

Púrpura trombocitopénica autoinmune. Informe de 108 casos

Dr. Roberto Covarrubias-Espinoza, Dr. Norberto Sotelo-Cruz, Dr. Jaime Gabriel Hurtado-Valenzuela

Servicio de Medicina Interna, Hospital Infantil del Estado de Sonora, Sonora, México.

Resumen

Introducción. La púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA) es un padecimiento hemorrágico de presentación cada vez más frecuente en la infancia. Se puede manifestar con sangrados a todos los niveles. Se divide en 2 grandes grupos: púrpura trombocitopénica aguda (PTA-A) y la crónica (PTC-A). Objetivos: identificar las formas de presentación, evolución clínica y modalidades terapéuticas empleadas en pacientes con PTA-A.

Material y métodos. Se realizó un estudio retrospectivo en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Infantil del Estado de Sonora, reuniendo 108 egresos con diagnóstico de PTA en los últimos 10 años. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, época del año, cuadro clínico, complicaciones, tratamiento y evolución.

Resultados. El padecimiento fue más frecuente en niños menores de 6 años de edad, no hubo diferencias significativas en cuanto al género; los síntomas más frecuentes fueron: hemorragias en los tejidos cutáneos y en mucosas; la mayoría tuvo tratamiento con prednisona (89%); una minoría recibió gammaglobulina y danazol (4.5%); se les realizó esplenectomía a 11 pacientes (14.5%), sin encontrar en este grupo mortalidad por hemorragia del sistema nervioso central; 85% remitieron y 15% evolucionaron a la cronicidad. No se realizó esplenectomía de urgencia a ningún paciente y de aquellos con PTC-A esplenectomizados la remisión ocurrió en 91%.

Solicitud de sobretiros: Dr. Roberto Covarrubias Espinoza, Servicio de Medicina Interna, Hospital Infantil del Estado de Sonora, Reforma 355 Norte, Col. Ley 57, Hermosillo, Sonora, México.

Fecha de recepción: 17-11-2003.

Fecha de aprobación: 09-01-2004.

Conclusiones. La PTA-A puede presentar remisión, aún sin tratamiento; sin embargo, se observaron mejores resultados con incremento plaquetario y de forma más rápida con el uso de esteroides, reduciéndose el tiempo de hospitalización. En esta serie no se presentaron complicaciones graves.

Palabras clave. Púrpura trombocitopénica autoinmune; trombocitopenia; tratamiento.

Introducción

La púrpura trombocitopénica idiopática, conocida también como autoinmune (PTA), es un síndrome causado por la destrucción excesiva de plaquetas recubiertas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria. Se ha demostrado que la destrucción de plaquetas se lleva a cabo en los macrófagos del sistema retículo endotelial, pero todavía no se conocen los mecanismos inmunológicos involucrados en su destrucción.^{1,3} Es un trastorno hematológico frecuente en niños; su incidencia es de cuatro a ocho casos por 100 000 por año, con un predominio de edad entre los dos y ocho años.⁴

No hay datos precisos acerca de su incidencia en el mundo; en México se reportan grupos de casos y no se conoce la prevalencia. Se han descubierto anticuerpos antiplaquetarios hasta en 80% de los pacientes con PTA,⁵ la mayoría de los anticuerpos están dirigidos contra epitopos de glucoproteínas de la membrana plaquetaria, principalmente el complejo GPIIb=IIIa, Ib=IX, Ia=IIa, IV y V.^{6,7} La clase de inmunoglobulina involucrada es IgG en 92% de los casos, la subclase IgG1, es la más frecuente (82%).^{8,9} Siendo controversial el comportamiento de los anticuerpos antiplaquetarios en la fisiología de la enfermedad, sin embargo, está claro que el título de éstos disminuye en pacientes que están en remisión y aumenta en períodos de recurrencia de la enfermedad.^{6,10} La PTA tiene dos variedades principales: la púrpura trombocitopénica aguda autoinmune (PTA-A) y la púrpura trombocitopénica crónica autoinmune (PTC-A). La PTA-A es una enfermedad autolimitada que dura desde unas semanas hasta seis meses, evolucionando como un solo brote y frecuentemente puede relacionarse con una causa externa desencadenante, siendo la

principal problemas infecciosos de origen viral y bacteriano. También las vacunas antivirales pueden ocasionar PTA-A.¹¹ La PTC-A es una enfermedad de duración indefinida, habitualmente de más de seis meses; evoluciona con dos o más brotes de púrpura y no se relacionan con causa externa desencadenante; pudiendo corresponder a uno de tres grupos de padecimientos: lupus oligosintomático, PTC hereditaria, o PTC idiopática (PTC-A); siendo el diagnóstico de esta última por exclusión.¹²

