

PRONAP 2004

Programa Nacional de Actualización Pediátrica

Púrpuras

Dr. Hugo Donato

Estilos de crianza

Dr. Alberto José Chattás

Otitis media

Dr. Hugo Norberto Martín

Procesamiento Didáctico:

Lic. Amanda Galli

Lic. Claudia Castro

capítulo 1

Púrpuras

Introducción



Dr. Hugo Donato

- Consultor Honorario, Hematología, Hospital del Niño de San Justo.
- Vicepresidente, Sociedad Argentina de Hematología.
- Board Member, Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS).
- Vocal Titular, Comité de Hematología, Sociedad Argentina de Pediatría.

Se puede definir Púrpura como la presencia de hemorragias cutáneas (petequias, hematomas y/o equimosis), acompañada o no de sangrado activo en otras localizaciones (mucosas, epistaxis, etc.).

En primer lugar se enumerarán las causas y el plan de estudios de un síndrome purpúrico.

A continuación se hará una detallada revisión de la **Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI)**, la enfermedad **más frecuente e importante** de este grupo, y posteriormente se hará un breve resumen de los principales aspectos de otras patologías que, por su frecuencia y/o importancia deben ser conocidas.

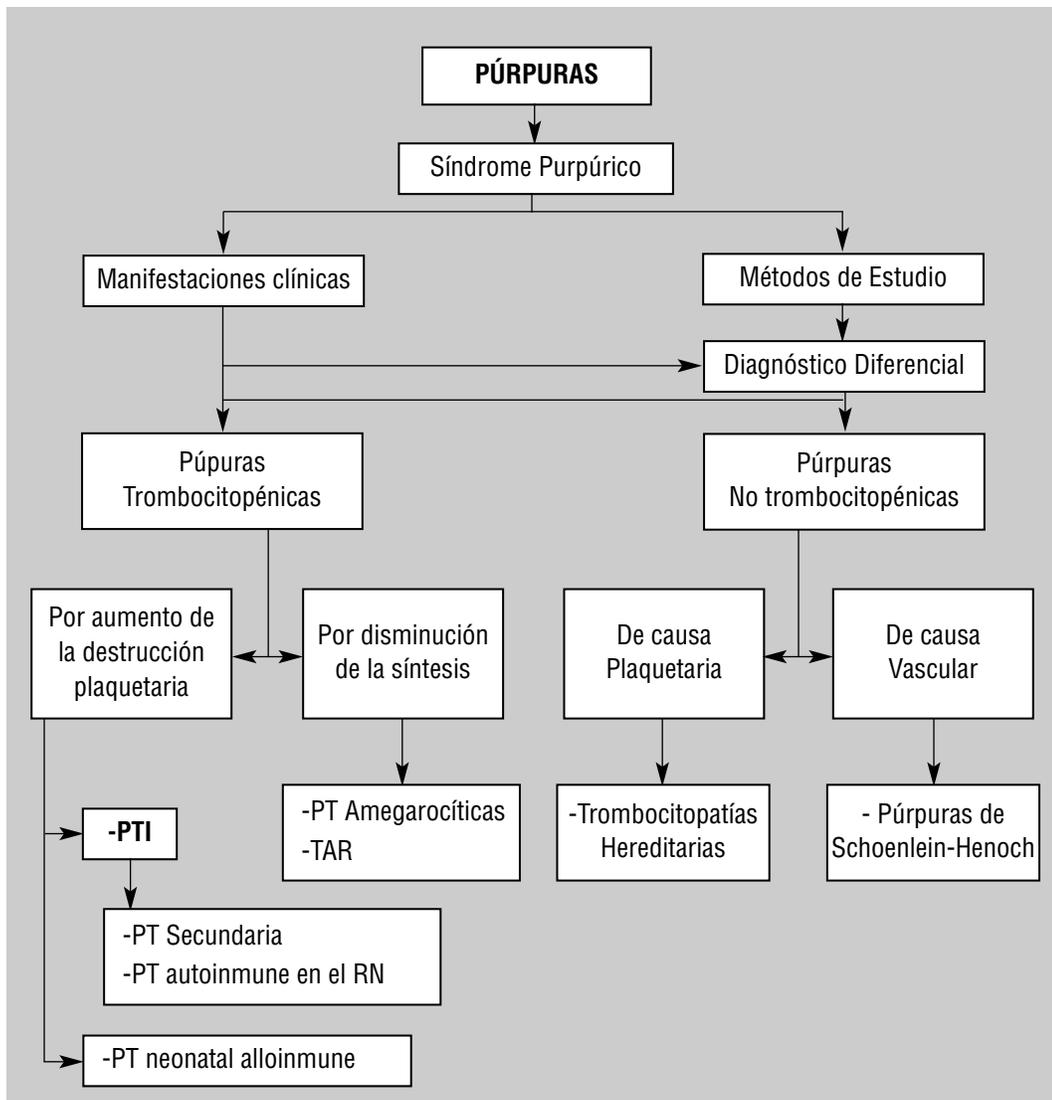
Objetivos



Esperamos que al finalizar el trabajo con este capítulo Ud. sea capaz de:

