

**GUÍA DIAGNÓSTICA TERAPÉUTICA
2010**

**Sociedad Argentina
de
Hematología**



Datos referenciales**Patología hematológica****Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI)****Integrantes del equipo**

Dr. Guillermo Arbesu.

Dr. Luis Aversa.

Dra. Graciela Cerrato.

Dr. Hugo Donato.

Dr. Daniel Fassi.

Dra. Nora Goette.

Dra. Rosana Marta.

Dra. Mónica Martínez.

Dr. Armando Picón.

Dra. Dolores Puente.

Dr. Miguel Raillon.

Dra. Cristina Rapetti.

Dr. Dardo Riveros.

Introducción

La Trombocitopenia Inmune Primaria (ITP) es una entidad clínica usualmente benigna y de curso generalmente autolimitado.

Se define por trombocitopenia ($<100 \times 10^9/L$) secundaria a la destrucción plaquetaria y a un déficit en la tasa de producción de plaquetas por los megacariocitos en médula ósea.

Su incidencia es de 1-12.5 casos cada 100.000.

Si bien su curso clínico es favorable, presenta, en el estadio agudo, una mortalidad entre el 0,1 y el 1%, según las diferentes series, con evolución a la cronicidad en un 15-20% de los casos.

Objetivos de esta guía

Objetivo N°	
1	Establecer pautas diagnósticas.
2	Unificar recomendaciones terapéuticas.
3	Contribuir a la toma de decisiones.

Definiciones Generales

La PTI primaria se caracteriza por trombocitopenia aislada (recuento plaquetario menor de $100 \times 10^9/L$) sin condiciones clínicas asociadas ni otras causas que la justifiquen. En caso de estar asociada a alguna patología reconocible se denominará PTI secundaria, especificándose cuál es dicha patología.

Fisiopatología

Los mecanismos involucrados incluyen el aumento de la destrucción plaquetaria y la producción inadecuada de plaquetas. Estas alteraciones son causadas por una anomalía de la inmunidad humoral que origina autoanticuerpos contra antígenos plaquetarios y también por un desequilibrio en la inmunidad celular que involucra linfocitos T reguladores, helper, citotóxicos y NK. Se ha sugerido que la tolerancia inmunológica frente a antígenos propios en la PTI podría estar afectada a tres niveles distintos:

- 1- Defectos en la tolerancia a nivel central (inmunidad temprana),
- 2- anomalías en los puntos de control de tolerancia inmunológica a nivel periférico, y
- 3- estimulación inmunológica con patógenos que mimetizan antígenos propios.

La relevancia de la inmunidad celular ha quedado en evidencia por estudios que muestran que los pacientes en remisión tienen una significativa disminución de marcadores de activación de la inmunidad celular, aumento de las células T regulatorias y aumento de TGF- β 1, una citoquina con efecto inmunosupresor, comparados con pacientes refractarios al tratamiento.

Como resultado de la destrucción acelerada, la producción plaquetaria debería estar aumentada. Sin embargo, los estudios de cinética plaquetaria demuestran que los pacientes tienen una respuesta trombopoyética inadecuadamente baja, con tasas de producción normales o disminuidas, que podrían deberse al efecto de la autoinmunidad sobre las células del linaje megacariocítico. Otro de los factores que podría contribuir a la insuficiente producción plaquetaria es que los niveles circulantes de trombopoyetina no son lo suficientemente altos en relación con el grado de trombocitopenia.

Clasificación

- **PTI de reciente diagnóstico:** Se alcanza remisión completa (tres recuentos plaquetarios $\geq 100 \times 10^9/L$ consecutivos) antes de los 3 meses de evolución. Se observa en aproximadamente 50% de los casos.
- **PTI persistente:** Persisten recuentos plaquetarios $< 100 \times 10^9/L$ entre los 3 y los 12 meses de evolución. Se observa en aproximadamente 30% de los casos.
- **PTI crónica:** Persisten recuentos plaquetarios $< 100 \times 10^9/L$ luego de los 12 meses de evolución. Se observa en aproximadamente el 20% de los casos. Un porcentaje importante de los pacientes pediátricos - 20-50% en distintas series - alcanza remisión completa espontánea luego de años de evolución.
- **PTI recidivante:** Se produce una caída del recuento plaquetario por debajo de $100 \times 10^9/L$ luego de haberse alcanzado remisión completa y que la misma se haya sostenido durante meses o años. Se observa en 2-4% de los casos.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de PTI se realiza fundamentalmente por exclusión y deben descartarse otras causas (Tabla 1).

Si la plaquetopenia se acompaña de otras citopenias deberán descartarse otras patologías causantes mediante PAMO/BMO.

En el caso de que el paciente presentara una plaquetopenia aislada, lo primero a excluir es si se trata de una citopenia verdadera o de una pseudotrombocitopenia por EDTA. Esta alteración suele observarse cuando el recuento se realiza con contadores hematológicos automáticos, ya que no son capaces de distinguir los agregados plaquetarios que eventualmente se producen en la sangre de algunos pacientes en presencia de dicho anticoagulante. Se soluciona con el examen del frotis.

Cuando el paciente presenta una trombocitopenia verdadera, se deberán descartar todas las causas de PTI secundarias mediante pruebas de diagnóstico específicas (inmunológicas/microbiológicas). Si los estudios complementarios correspondientes no arrojan resultados que muestren una causa evidente, el diagnóstico diferencial se deberá realizar con algunos síndromes de insuficiencia medular. También en estos casos la punción y/o biopsia de médula ósea permitirá llegar al diagnóstico correcto. El diagnóstico de las trombocitopatías hereditarias es complejo, debiendo recurrirse a estudios de funcionalidad plaquetaria, microscopía electrónica y detección de la mutación a nivel molecular.

Tabla 1. Causas de trombocitopenias

➤ Trombocitopenia asociada a otra citopenia:

- Leucemias.
- Aplasia.
- SMD.
- Mielofibrosis.
- Anemia megaloblástica.
- Drogas (quimioterapia, bebidas con quinina, abuso de alcohol etc.).
- Hiperesplenismo.

➤ Trombocitopenia aislada:

○ PTI secundarias:

- Inmunes:
 - Colagenopatías.
 - SAF.
 - Tiroiditis.
 - Evans.
 - Drogas (heparina, penicilina, abciximab, etipibatide, tirofiban, sales de oro).
- Infecciosas:
 - HIV.
 - Hepatitis.
 - MNI.
 - H.Pylori.
 - Otras infecciones.
- Neoplasias:
 - Síndrome linfoproliferativos.
 - CID, Coagulopatía por consumo.