Por otro lado, es evidente la necesidad de definir subgrupos de casos de PTA-A, lo cual se ha propuesto sobre la base de parámetros de laboratorio que pueden incluir variaciones en algunas citocinas, tales como interleucinas,^{2,4-10} interferón y factor inhibitorio de migración (FIM), disfunción de macrófagos, de células T y otros indicadores de la respuesta inmunitaria.¹³

Los anticuerpos causantes de la PTA-A son específicos contra autoantígenos que se encuentran en la mayor parte de las plaquetas normales, por ello las transfusiones de plaquetas tienen una eficacia limitada, y sólo deben emplearse en caso de PTA-A de alto riesgo.¹³ Se realizó una revisión retrospectiva de diez años en el servicio de Medicina Interna del Hospital Infantil del estado de Sonora para visualizar la problemática, presentación clínica, tratamiento y su respuesta al mismo, complicaciones, asociaciones con otras enfermedades, y motivo de esplenectomía, así como su respuesta a la misma.

Material y métodos

Se revisaron expedientes clínicos correspondientes al período 1993 a 2002, considerando los casos de niños con PTA-A tratados en el servicio de

Medicina Interna del Hospital Infantil del estado de Sonora, en edades de un mes a 18 años.

Se agruparon en tres grupos de edades: de seis meses a seis años, de 7 a 12 años y mayores de 13 años de edad.

Se consideraron las siguientes variables: edad, sexo, lugar de origen, antecedentes, cuadro clínico (signos y síntomas hematológicos en los tres grupos de edad y en forma global), los pacientes que presentaron cuadros agudos y crónicos, las modalidades de tratamiento (uso de esteroides, concentrados plaquetarios, pulsos de metilprednisona, gammaglobulina humana, danazol, esplenectomía), y el porcentaje de recaídas en pacientes que recibieron diferentes tipos de tratamiento.

Así mismo se indagó acerca de entidades asociadas a los cuadros hematológicos y búsqueda de datos relacionados con colagenopatías, especialmente lupus eritematoso.

Resultados

De los expedientes revisados se encontraron 108 casos de pacientes con edades comprendidas de un mes a 18 años, con predominio del sexo masculino, 61 (56%), en relación al femenino, 47

(44%). Siendo los casos más frecuentes en niños menores de seis años (preescolares) con 76.8%; le siguió el segundo grupo de 7 a 13 años con 21.2%, y con un porcentaje menor en el tercer grupo de niños mayores de 13 años (2.7%) (Fig.1).

Respecto al lugar de origen predominó en Hermosillo con 66%, Guaymas 5.5%, Obregón 4.5% y Caborca 4.5%; con menor número en otros municipios de Sonora y estados vecinos.

Dentro de los antecedentes predominaron los cuadros infecciosos en 54%; no se encontraron datos de importancia en 23%; 19% tuvieron contacto con químicos, fumigantes, derivados del petróleo, industriales y del hogar; y en 4% hubo previamente mordedura de perro (Fig. 2).

Cuadro clínico: predominaron las hemorragias en piel en 90.8%, sangrados por mucosas en nariz en 39.4% y boca en 13.7%; el dolor abdominal estuvo presente en 8.2%, rectorragia en 4.5%, cefalea en 2.7% y hematuria en 1.8%.

