded to second line scheme no matter the drug used. Twelve patients (23%) relapsed at an average of 74.3 days. The main treatment used was prednisone, which gave the same response as others. Most BMA were normal and only 2 patients tested positive for CMV and 1 for HIV. **Conclusions:** There are no differences between the first line treatment used and that recommended in guidelines. However, there was no homogeneity in the election of second and third therapeutic lines, which differ from the ones in guidelines, even so positive results obtained.

KEY WORDS

Immunologic thrombocytopenic purpura (ITP), Bone Marrow Aspirate. Intravenous Human Immunoglobulin. Cytomegalovirus. Human Immunodeficiency Virus.

INTRODUCCIÓN

La Púrpura Trombocitopénica Inmunológica (PTI) constituye uno de los diagnósticos diferenciales más importantes en los casos de trombocitopenia adquirida. Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a esta enfermedad han venido cambiando y nuestro entendimiento actual ha permitido el desarrollo de nuevos y mejores tratamientos.

En nuestro medio existe una importante carencia de estudios en cuanto a epidemiología y respuesta al tratamiento, que permitan una toma de decisiones adaptada a nuestra realidad.

En 1735, Werlhof realizó la primera descripción clínica de PTI. Frank, en 1915 propuso que la trombocitopenia era resultado de la supresión de los megacariocitos por una sustancia producida en el hígado, mientras que un año más tarde, Kaznelson, postuló que provenía de un aumento de la destrucción plaquetaria por el bazo⁽¹⁾.

Gracias a los estudios realizados por Evans *et al.* (asociación de PTI con Anemia Hemolítica Coombs Positiva) así como Harrington (demostración de un factor humoral responsable de la trombocitopenia), la púrpura "idiopática" pasó a denominarse Inmune. Trabajos más recientes de cinética plaquetaria han probado alteración en la producción plaquetaria como parte de la fisiopatología subyacente en la PTI.

La incidencia exacta de la PTI es difícil de estimar debido a la falta de una definición clara, así como de un examen confirmatorio definitivo y la existencia de casos asintomáticos que pasan desapercibidos⁽²⁾. La PTI es la causa más común de trombocitopenia severa adquirida. Se estima que afecta aproximadamente a 1 en 10 000 personas⁽³⁾.

En menores corresponde al desorden de sangrado más frecuente, con un comportamiento que tiende a resolver de forma espontánea. Por otra parte, en adultos, la incidencia anual es de alrededor de 1.6 casos por cada 100 000 individuos, con una tendencia a ser mayor en mujeres que en hombres^(4,5).

Clásicamente se define como el desorden en el que anticuerpos antiplaquetarios causan destrucción acelerada de las plaquetas. Los anticuerpos también pueden generar una alteración en la

producción plaquetaria, creando una situación de trombocitopenia de origen dual^(5,6).

Al describir el cuadro clínico, muchos pacientes cursan asintomáticos y en quienes se presentan manifestaciones, los eventos de sangrado típicamente ocurren en regiones mucocutáneas⁽⁵⁾. Se puede presentar epistaxis y menorragia en alguna proporción de pacientes, pero los sangrados que ponen en peligro la vida son infrecuentes y se asocian a menor conteo plaquetario^(5,8).

El principal dato de laboratorio de la PTI es la presencia de trombocitopenia sin asociar ninguna otra manifestación. En un estudio, la ausencia de anemia, la ausencia de leucopenia, el aumento de células B productoras de ACs anti-GPIIb/IIIa, el aumento de ACs antiplaquetarios, el aumento de plaquetas reticuladas y un nivel normal de TPO se asoció a la presencia de PTI. Tres o más de estos hallazgos fueron encontrados en el 96% de los pacientes estudiados al momento del diagnóstico de PTI, mientras que sólo se presentó en el 6% de los que no cumplían con éste diagnóstico^(9,10).

El diagnóstico de PTI se realiza de forma clínica, excluyendo otras causas de trombocitopenia. El uso de anticuerpos no es recomendable para el diagnóstico dado su falta de especificidad^(1,5,10,11). En caso de que se sospeche otra causa desencadenante de la trombocitopenia, se debe realizar los estudios pertinentes para poder confirmar o descartar las demás patologías específicas y causas secundarias^(5,6,9).