○ Púrpura postransfusional.

○ Insuficiencias medulares:

- TAR.
- Amegacariocítica congénita.
- Sinostosis radiocubital.
- Fanconi.

○ Trombocitopatías hereditarias:

- Sme Wiskott-Aldrich.
- Von Willebrand 2b.
- Enfermedades relacionadas a MYH9.
- Bernard Soulier.

Pruebas diagnósticas

Evaluación básica	Pruebas opcionales
Historia clínica.	Anticuerpos antifosfolípidos.
Examen físico.	Test de embarazo ^(E) .
Hemograma con recuento de plaquetas Visualización del frotis de sangre periférica.	PAIgG. ^(C)
Coagulograma básico.	Anticuerpos antitiroideos.
PCD.	Sobrevida plaquetaria. ^(E)
Estudio de collagenopatías. ^{(A) (B2)}	RMN (búsqueda de bazo accesorio). ^(E)
Estudios microbiológicos: HIV, EBV, hepatitis, CMV. H Piloni. ^(D)	Centellograma con GR fragilizados. ^(E)
Dosaje de inmunoglobulinas.	Anticuerpos antiglicoproteínas. ^{(C)(F)}
Grupo y Rh. ^(E)	Dosaje de TPO. ^(F)
Medulograma. ^(B1)	

^(A) En >10 años.

^(B1) Sólo en enfermos seleccionados (>60años, en plan de esplenectomía.) Puede obviarse si no hay otra citopenia y si el paciente no recibiera tratamiento con corticoides (Recomendación grado B). Se recomienda su realización si la trombocitopenia persiste o si no hay respuesta al tratamiento.

^(B2) Adecuarlo a paciente particular (sexo femenino, > edad al diagnóstico, trombocitopenia moderada al diagnóstico, etc.).

^(C) Su verdadera utilidad está controvertida.

^(D) No hay acuerdo en incorporarlo como evaluación de rutina. Con especial interés en pacientes con enfermedad crónica post esplenectomía. Dependiente de zonas geográficas.

^(E) Con implicancias terapéuticas.

^(F) Pruebas de utilidad limitada. No disponibles en Argentina. Antic antiGP se pueden realizar por citometría de flujo.

PTI y embarazo

La PTI ocurre en 1:1000/10.000 embarazos representando el 3% de mujeres que llegan trombocitopénicas al parto.

El manejo actual de la PTI en el embarazo es conservador, la mortalidad es nula o mínima y la posibilidad de un neonato trombocitopénico severo ronda el 10%, siendo <1% la incidencia de hemorragia cerebral. El único factor predictivo de trombocitopenia en el neonato es el antecedente de trombocitopenia severa en un hermano; ni el RP materno, ni la PAIgG ni el antecedente de esplenectomía materna tienen valor.

Durante un embarazo normal puede haber un leve descenso del recuento plaquetario (10% del normal) sobre todo cercano al parto, aunque sin repercusión clínica. La PTI puede estar presente antes del embarazo y agravarse (sobre todo en el último trimestre) o incluso aparecer durante el mismo.

El diagnóstico de PTI deberá sospecharse si:

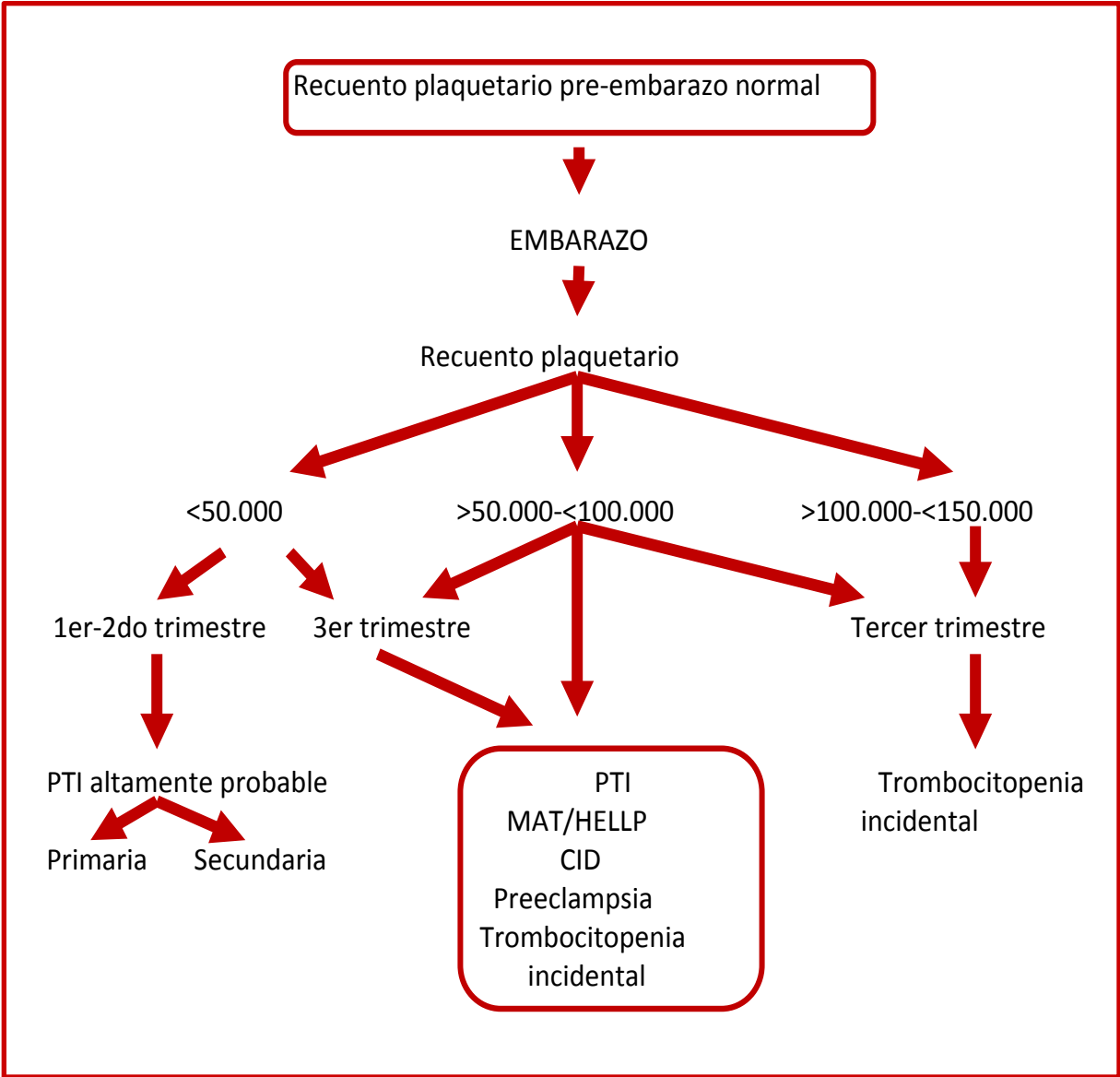
1. Aparece trombocitopenia <50.000 sobre todo en los primeros 2 trimestres de embarazo (sin embargo la posibilidad de PTI como causa de trombocitopenia debe pensarse durante todo el embarazo).
2. Se han descartado otras causas como MAT, síndrome HELLP, CID, enfermedades autoinmunes (LES, SAF); diagnóstico de exclusión.

