

Púrpura trombocitopénica autoinmune crónica en adultos

Análisis de 80 pacientes observados durante una década

Javier Arturo Montaña, Francisco Cuéllar, Luz Marina Maya, Magda Lucía Gil, Leonor Alvarez, María Cecilia Mondragón

En el período 1982-1990 se estudiaron y trataron 80 pacientes adultos con púrpura trombocitopénica autoinmune crónica (PTAC) en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín.

Desde el punto de vista clínico, la púrpura fue la manifestación más frecuente y las hemorragias en órganos vitales raras. El laboratorio mostró trombocitopenia promedio de 13.513 por mm³ y cuando se detectó anemia, ésta fue ferropriva y secundaria a sangrado crónico.

Los 80 pacientes recibieron glucocorticoides como tratamiento inicial, obteniéndose remisión continua en 21 (26.3%) de los casos; los 40 (50%) dependientes de glucocorticoides fueron esplenectomizados y 31 (94%) entraron en remisión continua contra sólo 2/15 (13%) que no respondieron a los glucocorticoides ($p < 0.001$).

La edad (menores de 40 años), ($p < 0.001$), la calidad de respuesta a los esteroides ($p < 0.001$) y la trombocitosis postesplenectomía ($p < 0.005$) se asociaron con una respuesta permanente.

Se concluye que la PTAC del adulto con el tratamiento usual de glucocorticoides y esplenectomía puede llevar a remisión continua a 78.3% de los pacientes.

Dr. Javier Arturo Montaña López: Residente de tercer año de Medicina Interna; Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi: Jefe Sección de Hematología; Lic. Luz Marina Maya Mejía: Profesora Hematología; Lic. Leonor Alvarez Peláez: Profesora Hematología; Lic. Magda Lucía Gil Murillo: Profesora Hematología; Lic. María Cecilia Mondragón Arismendi: Bacterióloga, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. Cuéllar.

INTRODUCCION

La púrpura trombocitopénica autoinmune crónica (PTAC) se caracteriza por sangrado mucocutáneo de instalación insidiosa que casi nunca desaparece espontáneamente (1-3). La enfermedad se define por un recuento plaquetario menor de 100.000/mm³ y una médula ósea normal o con hiperplasia megacariocítica, en ausencia de otros trastornos sistémicos, infecciosos, neoplásicos o drogas. La mayoría de estos pacientes responde al tratamiento con esteroides y/o esplenectomía y tiene una baja mortalidad (4-8).

La PTAC, a pesar de ser una entidad relativamente frecuente en los niveles de atención terciaria, ha sido objeto de poco estudio en la literatura colombiana (9-11).

El presente trabajo analiza prospectivamente los aspectos clínicos y la respuesta al tratamiento de 80 pacientes mayores de 12 años, con diagnóstico de PTAC (enfermedad de más de seis meses de evolución), en el período 1982 a 1990 en la Sección de Hematología del Hospital San Vicente de Paúl (HUSVP).

MATERIAL Y METODOS

Entre julio de 1982 y diciembre de 1990, se diagnosticaron 80 pacientes con PTAC en la sección de Hematología Adultos del HUSVP. Todos llenaron los criterios utilizados por Kelton y Gibbons para el diagnóstico de PTAC (12): 1. Al examen físico, excepto por los signos de trombocitopenia, la exploración física fue normal sin linfadenopatía ni esplenomegalia. 2. Desde el

punto de vista laboratorio, sólo se aceptó trombocitopenia o trombocitopenia más anemia ferropriva; pruebas negativas para mononucleosis infecciosa y lupus eritematoso sistémico (LES).

3. La médula ósea con megacariocitos normales o aumentados. 4. Normalización del recuento plaquetario con administración de glucocorticoides o después de la esplenectomía. Los criterios anteriores fueron complementados con biometría hemática, pruebas completas de coagulación para la detección de inhibidores de la coagulación, prueba de Coombs, tinción para hierro en médula ósea con azul de Prusia, electroforesis de proteínas, pruebas de hemólisis y recuento de plaquetas seriado durante la administración de glucocorticoides (días 0, 5, 10, 15, 30), antes y después de la esplenectomía. Los criterios anteriores están definidos de acuerdo con el Programa Protocolizado de Hematología Colciencias No. 1115-05-070-86 y metodologías previamente publicadas (13-16).