Se observó que los cuadros de evolución aguda predominaron con 69.7%, y 26.6% manifestaron signos de cronicidad. A 82.5% de los pacientes con PTA se les dio tratamiento con esteroides desde su ingreso al hospital; además de usarse pulsos de metilprednisona en 11% y gammaglobulina y danazol en 4.5%. No se empleó anti-Rh. No se

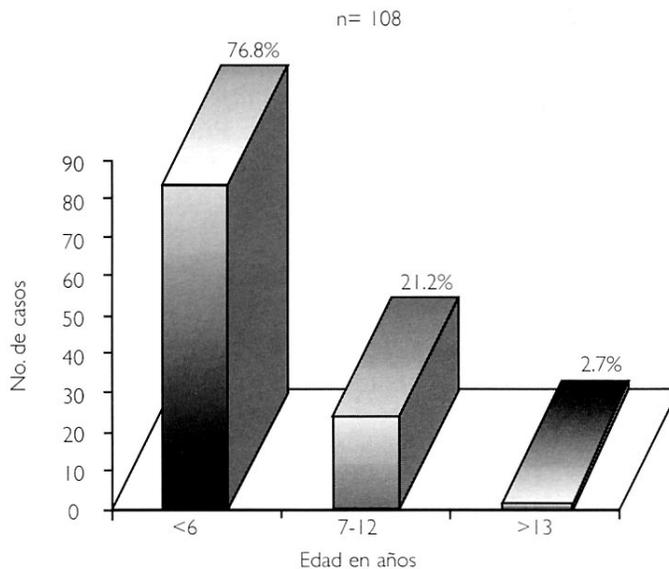


Figura 1. Distribución por edad.

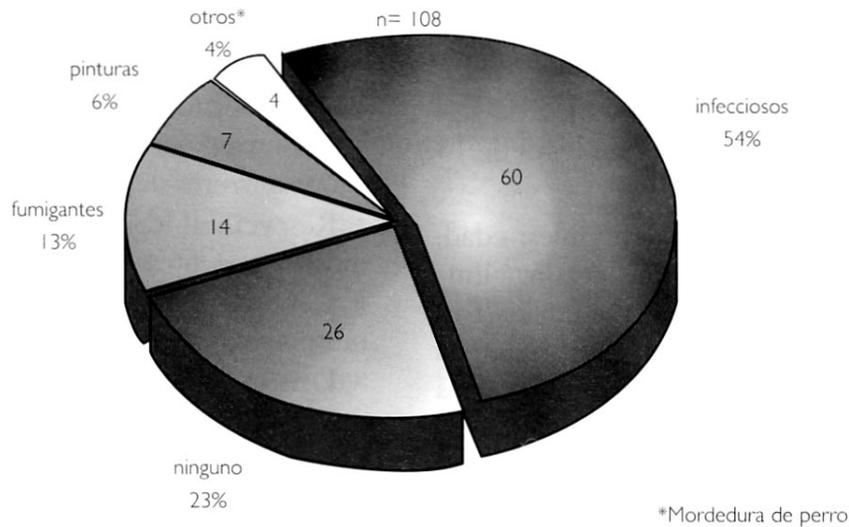


Figura 2. Antecedentes

observaron recaídas en 73 pacientes y en un tiempo de observación de dos años sólo en 66.9% (Cuadro 1). De este grupo se realizó esplenectomía a 11 pacientes (10%), y se observó que 90.9% no presentó recaídas; solamente una adolescente se mantiene con plaquetas de 80 000/mm³, sin síntomas por más de tres años. Fueron trasladados a otra institución 2.7%; no recibieron tratamiento 14.6% de los pacientes.

Ahora al describir al grupo de edad entre un mes y seis años, de 83 pacientes (76.1%), evolucionaron a la cronicidad 18 pacientes (21.6%). Sin recaídas en 58 pacientes (53.2%); 22 presentaron recaídas (26.5%). Seis pacientes llegaron a esplenectomía, correspondiendo a 7.2%, de las cuales en un período de observación de tres a cuatro años ninguno presentó recaídas (Cuadro 2).

Cuadro 1. Tratamiento y evolución en niños con púrpura trombocitopénica idiopática n= 108

Púrpura trombocitopénica aguda autoinmune (PTA-A)			Púrpura trombocitopénica crónica autoinmune (PTC-A)		
	Núm.	%		Núm.	%
Pacientes	80	69.7	Pacientes	28	25.9
Esteroides*	68	62.9	Esteroides*	28	25.9
Sin tratamiento	12	11.0	Danazol	5	4.5
Sin recaídas	73	66.9	Gammaglobulina	5	4.5
Con recaídas	7	6.4	Esplenectomía	11	10.0
Traslado a otra institución	3	2.7			