El principal objetivo del tratamiento de la PTI es proveer un conteo plaquetario seguro (que prevenga el sangrado)⁽¹²⁾ por lo que se inicia cuando las plaquetas descienden bajo el nivel de 30 mil.

El tratamiento primario suelen ser corticoesteroides (típicamente prednisona). Los regímenes con dexametasona pueden alcanzar tasas de remisión sostenidas un poco mayores. También se puede incluir el uso de IgIV y globulina inmune anti Rh0, aunque la remisión sostenida con éstos es poca⁽¹³⁾.

La esplenectomía es el tratamiento tradicional de segunda línea para pacientes que no han logrado obtener respuesta con corticoesteroides o en quienes no se alcanza remisión sostenida con los mismos. La eficacia de la esplenectomía luego de 5 a 10 años es de aproximadamente 65%⁽¹⁴⁾.

Además, se cuenta con múltiples tratamientos adicionales que se utilizan como segunda o tercera línea, usualmente una vez que la esplenectomía ha probado ser ineficaz. Se cuenta con experiencias adecuadas con rituximab; aunque también hay reportes con el uso de agentes inmunosupresores (azatioprina y ciclofosfamida), quimioterapéuticos (vincristina y vinblastina), danazol y agonistas del receptor de TPO^(13,14).

Las primeras guías de manejo fueron publicadas por la ASH en 1996. Posteriormente, dados los últimos avances respecto a la fisiopatología y los tratamientos, surgió la necesidad de una actualización que está disponible en la revista BLOOD desde 2011⁽¹⁵⁾. No existen estudios nacionales que se refieran al resultado de los tratamientos que se le brinda al portador de PTI, lo cual justificó esta investigación.

SUJETOS Y MÉTODOS

Consiste en un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo. Se realizó una revisión de expedientes de los pacientes con diagnóstico de PTI en el Servicio de Hematología del Hospital Calderón Guardia entre los años de 2008 hasta el 2012.

Una vez establecida la población a estudiar, se valoró el tratamiento de primera línea instaurado y la respuesta al mismo categorizándolo de acuerdo a las guías vigentes de 2011 en: Respuesta (más de 30 mil hasta 100 mil plaquetas), Respuesta completa (más de 100 mil plaquetas) y No Respuesta (menos de 30 mil plaquetas).

Los pacientes que no respondieron fueron catalogados como refractarios y se evaluó el tratamiento utilizado en este caso, así como su respuesta utilizando los mismos criterios anteriores. En todos los pacientes se realizó un seguimiento durante 1 año, durante el que se determinó los pacientes que presentaron recaídas (conteo plaquetario menor a 30 mil). Se valoró el tratamiento utilizado durante la recaída y la respuesta al mismo y se repitió en caso de nuevas recaídas.

Dado que a los pacientes se les envía rutinariamente serologías virales por Virus de Hepatitis B y C, Virus de Inmunodeficiencia Humana, Citomegalovirus y Virus Ebstein-Barr, se determinó el porcentaje de la población de estudio que presentó esta asociación y se describió los prin-

cipales hallazgos encontrados en el AMO, de aquellos que contaran con este procedimiento.

Las técnicas estadísticas utilizadas para el análisis de la información fueron las distribuciones de frecuencia, el cruce de variables y la comparación de medidas con base en el análisis de variancia. El nivel mínimo de confianza para las comparaciones fue de 95%. Para el procesamiento estadístico de los datos se diseñó una base de datos creada en EXCEL y el procesamiento de datos se realizó con el programa SPSS versión 17.0 y en EXCEL.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Bioética Local del Hospital Calderón Guardia.

RESULTADOS

Durante la revisión inicial se obtuvo un total de 82 pacientes con diagnóstico de PTI. De éstos, 13 pacientes correspondían a usuarios de la consulta externa, mientras el restante ingresó por el servicio de emergencias. 31 casos fueron excluidos (13 expedientes no fueron localizados, 1 expediente estaba incompleto, 2 mal clasificados por diferente diagnóstico y 15 pacientes tenían el diagnóstico de PTI confirmado desde antes del 2008).