Un problema lo representa la trombocitopenia incidental o benigna que aparece en el último trimestre del embarazo, generalmente >70.000/mm³, sin signo-sintomatología ni afectación para el feto y de duración de hasta 2 meses post-parto.

Lamentablemente diferenciar esta trombocitopenia de una PTI puede no ser posible ya que ambos diagnósticos se realizan por exclusión. Debe comentarse sin embargo que el 75% de las trombocitopenias del último trimestre y periparto son benignas o incidentales.

Siempre debemos contar con un recuento plaquetario pre-embarazo.

Diagnóstico de PTI y embarazo



Pacientes pediátricos: PTI de reciente diagnóstico

Recibirán tratamiento activo aquellos pacientes que presenten recuento plaquetario $\leq 20 \times 10^9/L$, o aquellos con sangrado mayor y recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/L$.

La estrategia terapéutica será determinada por el médico tratante, dentro de las siguientes opciones:

➤ **IgGIV** (Nivel de evidencia Ib, recomendación grado A):⁷ 0,8 - 1 g/kg/día por 1 o 2 días consecutivos. La respuesta es rápida, generalmente entre 24 y 48 horas luego de la dosis inicial. El grado de respuestas favorables está en el orden de 90-95%, alcanzando recuentos plaquetarios normales la mayoría de las veces. Su efecto se mantiene entre 15 y 20 días post-infusión.

➤ **Corticoides:**

▪ **Prednisona:** Vía oral, según alguno de los esquemas terapéuticos siguientes:

✓ 4 mg/kg/día por 4 días consecutivos (Nivel de evidencia III, recomendación grado B).⁷ La respuesta se observa entre 3° y 5° día. Aproximadamente el 80% de los pacientes responden, pero en general vuelven a recaer pocos días después.

✓ 1-2 mg/kg/día por 2 a 3 semanas (Nivel de evidencia Ib, recomendación grado A). La respuesta se observa entre el 5° y 7° día. Aproximadamente el 50-60% de los pacientes responden favorablemente. Su efecto se mantiene exclusivamente mientras se está administrando la medicación (la respuesta sostenida es de 60-70%).

▪ **Metilprednisolona** intravenosa a 30 mg/kg/día por 2-3 días consecutivos. El patrón de respuesta es similar al del esquema con prednisona a 4 mg/kg/día.

➤ **Inmunoglobulina anti-D** intravenosa a 50-75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, dosis única, sólo en pacientes Rh positivos (Nivel de evidencia Ib, recomendación grado A). La respuesta se observa entre el 4° y 5° día. El porcentaje de respuestas es del 80%. La duración del efecto es similar a la de la IgGIV. Tener en cuenta que normalmente produce un descenso de hemoglobina de 0,5 a 2 g/dL, pero también se han descrito casos de hemólisis masiva a la dosis de 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Se debe tener especial precaución con su administración a pacientes con patología renal preexistente. Sus ventajas sobre la IgGIV son: un tiempo más corto de administración y un costo menor. Por otra parte, los estudios más recientes parecen demostrar que la incidencia de efectos adversos es significativamente mayor que para la IgGIV. No se utiliza en pacientes esplenectomizados y/o Rh-. Debe realizarse una prueba de Coombs directa en forma previa a su utilización.

➤ **Conducta expectante** (Recomendación grado B). El paciente debe ser periódicamente reevaluado, con una frecuencia determinada por la sintomatología y la evolución del recuento plaquetario, para asegurar que no hay evidencia de evolución a enfermedad de medula ósea o que aparezca evidencia de que se trata de una PTI secundaria (Nivel de evidencia IV, recomendación grado C).

PTI persistente y crónica:

Serán pasibles de tratamiento activo los pacientes cuyos recuentos plaquetarios se mantengan sostenidamente por debajo de $20 \times 10^9/L$. La conducta terapéutica a seguir será determinada por el médico tratante, dentro de las siguientes opciones:

➤ **Esplenectomía:** Es el tratamiento de elección. Produce normalización del recuento plaquetario en 70-90% de los pacientes. La decisión de realizarla o no deberá ser consensuada entre el paciente, sus familiares y el médico tratante, evaluando el peso de los siguientes factores en la determinación a adoptar (Nivel de evidencia IIb, recomendación grado B):

- Factores de riesgo determinados por la enfermedad, considerando especialmente los recuentos plaquetarios $\leq 20 \times 10^9/L$ y/o la ocurrencia de manifestaciones hemorrágicas importantes (por su volumen o por su localización).
- Riesgo de infección sistémica fulminante secundaria a la esplenectomía.
- Edad, ya que el riesgo de infección sobreagregada postesplenectomía es mayor cuanto menor sea el paciente. Por lo tanto, en los niños más pequeños es conveniente postergarla hasta cumplir los 10 años; si no fuera factible, se tratará de realizarla después de cumplidos los 5 años; por debajo de esa edad sólo se esplenectomizarán aquellos pacientes que, a criterio del médico tratante, presenten factores de riesgo con potencial compromiso vital.
- Limitación en la calidad de vida del paciente producida por su enfermedad.
- Posibilidad de remisión espontánea completa aún después de muchos años de evolución.

Cuando las características del paciente lo permiten, la esplenectomía deberá realizarse preferiblemente por vía laparoscópica, siempre que el equipo quirúrgico tratante tenga suficiente experiencia con esta técnica.

Previo al procedimiento el paciente deberá recibir, por lo menos 2 semanas antes, **vacunación** contra Haemophilus Influenzae, Neumococo y Meningococo.

Luego de realizada la esplenectomía deberá recibir profilaxis diaria por vía oral con **Penicilina o Amoxicilina**, o mensual por vía intramuscular con **Penicilina benzatínica**, de acuerdo con las normas de la Institución tratante.