- ▶ Clasificar las púrpuras en función de la presencia o no de trombocitopenia.
- ▶ Describir el cuadro clínico de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI).
- ▶ Enumerar los criterios diagnósticos e indicar el plan de estudios para PTI.
- ▶ Conocer el tratamiento valorando las complicaciones más frecuentes y más graves.
- ▶ Describir las características más importantes del Síndrome de Schonleim-Henoch como Púrpura No Trombocitopénica más frecuente.
- ▶ Identificar el rol del pediatra en el diagnóstico de las Púrpuras.

Esquema de Contenidos



Síndrome purpúrico

Causas

Las púrpuras pueden ser consecuencia de trastornos plaquetarios –cuanti o cualitativos– o trastornos capilares. Las for-

mas de clasificarlas son múltiples, pero la mas práctica es hacerlo de acuerdo a la **presencia o no de trombocitopenia** (ver *Tabla 1*), facilitando así el enfoque diagnóstico etiológico.

Tabla 1: Clasificación de Púrpuras

T R O M B O C I T O P E N I C A S	A. Por aumento de destrucción	a. Congénitas:	<ul style="list-style-type: none"> - Púrpura Neonatal Alloimmune - Púrpuras Familiares (Wiskott-Aldrich, Bernard Soulier, May-Hegglin) - Infección intrauterina (VIH, Toxoplasmosis) - Secundarias a Enfermedad Materna (drogas, LES, infecciones, etc.) - Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI)
		b. Adquiridas:	<ul style="list-style-type: none"> - Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) - Púrpura postransfusional - Hiperesplenismo - Secundarias a: <ul style="list-style-type: none"> - Microangiopatía trombótica (Síndrome urémico hemolítico, coagulación intravascular diseminada, hemangioma gigante) - Anemia hemolítica autoinmune (Síndrome de Evans) - Anemia megaloblástica - Infecciones - Drogas - Colagenopatías - Tumores
	B. Por disminución de síntesis	a. Congénitas:	<ul style="list-style-type: none"> - Púrpura Trombocitopénica Amegacariocítica genética - Trombocitopenia asociada a ausencia de radio (TAR) - Secundaria a: <ul style="list-style-type: none"> - Drogas maternas (tiazidas, estrógenos, alcohol) - Infección intrauterina (rubéola, citomegalovirus) - Infecciones severas - Anemia de Fanconi - Enfermedades metabólicas
		b. Adquiridas:	<ul style="list-style-type: none"> - Secundaria a: <ul style="list-style-type: none"> - Invasión medular (leucemias, linfomas, tumores) - Aplasia medular - Drogas - Radiaciones - Infecciones severas

Continúa en página siguiente

Viene de página anterior

2. N O T R O M B O C I T O P E N I C A S	A. De causa plaquetaria	a. Congénitas:	<ul style="list-style-type: none"> - Tromboastenia de Glanzman - Síndrome del Pool de depósito - Parálisis secretoria - Síndrome de plaqueta gris - Síndrome de Wiskott-Aldrich - Síndrome de Bernard-Soulier - Síndrome de Chediak-Higashi - Enfermedad de von Willebrand
		b. Adquiridas:	<ul style="list-style-type: none"> - Intraplaquetarias: Síndromes mieloproliferativos, anemia perniciosa - Extraplaquetarias: Drogas (AAS, dipiridamol) Disproteinemias, hepatopatías, insuficiencia renal
	B. De causa vascular	a. Congénitas:	<ul style="list-style-type: none"> - Telangiectasia hemorrágica hereditaria (Rendu-Osler) - Pseudoxantoma elástico
		b. Adquiridas:	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Schonlein-Henoch - Síndrome de Kawasaki - Poliarteritis nodosa - Hemosiderosis pulmonar idiopática - Secundaria a infecciones virales
	C. De causa mixta	a. Congénitas:	<ul style="list-style-type: none"> - Osteogénesis imperfecta - Enfermedad de Ehler-Danlos - Síndrome de Marfan - Pseudoxantoma elástico
		b. Adquiridas:	<ul style="list-style-type: none"> - Escorbuto

Manifestaciones clínicas

El motivo habitual de consulta es la aparición de petequias y hematomas, acompañadas o no de sangrado por mucosas y por otros órganos (epistaxis, etc.). Otras veces el principal motivo es la aparición de "hematomas fáciles" (o sea, frente a traumatismos mínimos), o epistaxis reiteradas, o sangrado repetido por encías al cepillarse los dientes. En unos pocos casos puede aparecer trombocitopenia como hallazgo incidental durante un estudio solicitado por otros motivos (prequirúrgico, etc.).