El tratamiento de los 80 pacientes seleccionados con PTAC fue dividido en dos fases diseñadas prospectivamente y que en resumen son: 1. Los glucocorticoides se administraron en dosis fijas a todos los pacientes según el siguiente esquema: 100 mg de prednisona, o su equivalente, diarios los días primero al quinto; 75 mg/diarios, del sexto al décimo días; 50 mg/diario, del undécimo al décimoquinto días; a partir de este día se hizo una reducción de 10 mg cada tres días hasta la suspensión que se alcanzó el día 30. La evaluación de la respuesta al tratamiento se hizo así: remisión completa, si el paciente tenía cifras normales de plaquetas y no recaía durante el tiempo de observación; dependiente de glucocorticoides, si se necesitaba prednisona para mantener cifras de plaquetas por encima de 50.000/mm³; resistente a glucocorticoides, si las cifras plaquetarias no se alteraban durante la administración de la carga descendente de glucocorticoides. 2. Los pacientes dependientes y refractarios a glucocorticoides fueron esplenectomizados en los dos meses siguientes, previa vacunación antipneumococo y la respuesta fue evaluada en términos de si se alcanzaba una cifra normal de plaquetas permanen-

temente (remisión completa) o en caso contrario, se clasificaba como PTAC refractaria (PTACr).

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó la prueba de diferencia de proporciones y el chi-cuadrado.

RESULTADOS

Características de los pacientes. En el transcurso de ocho años y medio, se diagnosticaron 80 pacientes con PTAC. 66 pacientes fueron mujeres (82.5%) y 14 hombres (17.5%), con una relación mujer: hombre de 4.7:1. La edad promedio del grupo fue 29 años (rango: 12 a 83 años). Ochenta por ciento de los casos estaba comprendido entre 12 y 44 años y 15 pacientes (20%) tenían más de 44 años (Figura 1).

Manifestaciones clínicas. La púrpura o el sangrado anormal a diferentes niveles fueron las características clínicas principales en todos los pacientes (Figura 2). Solamente hubo un caso en el

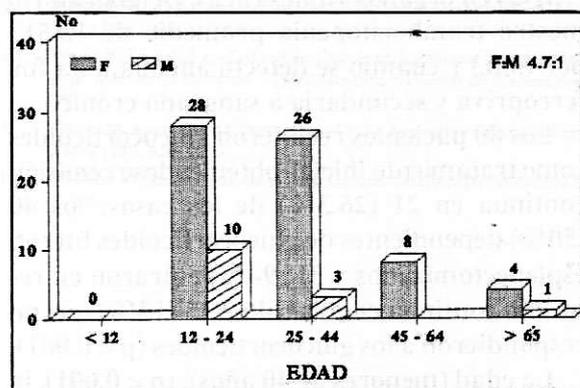


Figura 1. PTAC por edad y sexo. (n=80)

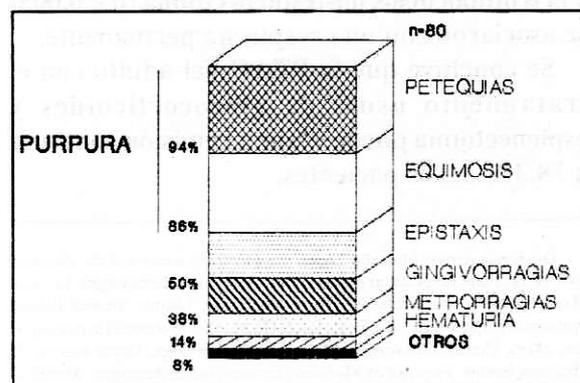


Figura 2. Clínica de la trombocitopenia.

cual la púrpura se diagnosticó incidentalmente por un examen de laboratorio que reveló 86.000 plaquetas por mm³. Se encontraron episodios hemorrágicos potencialmente fatales en siete pacientes (9%): hemorragia del tracto digestivo en cinco y retiniana en dos, uno de ellos con hemorragia en el sistema nervioso central. En un paciente se detectó una adenopatía cervical derecha, cuya biopsia fue informada como ganglio linfático normal, en otro paciente se detectó esplenomegalia, cuya biopsia excisional fue informada compatible con PTAC.