➤ **Rituximab:** En pacientes con alto riesgo de sepsis postesplenectomía (menores de 6 años), o en aquellos de cualquier edad en los que la esplenectomía haya fracasado, o en caso de considerarse conveniente posponerla o no realizarla (negativa familiar, sospecha de colagenopatía, etc.), se podrá intentar el tratamiento con Rituximab (Nivel de evidencia IIa/b, recomendación grado B).

Dosis: 375 mg/m²/dosis, una vez por semana, durante 4 semanas. El porcentaje de remisiones prolongadas alcanzado con esta terapia está en el orden del 35-40%. Los efectos adversos severos, que obligan a suspender el tratamiento, se observan en aproximadamente el 4% de los pacientes; no se han comunicado casos de complicaciones infecciosas severas secundarias a la disminución de los niveles de inmunoglobulinas.

➤ En los casos en que la esplenectomía o el tratamiento con Rituximab están contraindicados, fracasaron o no fueron aceptados, y el paciente presenta en forma continua recuentos plaquetarios $\leq 20 \times 10^9/L$ o hemorragias severas, se podrá intentar con alguna de las opciones terapéuticas enumeradas para PTI de reciente diagnóstico, solas o combinadas, con la finalidad de mantener recuentos plaquetarios por encima de los valores considerados de alto riesgo.

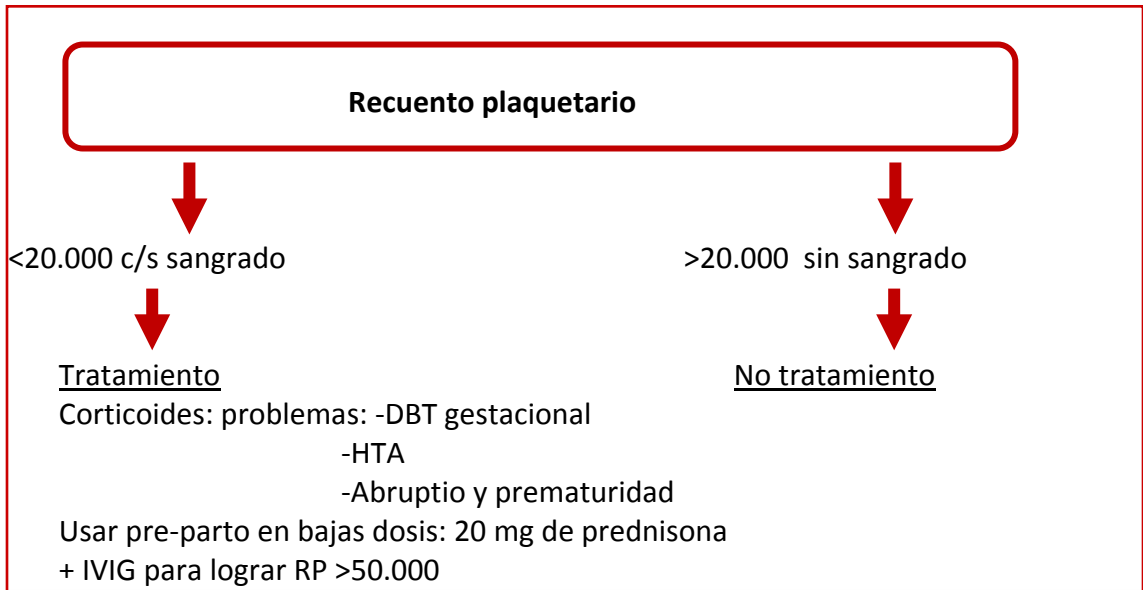
➤ Si todas las medidas anteriores no dieron resultado, y el paciente persiste con recuentos plaquetarios $\leq 20 \times 10^9/L$ o hemorragias severas, se podrá intentar tratamiento alternativo con alguno de los siguientes medicamentos, ya sea solos o combinados(*) (Nivel de evidencia IIb/III, recomendación grado C):

- Ciclosporina-A: 5-15 mg/kg/día
- Ciclofosfamida: 1,5 g/m²/dosis, intravenoso, cada 4 semanas, por 2-4 dosis.
- Azatioprina: 2-3 mg/kg/día, oral.
- Vincristina: 0,02 mg/kg/dosis (dosis máxima: 2 mg), intravenosa, cada 5-7 días, por 3 dosis.
- Vinblastina: 0,1 mg/kg/dosis (dosis máxima: 10 mg), intravenosa, cada 5-7 días, por 3 dosis.
- Micofenilato mofetil: 500-600 mg/m²/dosis, 2 veces por día (dosis máxima 2 g).

(*) *Debido a la escasa experiencia pediátrica con estas terapias, los esquemas terapéuticos indicados son tentativos.*

Agonistas del receptor de TPO (eltrombopag, romiplostin): Aunque los resultados en adultos son alentadores, su eficacia y seguridad en niños están todavía bajo estudio, por lo que aún no puede recomendarse su utilización. Podrían utilizarse en protocolos de investigación. **Eltombopag** (no péptido, uso oral, diario) y **Romiplostim** (péptido, uso subcutáneo, semanal), con escasos datos sobre resultados en pediatría (estudios Fase I, II y III para ambos agentes). Ambos aprobados por la FDA en Noviembre y Agosto de 2008 respectivamente.

Embarazo



¡NO USAR!



- Danazol.
- Rituximab.
- Quimioterápicos.

No recomendada



Esplenectomía (salvo urgencia y sólo después del 2do trim.).

Niveles de plaquetas considerados de seguridad son:

- Parto vaginal: >50.000.
- Cesárea o anestesia peridural: >80.000 (aunque queda a consideración de los médicos tratantes).

La PTI no condiciona el tipo de parto (vaginal ó cesárea).

Se recomienda realizar controles mensuales los primeros dos trimestres, cada dos semanas el 3er trimestre y semanalmente preparto.

Conducta terapéutica frente al recién nacido de madre con PTI:

- ✓ Con RP >50 x 10⁹/L: Conducta expectante y control de plaquetas diariamente durante la primera semana de vida.
- ✓ Con RP <50 x 10⁹/L: IGIV a 1 g/Kg/día x 1-2 días.

Tratamiento en los pacientes adultos

		DROGA	DOSIS	NIVEL DE RESPUESTA
		PRIMERA LÍNEA	CORTICOIDES	Prednisona
Dexametasona	40 mg/d 4 dias c/ 2-4 semanas por 1-4 ciclos.			Hasta 90% responden inicialmente. Respuesta más rápida.
Metilprednisolona	30mg/Kg/ d durante 7 d.			Responden hasta el 95%.
INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IG)			0,4 gr./Kg /d x 5 o 1 gr./Kg /d durante 1-2 dias .	Respuesta mas del 80%. 50% niveles normales de plaquetas.
INMUNOGLOBULINA ANTI-D I.V.-sólo pacientes RH+ PCD – y con contraindicación para corticoides.			50-75 ug/KG	Respuesta inicial semejante a Ig I.V. (dosis dependiente, sólo 10-30 en remisión estable al suspender el tratamiento).