En el **interrogatorio** debe investigarse especialmente forma de aparición (brusca o insidiosa), antecedente de haber padecido alguna enfermedad en las semanas precedentes, administración de medicamentos (aspirina, antibióticos, etc.), presencia de fiebre u otros síntomas generales (pérdida de peso, decaimiento, anorexia, artralgias, etc.). También debe interrogarse especialmente sobre algún tipo de antecedente de sangrado, aunque sea aparentemente poco importante, en los familiares directos del paciente. Al **examen físico** se deberá prestar atención al estado general del niño, y buscar espe-

cialmente la presencia de hepato y/o esplenomegalia y/o adenomegalias.

Completados la anamnesis y el examen físico, se podrá tener una presunción diagnóstica más precisa, que deberá ser confirmada posteriormente por métodos de laboratorio. Así por ejemplo, un niño hasta ese momento sano, que comienza con petequias y sangrado, tiene alta probabilidad de ser una PTI. En cambio en otro niño febril, con enfermedad aguda, compromiso del estado general y petequias, la presunción diagnóstica inicial puede ser una meningococcemia. En el niño pequeño que está cursando un catarro de vías aéreas superiores, al que su madre le ha administrado aspirina y que presenta petequias diseminadas, la impresión mas probable es que se trate de una púrpura no trombocitopénica secundaria a causa vascular (por acción del virus sobre el endotelio) o a causa plaquetaria (acción antiagregante del AAS). En el niño con hematomas de localización a franco predominio en miembros (especialmente inferiores), acompañados de artralgias (con o sin tumefacción articular) y/o dolor abdominal, el primer diagnóstico probable es la Púrpura de Schonlein-Henoch.

.....
También es muy importante el hallazgo de antecedentes de sangrado en familiares, ya que el mismo nos hará sospechar alguna púrpura de causa hereditaria.

Métodos de estudio

Una vez realizada la anamnesis y el examen físico del paciente, el plan de estudios a seguir es simple, constando en su gran mayoría de pruebas de laboratorio de bajo costo y fácil realización:

1. Hemograma con recuento de plaquetas (RP). Sirve para:

- Establecer si la púrpura es secundaria a trombocitopenia.
- Comprobar si las otras líneas celulares (hematíes y leucocitos) están o no alteradas.
- Determinar tamaño plaquetario, ya sea por la observación del frotis o mediante la medida del volumen plaquetario medio (VPM) en contadores automáticos. El tamaño plaquetario solo puede ser determinado por contadores automáticos altamente confiables (que no son los habitualmente usados en las guardias) o por hematólogos. La observación del frotis por parte de técnicos de laboratorio sin experiencia específica en hematología tiene nulo o mínimo valor.
- Observar si existen alteraciones morfológicas en las células sanguíneas (por ejemplo, inclusiones citoplasmáticas en los neutrófilos).

2. Tiempo de sangría (TS). Investiga fundamentalmente actividad plaquetaria, estando alterado tanto en las trombocitopenias como en los trastornos de funcionalismo plaquetario.

Es de destacar que en trombocitopenias, a igualdad de RP, el TS está más alargado en los casos secundarios a déficit de producción que en los debidos a destrucción periférica. Esto es debido a la presencia, en este último caso, de plaquetas gigantes, que son funcionalmente muy activas. Debe realizarse según el método de Ivy (en antebrazo, con manguito de presión colocado y utilizando lancetas especialmente graduadas (Template) de acuerdo a la edad del paciente.

El valor normal en lactantes y niños es de 3 a 9 minutos, en recién nacidos (RN)

puede estar ligeramente acortado (valor normal en el RN de término es de 2 a 4 minutos).

3. **Prueba del lazo (PL).** Investiga tanto actividad plaquetaria como del endotelio vascular. Por lo tanto, su utilidad es muy limitada.
4. **Retracción del coagulo (RC).** Es un indicador de actividad plaquetaria, estando alterado tanto en los trastornos cuantitativos como en los cualitativos.
5. **Medulograma:** Sirve para observar cantidad y morfología de los megacariocitos, así como para descartar la existencia de patologías infiltrativas de médula ósea (leucemias, tumores, etc.).
6. **Adhesividad y agregometría plaquetarias:** Son estudios altamente especializados que investigan todas las aspectos del funcionalismo plaquetario. Están indicados especialmente en aquellas púrpuras no trombocitopénicas. Sirven para diferenciar si la causa es de origen plaquetario o vascular. En el caso de los trastornos de funcionalismo plaquetario también indican el patrón característico de cada trombocitopatía.
7. **Anticuerpos antiplaquetarios (ACAP):** Existen diferentes pruebas para establecer si una púrpura es secundaria a etiología inmune (ver más adelante).