* Hidrocortisona, prednisona, metilprednisona

**Cuadro 2. Tratamiento y evolución en niños menores de 6 años de edad con PTA-A y PTC-A
n= 83**

Púrpura trombocitopénica aguda autoinmune (PTA-A)			Púrpura trombocitopénica crónica autoinmune (PTC-A)		
	Núm.	%		Núm.	%
Pacientes	65	78.3	Pacientes	18	21.6
Esteroides*	64	77.1	Esteroides*	18	21.6
Sin tratamiento	12	14.4	Danazol	1	1.2
Sin recaídas	58	53.2	Gammaglobulina	3	3.6
Con recaídas	7	8.4	Esplenectomía	6	7.2
Traslado a otra institución	1	1.2	Con recaídas	12	14.4

* Hidrocortisona, prednisona, metilprednisona

Del grupo con edades entre 7 y 12 años, 23 (21.1%) tuvieron PTA, y 10 pacientes (43.4%) PTC; 19 (82.5%) recibieron tratamiento con esteroides; cuatro (17.3%) no recibieron tratamiento; no hubo recaída en 14 (61%); observándose en nueve (39.1%) recaída; dos casos recibieron pulsos de metilprednisona y tres danazol; se realizó

esplenectomía a cinco pacientes (21.7%), en este grupo se encontraba una paciente con plaquetopenia moderada sin manifestaciones de sangrado y a la cual se le manejó conservadoramente sin tratamiento (Cuadro 3).

De los mayores de 13 años, dos pacientes, uno con PTA-A recibió tratamiento con prednisona

**Cuadro 3. Tratamiento y evolución en niños de 7 a 12 años de edad
Con PTA-A y PTC-A
n= 23**

Púrpura trombocitopénica aguda autoinmune (PTA-A)			Púrpura trombocitopénica crónica autoinmune (PTC-A)		
	Núm.	%		Núm.	%
Pacientes	13	56.5	Pacientes	10	43.4
Esteroides*	19	82.5	Esteroides*	10	43.4
Sin recaídas	13	56.5	Danazol	3	13.0
Traslado a otra institución	2	8.6	Con recaídas	9	39.1
			Esplenectomía	5	21.7

* Hidrocortisona, prednisona, metilprednisona

Cuadro 4. Tratamiento y evolución en niños mayores de 13 años de edad con PTA-A y PTC-A

Púrpura trombocitopénica aguda autoinmune (PTA-A)			Púrpura trombocitopénica crónica autoinmune (PTC-A)		
	Núm.	%		Núm.	%
Pacientes	1	50	Pacientes	1	50
Esteroides*	1	50	Esteroides*	1	50
Sin recaídas	1	50	Donazol	1	50
			Con recaídas	1	50

* Hidrocortisona, prednisona, metilprednisona
Fuente: Archivo Clínico, HIES

sin presentar recaídas y, otro con PTC-A recibió metilprednisolona y danazol, este último fármaco por presentar recaídas (Cuadro 4).

Del total de pacientes de la serie que fueron sometidos a tratamiento de esplenectomía, en diez no se registraron recaídas.

Las entidades asociadas encontradas fueron: dos casos de anemia hemolítica autoinmune, y anemia moderada en 54.1% de los pacientes. En este reporte de 108 casos la mortalidad fue de cero, y no se realizó esplenectomía de urgencias a ningún paciente.

Discusión

La PTA o enfermedad de Werlhof, es una entidad que se caracteriza por un descenso de la cifra plaquetaria. Las manifestaciones hemorrágicas son debidas a trombocitopenia; las gingivorragias, que pueden ser espontáneas en el curso de esta enfermedad, están relacionadas además con la inflamación que produce el acúmulo de placa dentobacteriana.¹⁴

Actualmente se sabe que están involucrados mecanismos autoinmunes en esta entidad, pero poco se conoce aún de los aspectos que le dan origen.^{1-3,15-19} Se ha encontrado asociación con

agentes virales y bacterianos sin demostrarse a plenitud su participación, exceptuando aquellos casos en que existen infecciones que definitivamente inducen a trombocitopenia (rubéola, varicela, sarampión), que en todo caso no serían considerados dentro de las idiopáticas; la ocurrencia de cuatro casos con inicio posterior a lesión por mordedura de perro, como aconteció en este grupo, no puede ser atribuible directamente a ello, sólo se consideraría el estrés condicionado por el accidente y la latencia de un trastorno inmune previo responsable de la trombocitopenia.