Parámetros hematológicos. Veintisiete pacientes (34%) tuvieron anemia normocítica hipocrómica, con una hemoglobina promedio de 9.24 gr/dl (rango de 5.3 a 11.9), hierro medular promedio de 3%. En diez pacientes (12.5%) se detectó prueba de Coombs positiva sin evidencia de hemólisis: ningún paciente presentó reticulocitosis, la bilirrubina indirecta promedio fue de 0.31 mg/dL y el valor promedio de la deshidrogenasa láctica, 193 U/L.

El recuento plaquetario promedio en el momento del diagnóstico fue de 13.513/mm³ con un rango de 0 a 86.000; sólo un paciente se presentó con plaquetas mayores de 50.000 mm³. El aspirado de médula ósea fue normal en 12 pacientes (15%) y en 68 pacientes (85%) se encontró hiperplasia megacariocítica; cinco de éstos tenían hiperplasia de las tres series. En 14 pacientes (17.5%) se encontró linfopenia, pero en ninguno de ellos apareció colagenopatía o neoplasia en los 45 meses de observación promedio (rango: 5 a 104 meses).

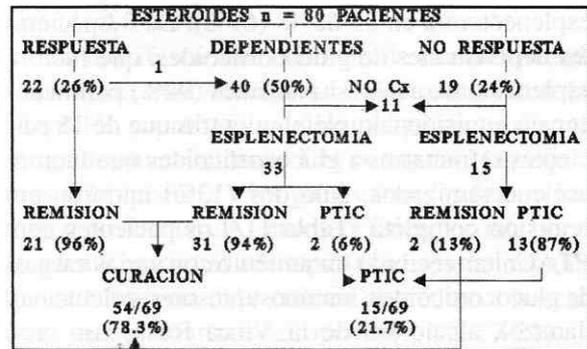


Figura 3. Flujograma de tratamiento. (n=80)

Respuesta al tratamiento. En la Figura 3 se muestra el flujograma de los resultados del tratamiento con glucocorticoides y esplenectomía de los 80 pacientes, con un promedio de seguimiento de 48 meses (rango: 3 a 105 meses). Es importante hacer notar que 11 pacientes no fueron esplenectomizados a pesar que había indicación de acuerdo con el protocolo. De éstos, siete eran dependientes y cuatro refractarios a los glucocorticoides. Del primer grupo, cuatro esperaban la cirugía al momento del informe, dos abandonaron la consulta y una paciente anciana no se intervino por alto riesgo quirúrgico. De los cuatro pacientes refractarios a glucocorticoides, había tres ancianos en la octava y novena década de la vida, con alto riesgo quirúrgico y un paciente que abandonó la consulta. Con el tratamiento de glucocorticoides y esplenectomía, de 69 pacientes entraron en remisión estable 54 (78.3%) y 15 (21.7%) están clasificados como PTACr. La remisión definitiva con glucocorticoides se obtuvo en 21 pacientes (26%) y con la

Tabla 1. Estado inicial y evolución de 80 pacientes con PTAC.

Grupo	R/. P.DN		Depend.		No Respt.		Total	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Inicial	22	27.5	39	48.7	19	23.8	80	100
Cx	0	0	33	82.5	15	78.9	48	60
Otros	1	-	7	17.5	4	21.1	11	13.7
Remis	21	95.5	31	93.9	2	13.3	54	67.5
PTACr	0	0	2	6.1*	13	86.7	15	18.8

* = p < 0.001.
Los pacientes dependientes de esteroides responden mejor a la esplenectomía.

esplenectomía en 33 de 48 (69%). De 33 pacientes dependientes de glucocorticoides, que fueron esplenectomizados, 31 pacientes (94%) permanecen en remisión completa; mientras que de 15 pacientes refractarios a glucocorticoides que fueron esplenectomizados, sólo dos (13%) entraron en remisión completa (Tabla 1). Los pacientes con PTACr han recibido tratamiento con varias cargas de glucocorticoides, inmunosupresores, colchicina, danazol, alcaloides de la Vinca Rosa, con respuestas variables durante su administración.

La respuesta al tratamiento fue diferente en los pacientes según la edad (Tabla 2). La respuesta a glucocorticoides en los pacientes menores de 40 años fue más alta, que en los mayores de 40 años, 35 y 13%, respectivamente; la respuesta a la esplenectomía fue también diferente en ambos grupos de edad, 52 y 33%, respectivamente; 8 de 15 pacientes mayores de cuarenta años (53%) están en el grupo de PTACr, mientras sólo 7 de 54 menores de 40 años (13%) pertenecen a este grupo. La remisión completa se obtuvo en 47 de 54 pacientes (87%) menores de 40 años $\{(X2) p < 0.001\}$; y el riesgo relativo de entrar en PTACr fue de 1.86 para los mayores de 40 años.