SEGUNDA LÍNEA		DROGA	DOSIS	NIVEL DE RESPUESTA
	ESPLENECTOMIA			Respuesta 80%. 2/3 logran respuesta sostenida.
	RITUXIMAB-excepto portadores de hepatitis B.		375 mg/ Kg IV x semana x 4 o dosis menores.	60% de respuesta. 45% R.C. Puede repetirse ante recaída.
	DANAZOL (con azathioprine o MMF)		200 mg 2-4 veces por día.	Respuesta hasta 2/3 de pacientes.
	AZATHIOPRINE		1-2 mg/ kg/ día (máximo 150 mg).	Hasta 50 %.
	MICOPHENOLATO MOFETIL (MMF)		1000 mg 2 veces x día. Por lo menos 3-4 75- 100 mg/d.	Hasta 75 %. R.. hasta 45%.
	DAPSONA		75-100 mg/día.	Hasta 50 %.
	CICLOFOSFAMIDA		1 g/m ² /IV x semana x 4 o 1-2 mg/Kg /d x VO.	
	ALCALOIDES DE LA VINCA- contraindicados en neuropatía periférica	Vincristina	1-2 mg IV (sem dosis total 6 mg).	Respuesta variable. Hasta 75%.

TERCERA LÍNEA (Opciones para los que fallaron a 1ª.y 2ª. Línea)	CICLOSPORINA A		5 mg/Kg/ d. Luego 2,5-3 mg/ d. Nivel en sangre: 100-200 ng/ml.	50-80% en algunas series. Dosis dependiente. Ajustar según creatinina.
	CICLOFOSFAMIDA (ALTAS DOSIS)		1,5 g/m2/IV.	
	QUIMIOTERAPIA COMBINADA	CHOP-Hyper C VAD		2/3 de pacientes.
EXPERIMENTAL	AGONISTAS DE RECEPTOR DE TPO (ELTROMBOPAG)		25-75 mg/ d (oral).	Respuesta 70% con 50 mg/d y 81% con 75 mg/d.
EXPERIMENTAL	AGONISTAS RTP (ROMIPLOSTIM)		1-10 mg/Kg/d SC/sem.	Respuesta global: * No esplenectomizados: 88%. * Esplenectomizados: 79%.

Tratamiento de emergencia:

Frente a una situación de hemorragias con riesgo de vida inmediato (hemorragia intracraneana, intraabdominal u otras), se deberán tomar las siguientes medidas en forma simultánea (Nivel de evidencia IV, recomendación grado C):

- ✓ IgGIV: 1 g/kg/día por 1-2 días consecutivos.
- ✓ Metilprednisolona: 30 mg/kg/día, intravenosa, por 2-3 días consecutivos.
- ✓ Transfusión continua de concentrado de plaquetas: 1 UI/hora.
- ✓ Esplenectomía de urgencia.
- ✓ Cirugía en el sitio de sangrado, si es necesaria y factible (sistema nervioso central, abdomen).
- ✓ Medidas generales: según necesidad y conveniencia Ipsilon 100 mg/kg (dosis de carga) y luego 5 gr IV cada 4 hs-Desmopresina 0.3µcg/kg-.
- ✓ En sangrados refractarios Factor VII recombinante.

Efectos adversos del tratamiento:

Todos los medicamentos utilizados para el tratamiento de la PTI pueden producir efectos adversos severos. A continuación se enumeran algunos de los más frecuentes o importantes causados por los medicamentos de uso habitual:

- ✓ Corticoides: Osteoporosis, síndrome de Cushing, hipertensión arterial, hiperglucemia, cataratas, psicosis, etc.
- ✓ IgIV: Reacciones alérgicas, shock anafiláctico, meningitis aséptica, anemia hemolítica, transmisión de agentes infecciosos, etc.
- ✓ Inmunoglobulina anti-D: Reacciones alérgicas, hemólisis masiva, transmisión de agentes infecciosos, etc.
- ✓ Rituximab: Angioedema, enfermedad del suero, hipotensión arterial, broncoespasmo, edema laríngeo, neutropenia, alteración de la inmunidad a largo plazo, etc.
- ✓ Drogas inmunosupresoras: Trastornos gastrointestinales, inmunosupresión, pancitopenia, alopecia, hepatotoxicidad, etc.
- ✓ Elthrombopag: Mielofibrosis.

Monitoreo/Seguimiento

A diferencia de lo que ocurre con otras patologías, en el tratamiento de PTI el monitoreo se adaptará a las necesidades del paciente, de acuerdo a los valores en los recuentos plaquetarios.

Conclusiones

A pesar del gran avance en relación a la fisiopatología de la PTI y a la mayor disponibilidad de tratamientos, aún permanece pendiente el encontrar una prueba que permita un diagnóstico de certeza.

A su vez, se han identificado pocos factores de riesgo con implicancias pronósticas y terapéuticas.

Por último, cabe destacar la necesidad de protocolos randomizados basados en la evidencia que permitan individualizar el manejo en cada paciente.

Bibliografía

1. George, J.N., Woolf, S.H., Raskob, G.E. et al., *Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology*, Blood, 1996, 88: 3-40.
2. De Mattia, D., Del Príncipe, D., Del Vecchio, G.C. et al., *Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment*, Haematologica, 2000, 85: 420-424.
3. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force, *Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy*, Br J Haematol, 2003, 120: 574-596.
4. Comité Nacional de Hematología, *Púrpura Trombocitopénica Inmune. Guía de diagnóstico y tratamiento*, Arch. Argent. Pediatr., 2010, 108: 173-177.
5. Shirahata, A., Ishii, E., Eguchi, H. et al, *ITP Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. Consensus guideline for diagnosis and treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura*, Int J Hematol, 2006, 83:29-38.
6. Tarantino, M.D., Bolton-Maggs, P.H.B., *Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children*, Curr Opin Hematol, 2007, 14: 526-534.
7. Provan, D., Stasi, R., Newland, A.C., Blanchette, V., Bolton-Maggs, P., Bussel, J.B. et al., *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*, Blood, 2010, 115: 168-196.
8. Rodeghiero, F., Stasi, R., Gernsheimer, T. 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.
9. Aronis, S., Platokouki, H., Mitsika, A. et al., *Seventeen years of experience with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Is therapy always better?*, Pediatr Hematol Oncol, 1994, 11: 487-498.
10. Tamary, H., Kaplinsky, C., Levy, I. et al., *Chronic childhood idiopathic thrombocytopenia purpura: long-term follow-up*, Acta Paediatr, 1994, 83: 931-934.
11. Beardsley, D., Nathan, D.G., *Platelet abnormalities in infancy and childhood. En: Nathan DG, Orkin SH, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, Philadelphia: WB Saunders, 1998, p.1585-1630.
12. Kühne, T., Imbach, P., *Chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood*, Semin Thromb Hemost, 1998, 24: 549-553.
13. Kühne, T., Berchtold, W., Tran, V.B. et al., *Ethnicity and environment may affect the phenotype of immune thrombocytopenic purpura in children*, Pediatr Res, 2000, 48: 374-379.
14. Kühne, T., Imbach, P., Bolton-Maggs, P.H.B. et al., *Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study*, Lancet, 2001 358: 2122-2125.