El diagnóstico de la PTA puede confirmarse por un cuadro clínico hemorrágico moderado o severo de piel y mucosas, agudo en su presentación, con ausencia de otros datos físicos sugestivos de otras enfermedades (adenopatías, viceromegalias, artralgias, fiebre, manifestaciones sistémicas, antecedentes familiares y otros), en un paciente de edad pediátrica que previamente estaba asintomático. Con el estudio de sangre periférica en donde lo único destacable será trombocitopenia moderada o severa, seca o húmeda, siempre por debajo de 150 000/mm³, con normalidad del resto de las series, corroboraría el diagnóstico.²⁰⁻²⁴ En este grupo de pacientes el diagnóstico se realizó por clínica, observándose manifestaciones hemorrágicas

en distintos niveles, como púrpura seca o húmeda, auxiliándose de la determinación de plaquetas así como frotis de sangre periférica. Tanto la Asociación de Hematología como otros autores, entre éstos Corrigan,²⁵ Imbach y Khune,²⁶ proponen el no hacer el aspirado de médula ósea a toda presunta PTA, siempre y cuando las características clínicas, la seguridad del estudio de sangre periférica y la respuesta al tratamiento lo aconsejen. En esta serie, en 40 pacientes no se realizó aspirado de médula, ya que no se encontraron manifestaciones clínicas que la justificasen plenamente, además de que no hubo alteraciones en sangre periférica.

El tratamiento de los niños con PTA sigue siendo un tema controvertido. Casi todos los autores aceptan que la mayoría de los niños con PTA mejoran con rapidez, alcanzando cifras de plaquetas hemostáticamente adecuadas en pocas semanas o meses, aún sin tratamiento. Con base a lo anterior, muchos recomiendan tratar sólo a aquellos niños que tienen manifestaciones hemorrágicas que sobrepasan la presencia de petequias y equimosis, tales como epistaxis, melenas y hematuria, entre otras. Se justifica el uso de medicamentos que intervienen en la respuesta inmunitaria, ya que es factible bloquear el sistema retículo endotelial para evitar la remoción de plaquetas circulantes cubiertas por anticuerpos, disminuyendo así la tendencia hemorrágica y mejorando la integridad vascular.^{17,20,21} La mejoría ocurre en 80% de los casos después de tres a cuatro semanas de tratamiento. Lo observado en este trabajo no difiere mucho de la literatura.^{16,20,23}

El resto de los niños únicamente requerirán restricción de la actividad física, evitar medicamentos con actividad antiplaquetaria como aspirina, antihistamínicos, glicerilguayacol, diazepam y la no-administración de vacunas de virus vivos ni inyecciones por vía intramuscular. El colágeno microfibrilar o la trombina tópica aplicada con presión pueden ser utilizados eficazmente como medidas locales adicionales.¹⁵

En esta serie el tratamiento a los niños con PTA-A o PTC-A se inició en la fase aguda del

cuadro (primera semana) y con púrpura húmeda (manifestaciones de sangrado), usando de primera intención hidrocortisona a razón de 10 mg/kg/dosis por tres días y posteriormente si las condiciones clínicas así lo permitían cambiaba a prednisona vía oral a razón de 2 mg/kg/día al inicio en tomas de cada ocho horas y posteriormente cada 12 y 24 horas para reducirlo en un término de tres semanas. Donde se apreció mejor respuesta fue en los niños que recibían esteroides, y una respuesta más lenta en los que no recibían medicamento, esto llegó a condicionar desesperación en los padres por la persistencia de las manifestaciones hemorrágicas y además por razones sociales, trabajo, escuela, etc. Sotelo²¹ reportó 74 pacientes que recibieron prednisona durante tres a cuatro semanas; a 13 niños sólo se les aplicó transfusión de plasma fresco o concentrados plaquetarios; 12 fueron tratados con medidas generales y reposo. Con evolución a la mejoría en 90 niños (82.6%); 18 fueron catalogados como pacientes crónicos; en siete de éstos se practicó esplenectomía; un paciente murió por hemorragia intracraneana. Respecto al uso de gammaglobulina, ésta se administró a dosis de 400 mg/kg/día por cinco días en pocos casos (ocho), ya que la mayoría de los pacientes son de escasos recursos económicos; siendo la indicación específica en caso de complicaciones que ameriten una intervención quirúrgica de urgencias, ejemplo, apendicitis (la respuesta es adecuada en 72 horas y con una duración de dos semanas), o en las PTC-A con poca respuesta a los esteroides, además es un recurso para llevar al niño a una edad óptima para esplenectomía. Un recurso más que se empleó por razones económicas fue la administración de pulsos de metilprednisona a dosis de 30 mg/kg/día diluido en 50 mL de solución fisiológico a pasar en 30 min cada 24 horas por tres días. Usándola en PTC-A sin respuesta adecuada a esteroides vía oral, observando elevación plaquetaria sostenida hasta por ocho meses, dando la oportunidad de conducir al paciente a una edad adecuada para esplenectomía. Por otro lado, se apoyó con la transfusión de concentrados plaquetarios en