Cinética plaquetaria durante el tratamiento. En la Figura 4 se observa un aumento, en el número promedio de plaquetas de los 80 pacientes en los cinco primeros días del tratamiento con glucocorticoides, por un factor de cuatro, las plaquetas pasaron de 13.513 a 55.400 por mm^3 en promedio; al décimo día aumentaron por un factor de siete, lo cual se mantuvo estable hasta el día 15; al día 30, el aumento fue por un factor de ocho. Los recuentos plaquetarios los días 10, 15 y 30 fueron 94.025, 97.837 y 112.288 por mm^3 , respectivamente.

Tabla 2. Respuesta al tratamiento según la edad.

Edad	Remisión	PTACr	Total
<40 A	47*	7	54
>40 A	7	8	15
TOTAL	54	15	69

* (X2) $p < 0.001$ y RR = 1.86

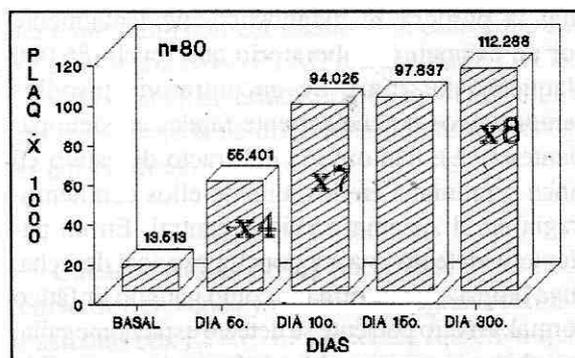


Figura 4. Respuesta al tratamiento.

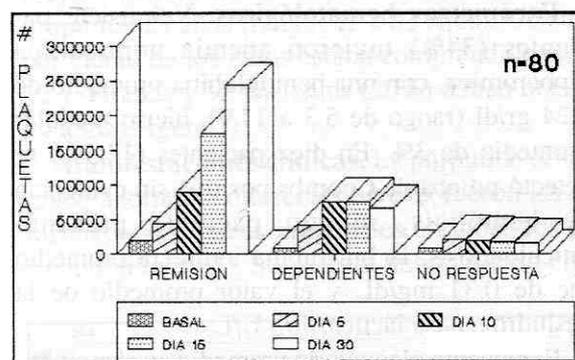


Figura 5. Tipo de respuesta a la PDN según evolución.

En la Figura 5 se observa la cinética plaquetaria de los tres grupos de pacientes señalados según respuesta a los esteroides. Los que se curaron presentaron un ascenso progresivo de las plaquetas con el tratamiento y, una vez que terminaron la carga, las plaquetas permanecieron dentro de límites normales; los pacientes dependientes de glucocorticoides se comportaron de una manera similar a los anteriores durante los diez primeros días de tratamiento y luego, cuando la dosis de glucocorticoides disminuyó por debajo de 50 mg/día, el número de plaquetas cayó con una tendencia a los valores iniciales a no ser que se aumentara de nuevo la dosis. Los pacientes refractarios no modificaron el número plaquetario de manera significativa, manteniéndose el recuento de plaquetas por debajo de 20.000 por mm^3 . Con respecto a la esplenectomía, los pacientes que se curaron tuvieron un recuento plaquetario medio inmediato postcirugía de 423.375 por mm^3 , comparado con 112.317 por mm^3 en aquéllos que no respondieron

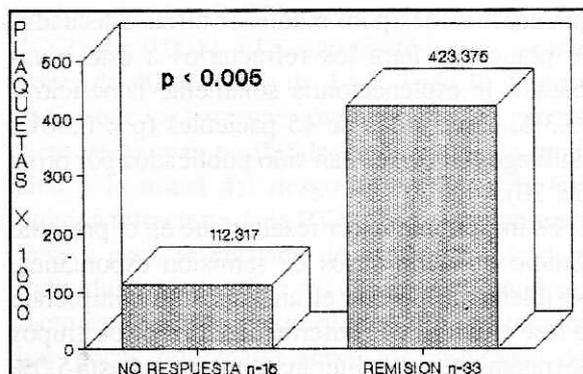


Figura 6. Promedio de plaquetas postesplenectomía.

a la esplenectomía (Figura 6).