.....
El pediatra debe solicitar el hemograma con el recuento plaquetario. Todos los otros procedimientos diagnósticos deben ser realizados o solicitados por el médico hematólogo. Todo paciente con púrpura debe ser interconsultado

con el hematólogo, y más especialmente aún si ésta es trombocitopénica.

Diagnóstico diferencial

En la *Tabla 2* se puede ver cómo la interpretación de estos estudios permite ubicar a la causa de la púrpura en alguno de los cuatro grandes grupos.

El diagnóstico definitivo se obtendrá posteriormente combinando estos resultados con los otros datos clínicos y de laboratorio existentes.

No es necesario realizar todos los estudios en cada paciente. Se les debe realizar primero **hemograma con recuento plaquetario** y posteriormente, según el resultado:

- a) **Si hay trombocitopenia:** Definirla como: recuento de plaquetas inferior a $150.000 \times \text{mm}^3$. El TS, la PL y la RC no aportan datos, ya que al haber trombocitopenia van a estar alteradas, independientemente de su mecanismo.

El medulograma debe realizarse, salvo algunas excepciones que veremos más adelante, en todos los casos. Adhesividad y agregometría raramente aportan alguna utilidad, además de ser de muy difícil realización con RP bajos. La determinación de ACAP está indicada sólo para confirmar la etiología inmune de la trombocitopenia si existen dudas.

- b) **Si no hay trombocitopenia:** El TS es la prueba más útil para diferenciar causa plaquetaria de vascular. El medulograma no tiene indicación. Adhesividad y agregometría deben realizarse siempre. PL y RC no son necesarios habitualmente.

Tabla 2: Diagnóstico diferencial de síndromes purpúricos

ESTUDIO	TROMBOCITOPENICAS		NO TROMBOCITOPENICAS	
	<i>Dstrucción aumentada</i>	<i>Síntesis disminuida</i>	<i>Causa plaquetaria</i>	<i>Causa vascular</i>
Recuento plaquetario	Disminuido	Disminuido	Normal	Normal
Macro/Megaplaquetas	Sí	No	No/Sí	No
Megacariocitos	Aumentados/ Normales	Disminuidos	Normales	Normales
Tiempo de sangría	Prolongado	Prolongado	Prolongado	Normal/Prolongado
Prueba del lazo	Positiva	Positiva	Positiva/Negativa	Positiva/Negativa
Retracción del coágulo	Deficiente	Deficiente	Deficiente/Normal	Normal
Adhesividad y Agregometría	Normal/Deficiente	Normal	Deficiente	Normal
Anticuerpos antiplaquetarios	Positivo/Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Púrpuras trombocitopénicas

Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI)

La PTI fue descrita como entidad clínica en 1735 por Werlof, pero recién en 1887 Denys la asoció con disminución de plaquetas circulantes. En 1951 Harrington demostró la naturaleza inmune de la enfermedad al inyectar plasma de un paciente con PTI a un voluntario sano, observando una dramática caída del RP en pocas horas en el receptor, seguida de una lenta, gradual y espontánea recuperación hasta alcanzar valores normales.

Esta enfermedad, que tiene una incidencia anual de aproximadamente 40 a 50 casos por millón de menores de 15 años, presenta una serie de aspectos desconocidos y/o conflictivos que llevan a marcadas controversias aun no resueltas en muchos aspectos. Así, por ejemplo, el manejo clínico está generalmente basado en series de pacientes no controladas, atendiendo únicamente a los niveles de plaquetas circulantes. No se han logrado identificar fehacientemente indicadores

predictivos de evolución ni mucho menos de riesgo de muerte.

Los aspectos epidemiológicos también reflejan muchos dogmas basados en datos insuficientes o en opiniones personales. Tampoco está claro si la PTI es una única enfermedad o si, como parece ser más probable, representa un trastorno con características fisiopatogénicas heterogéneas influenciadas por factores ambientales y/o étnicos.

Varias guías que han tratado de dar pautas para el manejo de la enfermedad han sido publicadas en el mundo en los últimos años (USA, Gran Bretaña, Italia, Argentina, etc.), pero ninguna de ellas ha logrado aceptación masiva debido precisamente a que no están basadas en datos ciertos y comprobados sino fundamentalmente en opiniones personales de expertos, muchas veces encontradas entre sí.

La reciente creación, en 1997, del ICIS (Intercontinental Childhood ITP

Study Group), probablemente pueda dar respuesta a muchos de los interrogantes existentes, a partir de la creación de un grupo de trabajo internacional cuya finalidad es la de recolectar en forma prospectiva datos concernientes a un gran número de pacientes de todo el mundo para su posterior análisis y la obtención de resultados mucho más confiables.