Un 65% de los pacientes correspondió a mujeres. La edad promedio fue de 37.8 años (IC 95%: 32.5-43.2) sin que se encontrara diferencia estadísticamente significativa por género ($p=0.339$). Agrupándolos por edades, la mayor parte correspondió al grupo de 10 a 29 años para un total de 22 casos, mientras sólo 4 pacientes fueron mayores de 70 años.

Solamente 1 paciente no pertenecía al área de atracción del hospital, teniendo como domicilio Puntarenas.

Respecto a las comorbilidades encontradas, 8 pacientes presentaban Hipertensión Arterial, 3 Diabetes Mellitus y 3 Hipotiroidismo. Ninguno tenía Enfermedad Renal Crónica. La prevalencia de estas enfermedades se presentó en forma similar por género.

El 82.4% de los pacientes estudiados estuvo hospitalizado entre 1 y 21 días, con una estancia promedio de 6.79 días. El 50% de los pacientes

(intervalo intercuartil) estuvo internado entre 4 y 8 días. No se presentó diferencia estadísticamente significativa en la estancia promedio por edad ($p=0.911$) o género ($p=0.252$) del paciente.

El 92.2% de los pacientes tenía conteos menores a las 50 mil plaquetas por μL , proporción que se mantuvo similar por edad y por género del paciente. Sin embargo es importante destacar que el 56.9% de los pacientes tuvo conteos menores a 10 mil.

El medicamento que más se utilizó fue la prednisona, seguido de la dexametasona y luego la gamaglobulina, considerándolos de forma individual. No se realizó esplenectomía durante ésta etapa.

Al valorar la terapia combinada, se encontró que las formas más utilizadas fueron dexametasona con gamaglobulina o bien prednisona con dexametasona.

El 88% de los pacientes mostró respuesta completa o bien respuesta al finalizar la primera línea de tratamiento; sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas por género ($p=0.078$), edad ($p=0.645$); presencia de HTA ($p=0.691$), DM ($p=0.986$), ni con el tratamiento utilizado ($p=0.986$) o bien el conteo inicial de plaquetas ($p=0.762$).

Respecto a los hallazgos en el AMO, solamente 18 pacientes se sometieron a dicho procedimiento. En 8 de ellos el resultado fue normal, mientras que 7 presentaban displasia, 2 cambios megaloblásticos y 1 hipocelularidad.

En cuanto a las serologías virales, de los pacientes sometidos a las mismas solamente 2 tuvieron resultados positivos para CMV y 1 para VIH. En ninguno se encontró presencia de VHB o VHC.

De los pacientes que fueron considerados refractarios, a 5 se les aplicó prednisona y a 5 azatioprina. Un paciente fue sometido a esplenectomía y en dos casos hubo que realizar transfusiones de plaquetas. Cuatro pacientes recibieron combinaciones de varios medicamentos. Posterior a la aplicación de los tratamientos, el 100% de los pacientes presentó respuesta (respuesta o respuesta completa).

Por último, respecto a los episodios de recaídas, hubo un total de 12 pacientes que los presenta-

ron, con una duración promedio en remisión de 74.3 días (IC 95%: 28.0-120.6). No hubo diferencia estadísticamente significativa por género ($p=0.231$), edad ($p=0.163$), HTA ($p=0.433$), DM ($p=0.687$) y conteo inicial de plaquetas ($p=0.613$).

El 60% de los pacientes presentó una recaída antes de 33 días. El tipo de tratamiento más utilizado durante dichos episodios fue prednisona, gamaglobulina y esplenectomía, en ese orden. Cuatro de los 12 pacientes con 1 episodio de recaída presentaron un segundo episodio posterior, con un tiempo promedio de remisión de 57.75 días. Correspondieron a 3 mujeres y 1 hombre; tres eran menores de 25 años y una paciente de 62 años. Todos tenían un conteo plaquetario menor a 10 mil. No se presentó diferencia estadísticamente significativa por sexo ($p=0.654$); DM ($p=0.602$); HTA ($p=0.369$); edad ($p=0.493$), tratamiento inicial utilizado ($p=0.351$) y conteo inicial de plaquetas ($p=0.510$).