Complicaciones del tratamiento. Relacionadas a la administración de glucocorticoides, sólo hubo dos complicaciones, ambas en pacientes con PTACr: una con síndrome de Cushing por glucocorticoides y la otra una listeriosis en mujer embarazada. Con respecto a la esplenectomía es importante hacer notar que no hubo accidentes fatales durante el acto operatorio, sin importar el número prequirúrgico de plaquetas. En el período postoperatorio se detectaron dos infecciones de la herida quirúrgica y una paciente, que pasó al grupo de PTACr, presentó un hematoma en el lecho esplénico en el mes siguiente a la cirugía. De los 48 pacientes esplenectomizados, 44 (92%) recibieron la vacuna antipneumococo. En el período de seguimiento de los pacientes esplenectomizados, en promedio 46 meses (rango de 5 a 100) no se han presentado infecciones por bacterias encapsuladas.

Mortalidad. Una paciente (1.3%) dependiente de glucocorticoides que no aceptó la esplenectomía y abandonó la consulta, falleció por sangrado agudo.

DISCUSION

Los resultados del presente estudio confirman que si bien la PTAC es una enfermedad que afecta a adultos de todas las edades, su presentación en nuestro medio tiene predilección por las comprendidas entre 12 y 44 años, con una preponderancia del sexo femenino en proporción de 4.7:1, como se ha informado ampliamente en la literatura (4, 8, 17, 18).

tura (4, 8, 17, 18).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son casi exclusivamente las relacionadas con la alteración cuantitativa de las plaquetas, o sea, el sangrado mucocutáneo. Las petequias, las equimosis, la epistaxis y las gingivorragias fueron las más prominentes. Al examen físico, es tan poco frecuente encontrar adenopatías o esplenomegalia que su presencia debe inducir al médico a buscar otras causas de trombocitopenia (7, 12, 19-21).

Con respecto a los hallazgos en sangre periférica, los pacientes con PTAC se presentaron con trombocitopenia aislada, con un recuento de plaquetas promedio de 13.513 por mm³. La presencia de otras alteraciones en el hemograma obligó a realizar estudios adicionales para descartar la presencia de otras entidades que cursan con trombocitopenia periférica (12). Sin embargo, la trombocitopenia severa puede facilitar el sangrado gastrointestinal o menstrual en grado tal que permita el desarrollo de anemia por deficiencia de hierro (12); como se demostró en los 27 pacientes (34%) que tuvieron anemia al inicio de la enfermedad.

El estudio del aspirado de médula ósea reveló hiperplasia megacariocítica en el 85% de los casos y fue normal en el 15% restante, lo que está de acuerdo con lo informado clásicamente en esta entidad (22).

En el presente estudio, se incluyeron sólo pacientes con PTAC primaria; sin embargo, 14 casos (17.5%) presentaron linfopenia inicial por lo cual debió descartarse colagenopatía o linfoma y en 45 meses promedio de seguimiento (rango: 5 a 104 meses) en este subgrupo no se ha detectado la aparición de otras causas de trombocitopenia secundaria (23).

Cincuenta y cuatro de 80 pacientes (67.5%) se curaron definitivamente con los glucocorticoides y la esplenectomía, cifra semejante a la informada en la mayoría de los estudios relacionados con el tratamiento de la PTAC. Al analizar los resultados de cada tratamiento por separado, se encuentra que uno de cuatro de los pacientes se puede curar con los glucocorticoides únicamente. Esta cifra es muy similar a la obtenida al analizar 16 referen-

cias (Tabla 3) de la literatura nacional e internacional, en las que de un total de 944 casos de PTAC que fueron tratados de esta forma, respondieron con curación definitiva 155 (16.2%). Por otra parte, 21 de los 22 pacientes (95.5%) que inicialmente respondieron a la carga de esteroides se curaron definitivamente y el restante necesitó esplenectomía para la remisión definitiva.