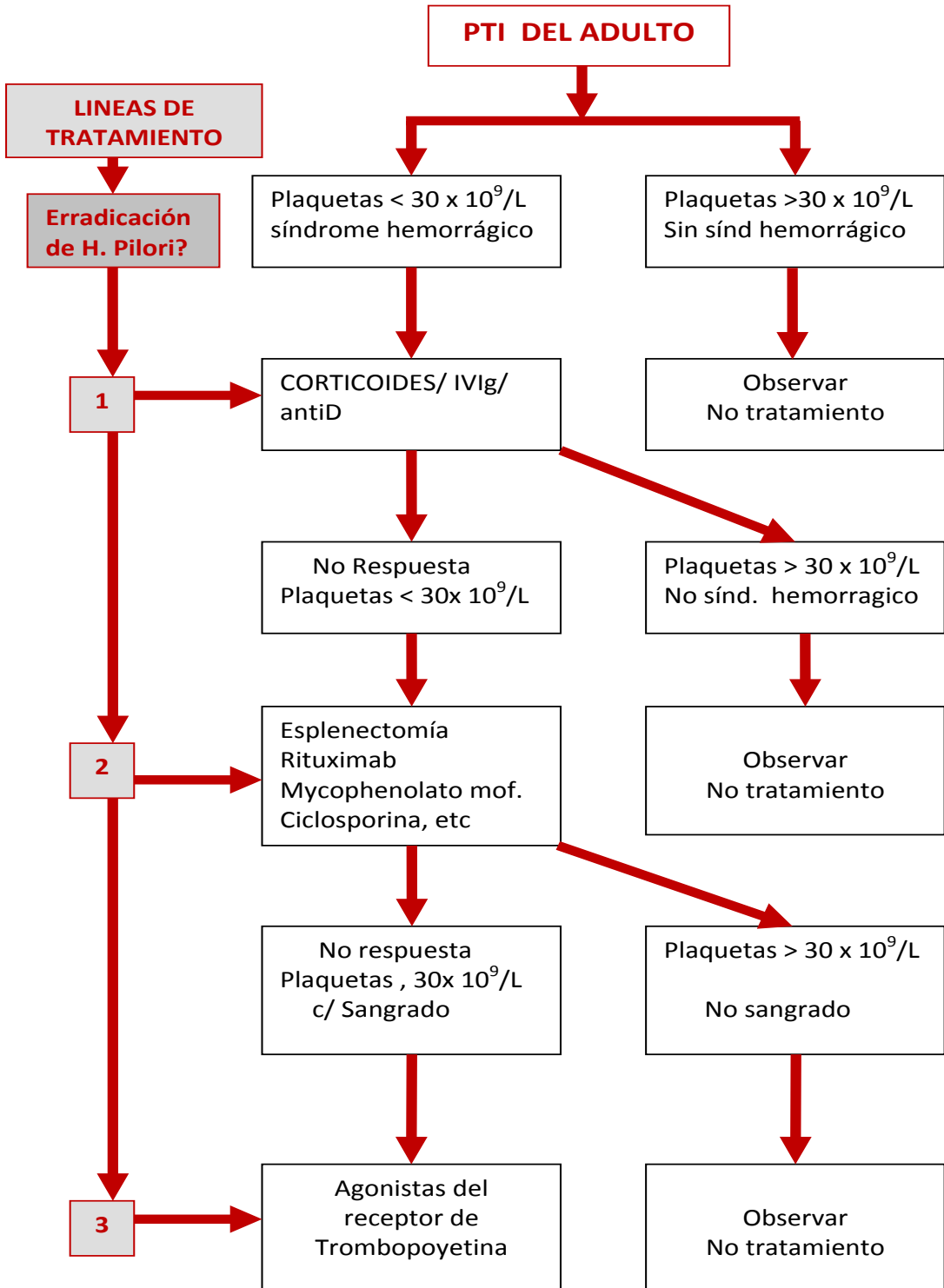
14. Cines, D.B., Blanchette, V.S., *Immune thrombocytopenic purpura*, N Engl J Med, 2002, 346: 995-1008.
15. Imbach, P., Zimmerman, S., *Local and cultural aspects of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. A summary of statements from the 12 countries worldwide*, J Pediatr Hematol Oncol, 2003, 25: S68-S73.
16. Kühne, T., Buchanan, G.R., Zimmerman, S. et al., *A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group*, J Pediatr, 2003, 143: 605-608.
17. Rosthoj, S., Hedlund-Treutiger, I., Rajantie, J. et al., *Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a prospective Nordic study of an unselected cohort*, J Pediatr, 2003, 143: 302-307.
18. Jayabose, S., Levendoglu-Tugal, O., Ozkaynak, M.F. et al., *Long-term outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children*, J Pediatr Hematol Oncol, 2004, 26: 724-726.
19. Watts, R.G., *Idiopathic thrombocytopenic purpura: A 10-year natural history study at the Childrens Hospital of Alabama*, Clin Pediatr, 2004, 43: 691-702.
20. Imbach, P., Kühne, T., Muller, D. et al., *Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective Registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group*, Pediatr Blood Cancer, 2006, 46: 351-356.
21. Donato, H., Picón, A., Martínez, M. et al., *Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A multicentered study from Argentina*, Pediatr Blood Cancer, 2009, 52: 491-496.
22. Lowe, E.J., Buchanan, G.R., *Idiopathic thrombocytopenic purpura diagnosed during the second decade of life*, J Pediatr, 2002, 141: 253-258.
23. Sandoval, C., Visintainer, P., Ozkaynak, M.F. et al., *Clinical features and treatment outcomes of 79 infants with immune thrombocytopenic purpura*, Pediatr Blood Cancer, 2004, 42: 109-112.
24. Donato, H., Picón, A., Rapetti, M.C. et al., *Splenectomy and spontaneous remission in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*, Pediatr Blood Cancer, 2006, 47: S737-S739.
25. Edslev, P.W., Rosthoj, S., Treutiger, I. et al., *A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children*, Br J Haematol, 2007, 138: 513-516.
26. Psaila, P., Petrovic, A., Page, L.K., Menell, J., Schonholz, M., Bussel, J., *Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases*, Blood, 2009, 114 4777-4783).
28. Imbach, P., Barandun, S., d'Apuzzo, V. et al., *High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood*, Lancet 1981; 1: 1228-1331.
29. Salama, A., Müller-Eckhardt, C., Kiefel, V., *Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia*, Lancet 1983; 2: 193-195.
30. Scaradavou, A., Woo, B., Woloski, B.M.R. et al., *Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients*, Blood, 1997, 89: 2689-2700.