En cuanto al tratamiento de tercera línea, en dos pacientes se utilizó la combinación prednisona, esplenectomía y azatioprina; a un paciente se le aplicó únicamente dexametasona y a otro gamaglobulina con prednisona.

DISCUSIÓN

La distribución de la población de estudio respecto al género fue la esperada, tomando en cuenta que la PTI suele presentarse con mayor frecuencia en mujeres.

En cuanto a la edad, lo reportado a nivel mundial es una distribución bimodal, con predominio de los pacientes hacia la niñez así como un segundo pico hacia el grupo de adultos mayores. En nuestro estudio, sin embargo, la mayoría de pacientes se encontraron en la segunda y tercera décadas lo cual se puede achacar al tipo de población estudiada, dado que se excluyó los pacientes pediátricos y la población costarricense no cuenta con tantos adultos mayores.

Tres cuartas partes de los pacientes requirieron ser hospitalizados. Sin embargo, se debe notar que en este estudio no se logró incorporar la totalidad de pacientes atendidos por la consulta externa y por el contrario sólo se pudo incluir aquellos atendidos por uno de los cuatro hematólogos que laboran en el servicio. Ésta situación

implica un sesgo importante en cuanto a poder establecer comparaciones o conclusiones de pacientes no hospitalizados. Lo que sí se puede mencionar es que la decisión de internar a un paciente se ve influida por el conteo plaquetario (lo que se justifica por el riesgo de sangrado).

El AMO y la toma de serologías virales no se realizaron de forma rutinaria, lo cual es congruente con las recomendaciones de la ASH. Respecto al AMO, más de la mitad no presentó hallazgos patológicos. El restante se compone de datos de displasia, cambios megaloblásticos e hipocelularidad. Al realizar el seguimiento a lo largo del año de diagnóstico, se encontró que ninguno de los pacientes con alteraciones en el AMO degenerara en otra patología. Por otra parte, las serologías virales se tomaron como positivas siempre y cuando se demostrara que fuese un evento agudo, mediante la positividad para IgM. Con dicha metodología se encontró una escasa incidencia de infección viral de manera concomitante al diagnóstico de PTI. Solamente 2 pacientes tuvieron CMV y 1 VIH.

Si bien las infecciones virales pueden provocar trombocitopenia, la cual sería catalogada como trombocitopenia secundaria, el hecho de que todos los pacientes hayan respondido a la terapia específica para PTI sin haber utilizado antivirales, hace pensar que en estos casos se trató de eventos de co-infección más allá que sólo un efecto provocado por el virus. Por otro lado, resulta difícil poder hacer un análisis objetivo al considerar que la muestra es sumamente pequeña y que existen otras variables que no se pudieron medir y que pudieran explicar la trombocitopenia en éstas condiciones.

Como era de esperarse, las terapias más utilizadas fueron los esteroides tanto orales como endovenosos. En las guías de 2011 de la ASH se establece como tratamiento de primera línea los esteroides por cursos prolongados (prednisona o dexametasona) y se agrega a éstos el uso de gamaglobulina en caso de requerir un ascenso más rápido de las plaquetas o bien si hay contraindicación para los esteroides (en cuyo caso se utilizarían de forma aislada).

Llama la atención de que si bien se siguen las recomendaciones internacionales dictadas por ASH, no existe una aplicación uniforme de los esteroides utilizados, lo que incluye el uso de otras formas no respaldadas en la literatura como

el solumedrol. Otro aspecto llamativo fue la observación de que algunos pacientes iniciaron con dexametasona y antes de completar el tiempo recomendado (4 días) se cambió su esquema de tratamiento a prednisona o bien iniciaron con solumedrol y luego se cambió a otro tipo de esteroide.

A pesar de lo anterior, se logró una adecuada respuesta al tratamiento (88% con respuesta o respuesta completa) sin evidenciarse diferencias significativas respecto al esquema elegido.