Con respecto a la esplenectomía, se encontró que esta fue curativa en 33 de 48 pacientes (69%), cifra que es muy similar a la informada por otros grupos, como se detalla en la Tabla 3, en la que se observa que de un total de 1.221 pacientes esplenectomizados por PTCA, 844 se curaron definitivamente (69.3%) con esta modalidad terapéutica. La mejor respuesta se obtiene en aquellos pacientes (31 de 33 o sea 93.9%) que necesitan de los

glucocorticoides para mantener cifras adecuadas de plaquetas. Para los refractarios a este tratamiento, la esplenectomía solamente benefició a 13.3%, o sea a dos de 15 pacientes ($p < 0.001$). Hallazgos similares han sido publicados por otros (28-30).

Es importante hacer resaltar que en el presente estudio no hubo casos de remisión espontánea, posiblemente porque el análisis sólo comprende la fase crónica de la enfermedad. Los otros grupos de tratamiento en la literatura informan hasta 5.0% de remisión espontánea en las fases aguda o subaguda de la PTAC.

Los resultados del tratamiento fueron mejores en los pacientes menores de 40 años (Tabla 2). De 54 pacientes que entraron en remisión de la enfermedad con el tratamiento de glucocorticoides y

Tabla 3. Resultados del tratamiento de pacientes con PTAC. Revisión de la literatura

Estudio	Edad años	Remisión espontánea	Curación	
			Esteroides	Esplenectomía
Carpenter (24)	>10	0 / 12	2 / 4	14 / 16
Orringer (25)	>10	n. i.*	n. i.	15 / 20
Jiji (26)	>20	n. i.	12 / 53	23 / 26
Meyers (27)	>13	n. i.	10 / 71	46 / 54
Thompson (28)	>14	n. i.	13 / 57	26 / 35
Brennan (29)	>16	n. i.	n. i.	18 / 29
Ikkala (31)	Adultos	n. i.	7 / 40	16 / 24
Shashaty (32)	>50	1 / 4	4 / 18	3 / 6
Doan (7)	0 - 80	n. i.	9 / 59	193 / 228
Picozzi (33)	Adultos	8 / 15	1 / 31	21 / 36
Pizzuto (18)	>16	36 / 934	19 / 132	91 / 171
Restrepo (10)	0 - 90	n. i.	20 / 96	54 / 96
DiFino (17)	>16	n. i.	16 / 57	18 / 37
Fenaux (34)	4 - 70	3 / 181	n. i.	138 / 181
Guthrie (35)	>45	n. i.	0 / 40	15 / 25
Stefanini (36)	7 - 91	26 / 312	42 / 286	156 / 237
TOTAL		75 / 1474 5%	155 / 944 16%	844 / 1221 69%
Presente	> 12	0 / 80 0%	21 / 80 26%	33 / 48 68%

* n.i. = no informado

esplenectomía, 47 (87%) eran menores de 40 años $\{(X^2) p < 0.001\}$. El riesgo relativo para los mayores de 40 años fue de 1.86. Todo lo anterior indica que los pacientes jóvenes tienen en general siete veces más posibilidades de entrar en remisión y la mitad del riesgo de entrar en la fase crónica refractaria de la PTAC con el tratamiento. Pese a esto, la decisión de esplenectomía debe individualizarse en los mayores de 40 años con factores de riesgo quirúrgico. En la literatura hay pocas referencias sobre los resultados del tratamiento en pacientes de edad avanzada, pero en general los autores llegan a conclusiones similares (32, 35).

A pesar de que el investigador alemán Frank en 1915 señaló a la médula ósea como el sitio en donde se generaba la enfermedad a través de un mecanismo "tóxico" (37), sólo hasta el año 1987 se comprobó que la trombopoyesis inefectiva es uno de los factores importantes a considerar en la fisiopatología de la PTAC, junto con la destrucción en el bazo y el hígado (38). La cinética plaquetaria de los tres grupos de respuesta al tratamiento sugiere que nuestros resultados in vivo se correlacionan con lo demostrado utilizando plaquetas autólogas marcadas con radioisótopos (39, 40). En la Figura 5, se observa que los pacientes que entraron en remisión con glucocorticoides desde el comienzo del tratamiento, aumentaron el recuento plaquetario, manteniéndose en ascenso a pesar de la reducción de los glucocorticoides, lo cual sugiere que éstos actúan incrementando la producción plaquetaria en la médula ósea a través del bloqueo del sistema retículoendotelial medular con un componente poco importante a nivel periférico. El grupo dependiente de glucocorticoides sugiere que, además del incremento en la producción plaquetaria medular, el secuestro y la destrucción plaquetaria por el bazo son importantes, como se demuestra con el buen resultado de la esplenectomía. El grupo con PTACr sugiere que el secuestro y la destrucción de plaquetas se efectúa principalmente en el hígado y posiblemente en un grado menor a nivel esplénico.