toda PTA-A y PTC-A húmeda con menos de 50 000 plaquetas/mm³, mientras cedía el sangrado, empleándolos a una unidad por cada 5 kg de peso cada 8 a 12 horas. No se utilizó anti-Rh en ningún paciente.

Ningún paciente presentó signos sugestivos de hemorragia intracraneana; no hubo mortalidad.

Se puede concluir en este reporte que el diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática debe ser clínico fundamentalmente, debiéndose realizar estudios mínimos, no invasivos en la gran mayoría de ellos. La biometría hemática completa, plaquetas y FSP a veces son suficiente; se hará toma de médula ósea si presenta los riesgos referidos como: fiebre, artralgia, adenopatía, visceromegalia, pancitopenia, o alteraciones en el frotis de sangre periférica, o en aquellos pacientes con alteraciones

cromosómicas que representen alta frecuencia de asociación con otros trastornos hematológicos u oncológicos; ofrecer tratamiento a todo paciente con PTA-A o PTC-A que se encuentre en fase aguda, húmeda y con menos de 50 000 plaquetas/mm³, dicho tratamiento debe de darse por tres semanas, con reducción gradual hasta suspenderlo.

La gammaglobulina es un excelente recurso terapéutico que se debe de emplear si se cuenta con ella, sola o asociada a esteroides; deberá considerarse cuadro clínico y costo beneficio.

No realizar esplenectomía a menores de seis años de edad y de estar indicado deberá, previamente, vacunarse a los niños con dos semanas de anticipación al evento quirúrgico utilizando vacuna antineumónica, para *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*.

AUTOIMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA. REPORT OF 108 CASES

Introduction. Autoimmune thrombocytopenic purpura (ATP) is a hemorrhagic disease with a more frequent presentation in infancy. Could appear with an all level of bleeding and sometimes involves the central nervous system (CNS). It is divided in 2 groups: the acute thrombocytopenic purpura (A-ATP) and the chronic form (C-ATP). **Objectives.** To identify the presentation, evaluation and therapeutic modalities applied to patients with A-ATP.

Material and methods. We realized a retrospective study in the Internal Medicine. Unit at the Children's Hospital in the State of Sonora, detecting 108 patients with the diagnosis of ATP in the last 10 years. The variables studied were: age gender, clinical features, complications, treatment and evolution.

Results. We observed that the disease was more frequent in children under 6 years of age; there were no significant differences regarding gender, and the most common symptoms were bleeding of mucocutaneous tissues: 89% of the patients received treatment with prednisone; gammaglobulin and danazol in 4.5% and splenectomy 11 cases (14.5%); no evidence of mortality due to CNS hemorrhage; 85% presented remission and 15% went to chronicity. Urgent splenectomy was not required in our group, but these who underwent this type of surgery were cured in 91%.

Conclusions. Being ATP an autoimmune disease the majority of patients may go under remission even without treatment; however, we have observed better results in the use of steroids, shortening their hospital stay; in this series we did not had any of the most severe complications of ATP.

Key words. Autoimmune thrombocytopenic purpura; in children; clinical features; treatment.