En relación a las combinaciones de tratamientos, lo más utilizado fue la dexametasona más gammaglobulina lo cual, como se mencionó previamente, está justificado cuando se desea aumentar rápidamente el conteo plaquetario o bien existe alto riesgo de sangrado. Esto último usualmente se relaciona con conteos plaquetarios bajos y edad avanzada, por lo que no sorprende que la misma se haya utilizado en pacientes con conteos plaquetarios por debajo de 50mil.

En 7 pacientes hubo necesidad de administrar concentrado de plaquetas como parte del tratamiento de primera línea. En todos ellos el conteo plaquetario estaba por debajo de 10 mil, justificando su uso dado el riesgo de sangrado intracraneal espontáneo. Luego de completar el tratamiento de primera línea, 6 pacientes no tuvieron respuesta (refractarios).

En las recomendaciones de manejo de segunda línea según las Guías de la ASH, la mejor evidencia está a favor del tratamiento mediante esplenectomía. En caso de no poder realizarse dicho procedimiento, las otras opciones terapéuticas con suficiente evidencia incluyen rituximab o bien agonistas de TPO.

En nuestra revisión se encontró que los tratamientos de segunda línea más utilizados fueron prednisona y azatioprina. Solamente en 1 caso se utilizó esplenectomía, mientras dos pacientes requirieron transfusión de plaquetas. Aunque no existe un lineamiento específico respecto al orden en que deben abordarse los tratamientos de segunda línea, es llamativo como el uso de la esplenectomía es limitado respecto a la frecuencia con la que se utilizan tratamientos farmacológicos, tomando en consideración que la evidencia a su favor es clase 1B mientras que hacia rituximab o agonistas de TPO es 2C para ambos casos.

Si bien nuestra institución no cuenta actualmente con agonistas de TPO (romiplostim y eltrombopag) sí existe la posibilidad del uso de rituximab. En ese sentido, llama la atención que ninguno de los pacientes estudiados recibió dicho tratamiento, a excepción de uno en quien su diagnóstico final fue de leucemia y por consiguiente fue excluido del análisis de datos. Otros tratamientos utilizados fueron ciclofosfamida, vincristina y danazol. Sin bien todos ellos han demostrado tener algún papel en el tratamiento de la PTI, no hay evidencia consistente que apoye su uso por lo que no se hace mención a ellos en las guías de tratamiento actuales. A pesar de todo, hubo respuesta aún con éstos tratamientos.

A lo largo del seguimiento de un año, se encontró que 12 pacientes presentaron un episodio de recaída. Más de la mitad de estos casos se presentó en los primeros 33 días del momento en que se consignó la remisión, aunque el promedio fue tiempo en remisión fue de 74.3 días. Hay que recordar sin embargo, que el diagnóstico de recaída requiere la demostración de un conteo plaquetario que descienda bajo el nivel de 30 mil plaquetas, para lo cual, por consiguiente, se requiere que el paciente se haya realizado un hemograma, que no ocurrirá a menos de que sea un control programado o bien que haya sido indicado por la presencia de sintomatología. En este sentido es válido recordar que las manifestaciones de la púrpura están en función del conteo plaquetario y la probabilidad de desarrollar manifestaciones hemorrágicas (petequias, equimosis, gingivorragia u otros) pueden ser variables de persona a persona. Un individuo con conteos plaquetarios menores a 30 mil podría no presentar síntomas o bien no darles importancia, lo que incidiría en retrasos o sesgos a la hora de calcular el tiempo promedio de desarrollo de recaídas.

Por último, los tratamientos más utilizados durante el primer episodio de recaída fueron prednisona, gammaglobulina y esplenectomía con adecuada respuesta en todos.

Un tercio de los pacientes que recayó volvió a presentar un segundo episodio. El tiempo promedio en remisión antes de la segunda recaída fue de 57 días. Sin embargo, cabe mencionar que en un paciente, esto ocurrió a los 146 días, lo cual desvía el promedio, ya que en los restantes 3 pacientes (75%) la recaída se presentó antes de los 40 días. El tratamiento utilizado en éste grupo fue prednisona, dexametasona, gammaglobulina,

azatioprina y esplenectomía de forma indistinta y con éxito terapéutico en el 100% de los casos.