31. Semple, J.W., Allen, D., Rutherford, M. et al., *Anti-D (WinRho SD) treatment of children with chronic autoimmune thrombocytopenic purpura stimulates transient cytokine/chemokine production*, Am J Hematol, 2002, 69: 225-227.
32. Benesch, M., Kerbl, R., Lackner, H. et al., *Low-dose versus high-dose immunoglobulin for primary treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: results of a prospective, randomized single-center trial*, J Pediatr Hematol Oncol, 2003, 25: 797-800.
33. Beck, C.E., Nathan, P.C., Parkin, P.C. et al., *Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*, J Pediatr, 2005, 147: 521-527.
34. Sandler, S.G., *Intravenous Rh immune globulin for treating immune thrombocytopenic purpura*, Curr Opinion Hematol, 2001, 8: 417-420.
35. Kane, I., Ragucci, D., Shatat, I.F., Bussel, J., Kalpatthi, R., *Comparison of intravenous immune globulin and high dose anti-D immune globulin as initial therapy for childhood immune thrombocytopenic purpura*, Br J Haematol, 2010, 149: 79-83.
36. Cohn, R.J., Schwyzer, R., Hesselting, P.B. et al., *α -Interferon therapy for severe chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children*, Am J Hematol, 1993, 43: 246-250.
37. Choudhry, V.P., Kashyap, R., Ahlawat, S., Pati, H.P., *Vinblastine and Danazol therapy in steroid resistant childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*, Int J Hematol, 1995, 61: 157-162.
38. Semple, J.W., Allen, D., Rutherford, M. et al., *Anti-D (WinRho SD) treatment of children with chronic autoimmune thrombocytopenic purpura stimulates transient cytokine/chemokine production*, Am J Hematol, 2002, 69: 225-227.
39. Adams, D.M., Kinney, T.R., O'Branski-Rupp, E., Ware RE. *High-dose oral dexamethasone therapy for chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura*, J Pediatr 1996, 128: 281-283.
40. Chen, J.S., Wu, J.M., Chen, Y.J., Yeh, T.F., *Pulsed high-dose dexamethasone therapy in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*, J Pediatr Hematol Oncol, 1997, 19: 526-529.
41. Chandra, J., Dua, T., Narayan, S. et al., *Dexamethasone therapy in chronic ITP*, Indian Pediatr, 2000, 37: 647-650.
42. Hemmila, R., Foley, D.S., Castle, V.P., Hirschl, R.B., *The response to splenectomy in pediatric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura who fail high-dose intravenous immune globulin*, J Pediatr Surg, 2000, 35: 967-971.
43. Mantadakis, E., Buchanan, G.R., *Elective splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura*, J Pediatr Hematol Oncol, 2000, 22: 148-153.
44. Tarantino, M.D., *Treatment options for chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in children*, Semin Hematol, 2000, 35: S35-S41.
45. Dikici, B., Bosnak, M., Kara, I.H. et al., *Interferon-alpha therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura*, Pediatr Intern, 2001, 43: 577-580.
46. Donato, H., Kohan, R., Picón, A. et al., *α -Interferon therapy induces improvement of platelet counts in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*, J Pediatr Hematol Oncol, 2001, 23: 598-603.

47. Gesundheit, B., Cividalli, G., Freeman, A. et al., *Cyclosporin A in the treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura in children*, Eur J Haematol, 2001, 66: 347-351.
48. El-Alfy, M.S., El-Tawil, M.M., Shahein, N., *5- to 16- year follow-up following splenectomy in chronic immune thrombocytopenic purpura in children*, Acta Haematol, 2003, 110: 20-24.
49. Wang, J., Wiley, J.M., Luddy, R. et al., *Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment*, J Pediatr, 2005, 146: 217-221.
50. Parodi, E., Nobili, B., Perrotta, S. et al., *Rituximab (Anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment*, Int J Haematol, 2006, 84: 48-53.
51. Peñalver, F.J., Jimenez-Yuste, V., Almagro, M. et al., *Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients*, Ann Hematol, 2006, 85: 400-406.
52. Tamminga, R.Y.J., Bruin, M.C.A., *Rituximab treatment for symptomatic chronic ITP*, Pediatr Blood Cancer, 2006, 47: 714-716.
53. Franchini, M., Zaffanello, M., Veneri, D., Lippi, G., *Rituximab for the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and hemophilia with inhibitors*, Pediatr Blood Cancer, 2007, 49: 6-10.
54. Kühne, T., Blanchette, V., Buchanan, G.R. et al., *Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: A prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group*, Pediatr Blood Cancer, 2007, 49: 829-834.
55. Bennett, C.M., Rogers, Z.R., Kinnamon, D.D. et al., *Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura*, Blood, 2006, 107: 2639-2642.
56. Danielson, P.D., Shaul, D.B., Phillipos, J.D., *Technical advances in pediatric laparoscopy have had a beneficial impact on splenectomy*, J Pediatr Surg, 2000, 35: 1578-1581.
57. Esposito, C., Schaarschmidt, K., Settini, A., Montupet, P., *Experience with laparoscopic splenectomy*, J Pediatr Surg, 2001, 36: 309-311.
58. Rescorla, F.J., Engum, S.A., West, K.W. et al., *Laparoscopic splenectomy has become the gold standard in children*, Am Surg, 2002, 68: 297-302.
59. Rosen, M., Brody, F., Walsh, R.M. et al., *Outcome of laparoscopic splenectomy based on hematologic indications*, Surg Endosc, 2002, 16: 272-279.
60. Taube, T., Schmid, H., Reinhard, H. et al., *Effect of a simple dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood*, Haematologica, 2005, 90: 281-283.
61. Shenoy, S., Kelly, M., Grossman, V. et al., *Rituximab therapy in children with chronic refractory immune cytopenia: Long-term efficacy and immune function analysis*, Blood, 2003, 102: 1020(a).
62. Parodi, E., Rivetti, E., Amendola, G. et al., *Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response*, Br J Haematol, 2008, 144: 552-558.