El recuento plaquetario postesplenectomía es

un buen índice del pronóstico de esta modalidad de tratamiento ya que aquellos pacientes con trombocitosis que entraron en remisión continua con respecto a aquellos que no lograron normalización de las cifras plaquetarias, como ha sido informado por otros autores (41,42).

SUMMARY

Eighty adult patients with well documented Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (CITP) seen at the hematology service of the Hospital Universitario San Vicente de Paúl of the city of Medellín, Colombia, during an eight-year period (1982-1990), are the subject of this report. Oral steroid therapy, as initial treatment, resulted in a 26.3% permanent remission rate. Forty patients (50%) were steroid-dependent, for this reason underwent splenectomy, of them 31 (94%) had sustained remission. On the other hand, only 2 of 15 patients that did not respond to steroids had sustained remission after splenectomy ($p < 0.001$). Age under 40, quality of response to steroids, and thrombocytosis following splenectomy were all good predictors of sustained permanent remission. It is concluded that adults with CITP have a sustained remission rate of 78.3% after steroid therapy and splenectomy.

AGRADECIMIENTOS

1. Trabajo auspiciado por Colciencias a través del Programa Protocolizado de Hematología 115-05-070-86.
2. A Omar Zuluaga Peláez, Interno 1990, HUSVP, por su participación en la recolección de los datos.
3. A Daniel Hoyos, Estadígrafo de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

REFERENCIAS

1. **Coller BS.** Disorders of Platelets. En: Ratnoff OD, Forbes CD. Disorders of Hemostasis. Orlando, Fla.: Grune and Stratton, Inc 1984: 73-176.
2. **Baldini M.** Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 1966; 274: 1245-1251.
3. **McMillan R.** Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 1981; 304:1135-1147.
4. **Karpatkin S.** Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. *Stood* 1980; 56: 329-343.
5. **Aster RH, George JN.** Thrombocytopenia due to enhanced Platelet