Aunque el periodo de seguimiento oficial fue de 1 año, es de resaltar que un paciente tuvo una segunda recaída a los 438 días y otro presentó un tercer episodio a los 730 días. Ambos casos fueron tratados exitosamente con Rituximab sin volver a presentar nuevos episodios, pero no se tomaron en cuenta pues sobrepasaron el periodo de seguimiento establecido en el estudio. Esto al menos, permite explicar en parte el por qué no se detectó el uso de éste medicamento en el trabajo realizado.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El uso de esteroides como tratamiento de primera línea es lo más frecuente, lo cual coincide con las recomendaciones actuales internacionales. Hay una adecuada respuesta de manera independiente de variables como género, comorbilidades o conteo plaquetario al momento del diagnóstico.

Respecto al tratamiento de segunda y tercera línea, a pesar que las guías actuales son algo flexibles, no hay una aplicación sistemática de las opciones terapéuticas, así como una subutilización de la esplenectomía y diferencias respecto a los tratamientos recomendados por ASH, por lo cual sería recomendable el desarrollar guías de manejo local adaptadas para las características de nuestro medio. Esto último, a pesar de que hubo buena respuesta a dichos esquemas.

Como limitantes de este trabajo cabe mencionar que se trata de un estudio retrospectivo, con una muestra relativamente pequeña que no logró incluir a todos los pacientes de consulta externa ni evaluar todos los tratamientos aprobados por ASH por lo que se recomendaría un trabajo que contenga éstas características.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cines DB Liebman HA. *The Immune Thrombocytopenia Syndrome: A Disorder of Diverse Pathogenesis and Clinical Presentation*. Hematol Oncol Clin N Am. 2009;(23): 1155-1161.
2. Piccini & Nilsson. *The Osler Medical Handbook*, 2nd ed. 2006.
3. Hoffman: Hematology. *Basic Principles and Practice*, 5th ed.; Chapter 163 - The Spleen And Its Disorders.
4. Bennet CM Tarantino M. *Chronic Immune Thrombocytopenia in Children: Epidemiology and Clinical Presentation*. Hematol Oncol Clin N Am. 2009;(23):1223-1238.
5. Psaila B Bussel JB. *Immune Thrombocytopenic Purpura*. Hematol Oncol Clin N Am. 2007;(21):743-759.
6. Cines DB Blanchette VS. *Immune Thrombocytopenic Purpura*. N Engl J Med. 2002; (346):995-1008.
7. Kuter DJ Gernsheimer TB. *Thrombopoietin and Platelet Production in Chronic Immune Thrombocytopenia*. Hematol Oncol Clin N Am. 2009;(23):1193-1211.
8. Cohen YC Djulbegovic B Shamai O. *The Bleeding Risk and Natural History of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Patients With Persistent Low Platelet Counts*. Arch Intern Med. 2000;(160):1630-1638.
9. Arkfeld DG Weitz IC. *Immune Thrombocytopenia in Patients with Connective Tissue Disorders and the Antiphospholipid Antibody Syndrome*. Hematol Oncol Clin N Am. 2009;(23):1239-1249.
10. Kuwana M Okazaki Y Satoh T. *Initial laboratory findings useful for predicting the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura*. The American Journal of Medicine. 2005;(118):1026-1033.
11. McMillan R. *Antiplatelet Antibodies in Chronic Immune Thrombocytopenia and Their Role in Platelet Destruction and Defective Platelet Production*. Hematol Oncol Clin N Am. 2009;(23):1163-1175.
12. Rodeghiero F Stasi R Gernsheimer T. *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.
13. Bromberg M. *Immune Thrombocytopenic Purpura – The Changing Therapeutic Landscape*. N Engl J Med. 2006;(355):1643-1645.
14. Bussel JB. *Traditional and New Approaches to the Management of Immune Thrombocytopenia: Issues of When and Who to Treat*. Hematol Oncol Clin N Am. 2009;(23): 1329-1341.
15. Neunert C Lim W Crowther M. *The American Society of Hematology 2011 evidence-*

based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011:1-65.

FUENTES DE APOYO

No hay fuentes de apoyo que declarar.

CONFLICTO DE INTERÉS

No hay conflicto de interés que declarar.