63. Mueller, B.U., Bennett, C.M., Feldman, H.A. et al., for the Pediatric Rituximab/ITP Study Group, the Glaser Pediatric Research Network. *One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab*, *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52: 259-262.
64. Cooper, N., Bussel, J., *The long-term impact of rituximab for childhood immune thrombocytopenia*, *Curr Rheumatol Rep*, 2010, 12: 94-100.
65. Özer, E.A., Yaprak, I., Atabay, B. et al., *Oral cyclic megadose methylprednisolone therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood*, *Eur J Haematol*, 2000, 64: 411-415.
66. Moskowitz, I.P.G., Gaynon, P.S., Shahidi, N.T., Cripe, T.P., *Low-dose Cyclosporin A therapy in children with refractory immune thrombocytopenic purpura*, *J Pediatr Hematol Oncol*, 1999, 21: 77-79.
67. Harrington, W.J., Minnich, V., Hollingsworth, J.W., Moore, C.V., *Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura*, *J Lab Clin Med*, 1951,38:1-10.
68. Cines, D.B., Bussel, J.B., Liebman, H.A. et al., *The ITP syndrome: a diverse set of disorders with different immune mechanisms*, *Blood*, 2009, 113: 6511-21.
69. McMillan, R., Wang, L., Tomer, A., Nichol, J., Pistillo, J., *Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP*, *Blood*, 2004, 103: 1364-9.
70. Houwerzijl, E.J., Blom, N.R., van der Want, J.J. et al., *Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*, *Blood*, 2004, 103: 500-6.
71. Yang, L., Wang, L., Zhao, Ch., Zhu, X., Hou, Y., Peng, J., Hou, M., *Contributions of TRAIL mediated megakaryocyte apoptosis to impaired megakaryocyte and platelet production in immune thrombocytopenia*, *Blood*, 2010, DOI 010.1182/blood-2010-02-267435.
72. Stasi, R., Willis, F., Shannnon, M.S., Gordon-Smith, E.C., *Infectious causes of chronic Immune thrombocytopenia*, *Hematol Oncol Clin N Am*, 2009, 23: 1275-1297.
73. Schoonen, W.M., Stasi, R., Gernsheimer, T. et al., *Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research*, *Database Br J Haematol*, 2009, 145; 235-244.
74. Rescorla, F.J., Engum, S.A., West, K.W. et al., *Laparoscopic splenectomy has become the gold standard in Bao W, Heck S, Karpoff M, et al. Improved Regulatory T cell Activity in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia Purpura Treated with Thrombopoietic Agents*, *Blood*, 2009, 114: Abstract 684.
75. Bussel, J.B., Kuter, D., Newland, A. et al., *Long-Term Efficacy and Safety of Romiplostim for the Treatment of Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): 5-Year Update From An Open-Label Extension Study*, *Blood*, 2009, 114: Abstract 681.
76. Kuter, D.J., Rummel, M., Boccia, R. et al., *Comparison of Splenectomy and Treatment Failure Incidence in Nonsplenectomized Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP) Receiving Romiplostim or Medical Standard of Care: 1-Year Treatment and 6-Month Safety Follow-up*, *Blood*, 2009, 114: Abstract 679.
77. Buchanan, G.R. et al., *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1/2 Study to Determine the Safety and Efficacy of Romiplostim in Children with Chronic Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP)*, *Blood*, 2009, 114: Abstract 680.

78. Stasi, R., Cheng, M., Saleh, M. et al., *Durable and overall platelet responses in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during long-term treatment with oral eltrombopag by splenectomy status: the RAISE Study*, Haematologica, 2009, 94(Suppl 2): Abstract 0231.
79. Bussel, J.B., Kuter, D., Pullarkat, V., *Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP*, Blood, 2009, 113: 2161-2171.
80. Saleh, M., Bussel, J., Cheng, G. et al., *Long-Term Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura with Oral Eltrombopag: Results From the EXTEND Study*, Blood, 2009, 114: Abstract 682.
81. Kuter, D.J., Bussel, J., Lyons, R. et al., *Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial*, Lancet, 2008, 371:395-403.
82. Cheng, G., Saleh, M., Bussel, J. et al., *Oral Eltrombopag for the Long-Term Treatment of Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Results of a Phase III, Double- Blind, Placebo-Controlled Study (RAISE)*, Blood. 2008, 112: Abstract 400.
83. Stasi, R., Evangelista, M., Stipa, E. et al., *Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management*, Thromb Haemost, 2008, 99: 4-13.
84. Kuter, D.J., *New thrombopoietic growth factors*, Blood, 2007, 109: 4607-4616.
85. Mazzucconi, M.G., Fazi, P., Bernasconi, S. et al., *Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience*, Blood, 2007; 109(4):1401-1407.
86. Bussel, J.B., Kuter, D., George, J. et al., *AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP*, N Engl J Med, 2006, 355:1672-1681.
87. Newlad, A., Caulier, M., Kappers-Klunne, M. et al., *An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura*, Br J Haematol., 2006, 135: 547-553.
88. Cines, D. et al., *The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity*, Blood, 2009, 113: 6511-6521.
89. George, J.N., *Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura*, Hematologica, 2009, 94:759-762.
90. Gernsheimer, Terry., *Chronic Idiopathic thrombocytopenic purpura: mechanism and pathogenesis*, The Oncologist, 2009, 14:12-21.
91. Cines, D., Lieberman, H., Stasi, R., *Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia*, Semin Hematol., 2009, 46 (suppl2) 1-19.
92. Michel, Marc et al., *The spectrum of Evans Syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases*, Blood, 2009, 114:3167-3172.
93. Lajus, S. and col., *Thrombocytopenia after abciximab use from different mechanism*, Thromb Haemost, 2010, 103 (3) 651-661.
94. Stasi, R. and col., *Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review*, 2009, Blood, 113: 1231-1240.
95. Kelton, John G., *Heparin-induced thrombocytopenic purpura: a historical perspective*, Blood, 2008, 112: 2607-2616.



PACIENTES PEDIÁTRICOS