Etioopatogenia

La PTI es una enfermedad autoinmune en la cual una respuesta inmune inadecuada (pérdida de tolerancia a los auto-antígenos), inducida por virus u otros agentes aun desconocidos, da como resultado la presencia de autoanticuerpos que reaccionan con las plaquetas.

Los antígenos plaquetarios más frecuentemente involucrados son las glicoproteínas (GP) IIb/IIIa (receptor del fibrinógeno) y GP Ib/IX (receptor de Factor von Willebrand). Como consecuencia de esta interacción, las plaquetas sensibilizadas con anticuerpos son removidas de la circulación por los macrófagos del sistema reticuloendotelial (SRE) en el bazo y otros órganos, por el mecanismo de fagocitosis mediada por receptores del Fc (fragmento Fc de las inmunoglobulinas). Sin embargo, las marcadas diferencias observables en la evolución clínica de esta patología sugieren fuertemente que, más que una única enfermedad, es la manifestación de un complejo de enfermedades. O sea que, probablemente, los mecanismos que llevan a la alteración del sistema inmunológico sean múltiples.

Se ha sugerido que en la PTI infantil en su forma autolimitada, generalmente

secundaria a infección viral, la pérdida de tolerancia inmunológica probablemente sea debida a mimetismo antigénico entre los epitopes (determinantes antigénicos) del virus y de las plaquetas, mientras que en la forma crónica el mecanismo sea el clásico de las enfermedades autoinmunes, por ejemplo, colagenopatías, etc.

Si bien la inmunopatogenia de la enfermedad es mediada por anticuerpos, estas patologías autoinmunes están bajo el control de las células Th y las citocinas producidas por las mismas. Se han demostrado numerosas alteraciones de la inmunidad celular en la PTI que llevan a variaciones en las concentraciones de distintas interleukinas (por ejemplo, aumento de Interleukina-2 en PTI crónica, pero no en aguda) que aun no han podido ser claramente interpretadas. Tampoco todos los factores predisponentes para PTI han sido identificados. La heterogeneidad de la enfermedad sugiere tanto influencias genéticas como ambientales. La variación en algunos genes claves puede llevar a pérdida de tolerancia inmunológica o a producción sostenida de autoanticuerpos. Los polimorfismos en algunas citocinas (TNE, IL-2 y otras), linfotoxinas y receptores para el fragmento Fc (Fc-RIIIa, Fc-RIIb) podrían estar relacionados con el desarrollo de PTI crónica en niños. Tampoco está claro aun el rol de las propias plaquetas sobre la respuesta inmune. Se ha demostrado que los autoanticuerpos y los anticuerpos inducidos por drogas pueden disminuir o aumentar la función plaquetaria. De hecho, en la trombocitopenia inducida por drogas la unión de los anticuerpos a la glicoproteínas (GP) IIb/IIIa lleva a activación parcial de las plaquetas. Esto incluye cambios conformacionales del complejo IIb/IIIa que producen una alteración de membrana que puede llevar a la exposición de neoantígenos capaces de desencadenar respuestas inmunes alteradas.

Criterios diagnósticos

Para realizar el diagnóstico de PTI deben estar presentes los **cuatro requisitos** siguientes:

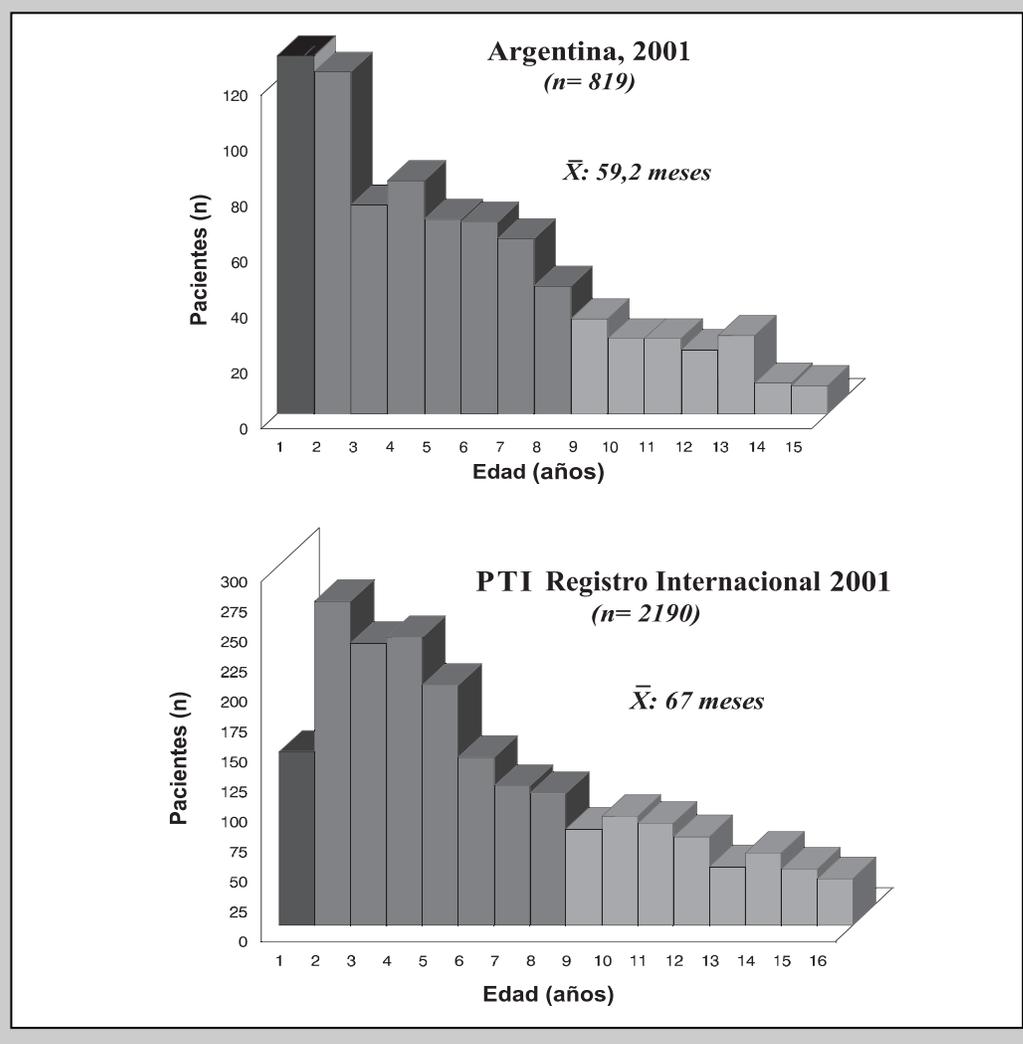
- Síndrome purpúrico con trombocitopenia (recuento plaquetario menor de 150.000/mm³).
- Ausencia de enfermedad infecciosa aguda concomitante (mononucleosis infecciosa, hepatitis, etc.).
- Ausencia de patología sistémica de base (colagenopatía, linfoma, infección por VIH, etc.).
- Megacariocitos normales o aumentados en médula ósea (este requisito

puede ser reemplazado por la ocurrencia de remisión espontánea completa en aquellos pacientes a los que no se les haya realizado punción de médula ósea).

Aspectos epidemiológicos

La PTI puede presentarse a cualquier edad. En nuestro país la edad media de presentación es de 59 meses (5 años), similar a la media del estudio internacional (ITP Registry I) de 67 meses. Sin embargo en nuestra población, a diferencia de otros países, la máxima incidencia se observa en los primeros 2 años de vida (ver *Figura 1*).

Figura 1: Distribución por edad pacientes con PTI



La distribución por sexo no muestra diferencias si se analiza el conjunto de los pacientes menores de 15 años. Sin embargo, tanto nuestros datos como varias comunicaciones internacionales recientes muestran en los primeros 2 años de vida un predominio de varones sobre mujeres (relación M:F aproximadamente 2:1). La enfermedad tiene una clara variación estacional, con una incidencia máxima en los meses de primavera.

.....
El antecedente de infección precedente puede ser detectado en aproximadamente el 50% de los niños con PTI. Se considera antecedente, a una infección viral o inmunización con vacuna a virus vivos atenuados ocurridos en las 4 a 6 semanas precedentes al comienzo de la sintomatología.

Sobre nuestra serie de 819 casos, el antecedente en el 73% de los pacientes correspondió a infecciones respiratorias agudas, en el 11% vacuna a virus vivos atenuado, en el 10,5% a enfermedades virales reconocibles (rubéola, sarampión, etc.) y en el 10% a otros cuadros infecciosos.

Cuadro clínico

La PTI generalmente se manifiesta de forma abrupta con la presencia de manifestaciones hemorrágicas en un niño previamente sano. En un pequeño número de pacientes, principalmente los mayores de 9 años, los síntomas van apareciendo insidiosamente, y son referidos desde semanas y hasta meses previos. En un mínimo número de casos la trombocitopenia se detecta como un hallazgo en algún análisis realizado por otro motivo, sin que el paciente haya presentado ningún tipo de hemorragia.

Al comienzo de la enfermedad las manifestaciones hemorrágicas son fundamentalmente cutáneas, observándose en

más del 90% de los casos. Le siguen en orden de frecuencia el sangrado por mucosas, epistaxis, hemorragia digestiva, hematuria y metrorragia. El examen físico no revela otros signos positivos aparte del cuadro purpúrico.