Referencias

1. Domínguez-García V, Rodríguez-Moyado H. Mecanismos celulares y bioquímicos involucrados en la fisiopatogenia de la púrpura trombocitopénica autoinmune. *Gac Med Mex*. 2002; 138: 461-72.
2. Wendell FR. Treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Clin Hematol*. 1983; 12: 267-84.
3. Chadburn J. The spleen: anatomy and anatomical function. *Semin Hematol*. 2000; 37 Supl 1: 13-21.
4. Vergar DB, Suárez ZI. Púrpura trombocitopénica en la edad pediátrica. *Rev Mex Puer Pediatr*. 2001; 9: 56-66.
5. Harrington WJ, Munnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med*. 1951; 38: 45-9.
6. Sandier SG. The spleen and splenectomy in immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*. 2000; 37 Supl 1: 10-2.
7. Berchtold P, Millán R, Tani P, Sommerville NS, Blanchette KS. Auto antibodies against platelet membrane glycoproteins in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1989; 74: 1600-2.
8. Shulman NR, Jordan JU Jr. Platelet immunology. En: Colman RW, editor: Hemostasis and thrombosis. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Co.; 1987. p. 493-509.
9. Mollison PL, Engelfried R, Contreras M. Immunology of leucocytes. Platelets and plasma components. En: Blood transfusion in clinical medicine. 9a ed. New York: Blackwell Scientific Publications; 1993. p. 617-32.
10. Berchtold P, Wenger M. Auto antibodies against platelet glycoproteins in autoimmune thrombocytopenic purpura: their clinical significance and response to treatment. *Blood*. 1993; 81: 1246-50.
11. Beeler J, Varicchio F, Wise R. Thrombocytopenic after immunization with measles vaccines: review of the vaccine adverse events reporting system (1990-1994). *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15: 88.
12. Bello A. Tratamiento actual de la púrpura trombocitopénica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2002; 59: 744-51.
13. Freedman S, Garvey MB, Elinder G, Blanchette VS. Directions for research in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr*. 1998; 424 Supl: 82-4.
14. Cohen G, Glick M. Enfermedades hematológicas. Trastornos hemostáticos, correlaciones dentales, trastornos plaquetarios y vasculares. En: Rose L, Kaye D, editores. Medicina interna en odontología. Barcelona: Salvat Editores; 1992. p. 431-59.
15. Green J. Application of instant hemostat in the control of gingival hemorrhage in the patient with thrombocytopenic. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991; 71: 27-30.
16. Kelton JG. Advances in the diagnosis and management of ITP. *Hosp Pract*. 1985; 20: 95-9.
17. Imbach P, Tani P, Bertchold W, Blanchette V. Different forms of chronic childhood thrombocytopenic purpura defined by antiplatelet auto antibodies. *J Pediatr*. 1991; 118: 536-9.
18. Readron JD, Jakson MA. Idiopathic thrombocytopenic purpura and Kawasaki disease: a common viral etiology. *Pediatr Infect Dis J*. 1988; 7: 367.
19. Tiedeman LGR. Idiopathic thrombocytopenic purpura: predictor of chronic disease. *Arch Dis Child*. 1990; 65: 502-6.
20. Shirer SL. Disorders of hemostasis and coagulation. *Sci Am Med*. 1988; 1: 1-33.
21. Dorantes MS, Restrepo A, Hendler HN. Púrpuras trombocitopénicas. En: Dorantes MS, Pizzuto J, editores. Hemorragia y trombosis. México: IMSS; 1981. p. 93-117.
22. Sotelo CN. Púrpura trombocitopénica idiopática. *Rev Mex Pediatr*. 1992; 59: 170-4.
23. Niwes RM, Jiménez FE, Carrillo H, Navarrete D, Quezada C. Púrpura trombocitopénica idiopática en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1983; 40: 711-7.
24. Madero J, Molina J. Púrpura trombocitopénica idiopática. Controversias. *BSCP Can Pediatr*. 2001; 25: 2.
25. Kiefel V, Santoro S, Weisheit M, Mueller-Eckhardt C. Monoclonal antibody- specific immobilization of platelet antigens (maipa): a new pool for identification of platelet-reactive antibodies. *Blood*. 1987; 70: 1722-6.
26. Corrigan JJ. Treatment dilemma in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1997; 350: 602-3.
27. Imbach P, Khune T. Immune thrombocytopenic purpura ITP. *Vox Sang*. 1998; 74 Supl 2: 309-14.