- destruction by immunologic mechanisms. En: Williams WJ, Beutler E, Erslev A et al. Hematology Fourth Edition. New York: McGraw-Hill Publishing Company; 1990: 1370-1398.
6. **Karparkin S.** Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. *Semin Hematol* 1985; **22**: 260-288.
 7. **Doan CA, Bouroncle BA, Wiseman BK.** Idiopathic and Secondary Thrombocytopenic Purpura: Clinical Study and Evaluation of 381 Cases over a period of 28 years. *Ann Intern Med.* 1960; **53**: 861 - 876.
 8. **Karparkin S.** Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. *Am J Med. Sci* 1971; **261**: 127-138.
 9. **Restrepo MA, Posada SB.** Púrpura Trombocitopénico Idiopático. Presentación de 10 casos. *Antioquia Med* 1963; **13**: 653-668.
 10. **Campuzano MG, Restrepo MA.** Púrpura Trombocitopénico Idiopático (PTI). Estudio de 96 casos y Revisión de la Literatura. *Antioquia Med* 1975; **25**: 85-99.
 11. **Ramírez LA, Cabrera MP, Arredondo NL.** Púrpura Trombocitopénica Autoinmune. Experiencia de cinco años en el Hospital Universitario San Juan de Dios de Armenia. *Acta Med Colomb* 1988; **13**: 437-442.
 12. **Kelton JC, Gibbons S.** Autoimmune Platelet Destruction: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Semin Thromb Hemost* 1982; **8**: 83-104.
 13. **Cuéllar AF, Lozano BJ, Sarmiento DJ, et al.** Programa Protocolizado de Hematología. U. de Antioquia Medellín, 1986.
 14. **Cuéllar AF, Lozano BJ, Sarmiento DJ, et al.** Protocolo para el estudio de las Hemofilias A y B en Medellín. *Acta Med Colomb* 1985; **10**: 192-196.
 15. **Martínez BO, Cuéllar AF, Alvarez PL.** Inhibidor heparinoide en un paciente con Mieloma Múltiple. *Acta Med Colomb* 1989; **14**: 333-335.
 16. **Cuéllar AF, Vásquez DGM, Alvarez PL, et al.** Anticoagulante Lúpico: análisis clínico y de laboratorio de 45 pacientes. *Acta Med Colomb* 1990; **15**: 298-302.
 17. **DiFino SM, Lachant NA, Kirshner et al.** Adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Clinical findings and response to therapy. *Am J Med* 1980; **69**: 430-442.
 18. **Pizzuto J, Ambríz R.** Therapeutic experience in 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Multicentric trial of the Cooperative Latinamerican Group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984; **64**: 1179-1183.
 19. **Xiros N, Binder B, Anger J, et al.** Idiopathic Thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 1988; **40**: 437-441.
 20. **Kim HD, Boogs DR.** A syndrome resembling idiopathic thrombocytopenic purpura in 10 patients with diverse forms of cancer. *Am J Med* 1979; **67**: 371-377.
 21. **Budman D, Steinberg A.** Hematologic aspects of Sistemic Lupus Eritematosus. *Ann Intern Med* 1977; **86**: 220-229.
 22. **Dameshek W, Miller EB.** The megacariocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura, a form of hypersplenism. *Blood* 1946; **1**: 27-52.
 23. **Williams WJ. Lymphocytopenia.** En: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, et al. Hematology Fourth edition. New York: McGraw- Hill Publishing Co; 1990: 964-966.
 24. **Carpenter A, Wintrobe M, Fuller E, et al.** Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1959; **171**: 1911-1916.
 25. **Orringer E, Lewis M, Silverberg J, et al.** Splenectomy in chronic thrombocytopenic purpura. *J Chron Dis* 1970; **23**: 117-122.
 26. **Jiji RM, Firozvi T, Spurung CL.** Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Treatment with steroids and splenectomy. *Arch Intern Med* 1973; **132**: 380-383.
 27. **Meyers MC.** Results of treatment in 71 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med Sc* 1961; **24**: 80-81.
 28. **Thompson RC, Moore RA, Hess CE, et al.** Idiopathic thrombocytopenic purpura: long term results and prognostic significance of a response for corticosteroids. *Arch Intern Med* 1972; **130**: 730-734.
 29. **Brennan MF, Rapoport JM, Moloney WS, et al.** Correlation between response to corticosteroids and splenectomy for adults idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 1975; **129**: 490- 492.
 30. **Mintz ST, Petersen SR, Cheson B, et al.** Splenectomy for immunothrombocytopenic purpura. *Arch Surg* 1981; **116**: 645-650.
 31. **Ikkala E, Kivilaakso E, Kofilaine M, et al.** Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. Long term results in a serie of 41 patients. *Ann Clin Res* 1978; **10**: 83-86.
 32. **Shashaty CG, Rath CE.** Idiopathic thrombocytopenic purpura in the elderly. *Am J Med Sci* 1978; **276**: 263-266.
 33. **Picozzi V, Roeske W, Creger W.** Fate of therapy failures in adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1980; **69**: 690- 693.
 34. **Fenaux P, Caulier MT, Hirschauer MC, et al.** Reevaluation of the prognostic factors for splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): a report on 181 cases. *Eur J Haematol* 1989; **42**: 259-264.
 35. **Guthrie TH, Brannan DP, Prisant M.** Idiopathic thrombocytopenic purpura in the older adult patient. *Am J Med Sci* 1988; **296**: 17-21.
 36. **Stefanini M.** Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): an analysis of 1122 cases. *Nouv Rev Fr Hematol* 1990; **32**: 129-135.
 37. **Frank E.** Die essentielle thrombopenie. *Berl Klin Wchorschr* 1915; **52**: 454-458.
 38. **Ballen PJ, Segal GM, Stratton JR.** Mechanisms thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest* 1987; **80**: 33-40.
 39. **Gernsheimer T, Stratton JR, Ballen PJ.** Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1989; **320**: 974-979.
 40. **Siegel RS, Rae JL, Barth S, et al.** Platelet survival and turnover: important factors in predicting response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1989; **30**: 206- 212.
 41. **Lusher J, Zuelzer W.** Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *J Pediatr* 1966; **68**: 971-980.
 42. **Najejan Y, Ardilow N, Dresch C, et al.** The platelet destruction site in thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1967; **13**: 409- 426.