Si bien todavía no existe acuerdo respecto a la forma de catalogar una PTI por su severidad, se estima que la enfermedad es **leve** en aproximadamente 2/3 de los casos (66%), **moderada** en 30% y **severa** en 3-4%. También se puede catalogar como Púrpura "húmeda" o "seca", según que el paciente haya presentado o no sangrado activo en otras localizaciones que no sean la cutáneo-mucosa. Usando esta clasificación, el 70% corresponderán a púrpuras "secas".

Actualmente el ICIS está desarrollando un nuevo sistema de estadificación, que combina niveles de recuento plaquetario con manifestaciones clínicas y trastornos en la calidad de vida, con la finalidad de poder definir conductas terapéuticas específicas basadas sobre un gran número de pacientes. En la gran mayoría de los casos los síntomas de sangrado se van atenuando luego de transcurridos los primeros días de enfermedad, aunque el RP se mantenga sin cambios. Se desconoce el mecanismo por el cual esto sucede, pero probablemente sea debido a la presencia de macro y megaplaquetas circulantes, que son hemostáticamente muy activas. La incidencia de sangrado severo que comprometa la vida es baja y es debida fundamentalmente a hemorragia en sistema nervioso central (SNC), aunque siempre debe tenerse en cuenta el sangrado intraabdominal, especialmente después de algún traumatismo.

Plan de estudios al diagnóstico

Como ya se ha visto, el primer estudio a realizar en un niño con púrpura es el **hemograma con recuento plaquetario.**

El mismo mostrará una trombocitopenia de grado variable (con una media de aproximadamente $15.000/\text{mm}^3$ o $15 \times 10^9/\text{L}$ plaquetas), habitualmente con presencia de macro y/o megaplaquetas circulantes.

El paso siguiente es la **punción de médula ósea (PMO)**, con la doble finalidad de descartar otras patologías (leucemia, aplasia, infiltración tumoral, etc.) y determinar el número de megacariocitos.

.....

El hallazgo de una médula ósea normal, con megacariocitos en cantidad normal o aumentada, confirma el diagnóstico.

En los últimos años ha venido creciendo la idea de que, por tratarse de una patología generalmente benigna y con alto grado de certeza diagnóstica por las características de su presentación clínica, la PMO puede obviarse. En este caso, se recomienda esperar la remisión que confirmará el diagnóstico durante un tiempo prudencial. Se debe tener en cuenta que existe uniformidad de criterio en que esta conducta no puede mantenerse si se decide administrar al paciente tratamiento con corticoides, debido a que los mismos pueden llegar a inducir una remisión en caso de tratarse de una leucemia aguda. **Siempre se debe realizar PMO antes de indicar corticoides.**

Según la conducta recomendada por los Consensos sobre Diagnóstico y Tratamiento de la PTI editados por la Sociedad Argentina de Pediatría y por la Sociedad Argentina de Hematología, la PMO debe realizarse si a los 15 días el recuento plaquetario (RP) persiste en valores similares a los del momento del diagnóstico; si el RP experimenta un aumento parcial, queda a criterio del médico tratante su realización posterior. También queda a criterio del médico tra-

tante su realización en cualquier momento en caso de que el paciente presente hemorragias severas. Sin embargo, si la trombocitopenia persiste **más de 6 meses**, el diagnóstico debe siempre ser confirmado mediante la realización del medulograma. La conducta a seguir respecto a la realización o no de PMO al diagnóstico sigue siendo tema de controversia mundial, con gran variabilidad en los grados de aceptación de la misma en distintos países.

Según los últimos datos del ITP Registry sobre 2.540 pacientes, la realización de medulograma al ingreso se realizó en el 50% de los pacientes, con notables variaciones entre las distintas zonas del mundo –desde 16% en los países de América del Norte a 80% en Europa Oriental–. En Sudamérica (Argentina y Brasil) la PMO se realizó en casi el 70% de los casos.

Otros estudios que se deben realizar al ingreso son:

- **Coagulograma básico:** Tiempos de Protrombina, parcial de Tromboplastina activado y de Trombina.
- **Prueba de Coombs directa.**
- **Serología viral:** las determinaciones mínimas a realizar deben ser para Epstein Barr y para VIH. Otras determinaciones, por ejemplo Citomegalovirus (CMV) o hepatitis, quedan sujetas a la disponibilidad de realización y al grado de sospecha existente.
- **Estudio de colagenopatía:** debe realizarse de rutina en todo paciente mayor de 10 años. En pacientes menores su realización está justificada si existen otros signos clínicos o de laboratorio que hagan sospechar su existencia.

La detección de anticuerpos antiplaquetarios (ACAP) no es un estudio que deba realizarse de rutina. Todas las plaquetas están recubiertas de Inmunoglo-

bulina G. El dosaje de la cantidad de Inmunoglobulina G asociada a membrana plaquetaria (PAIgG) determina la cantidad de anticuerpo pegado a la plaqueta, la que está aumentada en los casos de trombocitopenias de origen inmune. Sin embargo, **su utilidad clínica es muy limitada, ya que si bien presenta una sensibilidad de 80 a 95%, su especificidad es solo del 45 a 64%**. O sea que, si bien la PAIgG está elevada en la gran mayoría de los pacientes con PTI y otras trombocitopenias de origen inmune, también lo está en los pacientes con trombocitopenias por destrucción periférica de causa no inmunológica. La explicación a este fenómeno parece ser que los niveles de PAIgG son mayores cuanto más jóvenes son las plaquetas, y van declinando a medida que las mismas van envejeciendo en la circulación.

Además, los verdaderos anticuerpos antiplaquetarios contribuyen sólo mínimamente a la cantidad total de PAIgG. Por lo tanto, esta determinación sería más un índice de producción plaquetaria aumentada que de destrucción inmune. Actualmente esta determinación está siendo reemplazada por la detección de anticuerpos dirigidos contra determinados complejos glicoproteicos de las plaquetas, especialmente las Glicoproteínas IIb/IIIa, con niveles de sensibilidad de aproximadamente 50% y especificidad de 80%.

Tratamiento inicial

El tratamiento de una PTI al diagnóstico consiste, en primer lugar, en medidas generales tendientes a disminuir el riesgo de hemorragias severas.

Entre éstas se deben destacar:

- a) Prohibir la realización de deportes de contacto.

- b) Prohibir la ingesta de aspirina y otros medicamentos antiagregantes o anticoagulantes.
- c) Evitar las inyecciones intramusculares.
- d) No administrar vacunas.
- e) Suspender los tratamientos de desensibilización alérgica (por la inyección y su acción sobre los mecanismos inmunológicos regulatorios).

En lo concerniente al manejo específico de la enfermedad, no existe aun acuerdo sobre cuál es la medida más efectiva y menos riesgosa. Se puede optar por una conducta expectante, de observación estricta y no intervención a menos que se detecten factores considerados de riesgo, o por una conducta de terapia activa tratando de prevenir la aparición de hemorragias severas.

Dado que no existen aun parámetros que nos permitan detectar cuál paciente va a padecer un sangrado severo y cuál no, las opiniones al respecto son muy diversas. Se han establecido en el mundo diversas guías y/o consensos sobre manejo de la PTI, pero todas ellas están basadas más en experiencias de expertos que en demostraciones objetivas. Así, por ejemplo, se ha postulado tratar las púrpuras "húmedas" pero no las secas, o se ha establecido que los niños con hemorragias en fondo de ojo están más expuestos a padecer hemorragia de SNC, o tratar sólo a los pacientes con RP por debajo de ciertos niveles, o de acuerdo a distintas estadificaciones indicativas de gravedad. Esta falta de acuerdo probablemente pueda ser solucionada en un futuro a partir de los estudios cooperativos internacionales en marcha del ICIS.

En nuestro país, la conducta recomendada por los Consensos sobre Diagnóstico y Tratamiento de la PTI editados

por la Sociedad Argentina de Pediatría y por la Sociedad Argentina de Hematología es tratar en forma activa a los pacientes que presentan $RP \leq 15 \times 10^9/L$ o $15.000/mm^3$.

Igualmente se debe destacar el hecho de que todos los tratamientos actualmente disponibles son sintomáticos, ya que tienen como única finalidad elevar el RP y disminuir la intensidad de las hemorragias. Los mismos actúan sobre una o varias de las siguientes etapas del proceso fisiopatogénico: inhibición de la función de los receptores Fc γ del macrófago, inhibición de la producción de anticuerpos, y estimulación de la síntesis de plaquetas. Ninguno de ellos actúa, al menos hasta donde sabemos, sobre el mecanismo básico de la enfermedad y, por lo tanto, la evolución final de la misma no es influenciada por su administración. Además su efecto se mantiene sólo durante un tiempo limitado y, al suspender el tratamiento, los valores vuelven generalmente a sus niveles basales.

Los **corticoides** son el tratamiento clásico de la enfermedad, siendo utilizados desde hace aproximadamente 50 años. Su mecanismo de acción es multifactorial (ver *Figura 2*), pero se basa fundamentalmente en la inhibición de la eliminación de las plaquetas recubiertas por anticuerpos por parte del Sistema Retículo Endotelial, a través de múltiples mecanismos, algunos comprobados y otros sospechados. Entre ellos podemos enumerar la disminución de la adherencia a los granulocitos, inhibición de las capacidades fagocítica y bactericida, inhibición de los receptores monocitarios para IgG y C3, disminución de la actividad quimiotáctica monocitaria e inhibición de la unión anticuerpo-membrana plaquetaria. También se ha demostrado una disminución en la cantidad de anticuerpos circulantes, secundaria a inhibición de la produc-

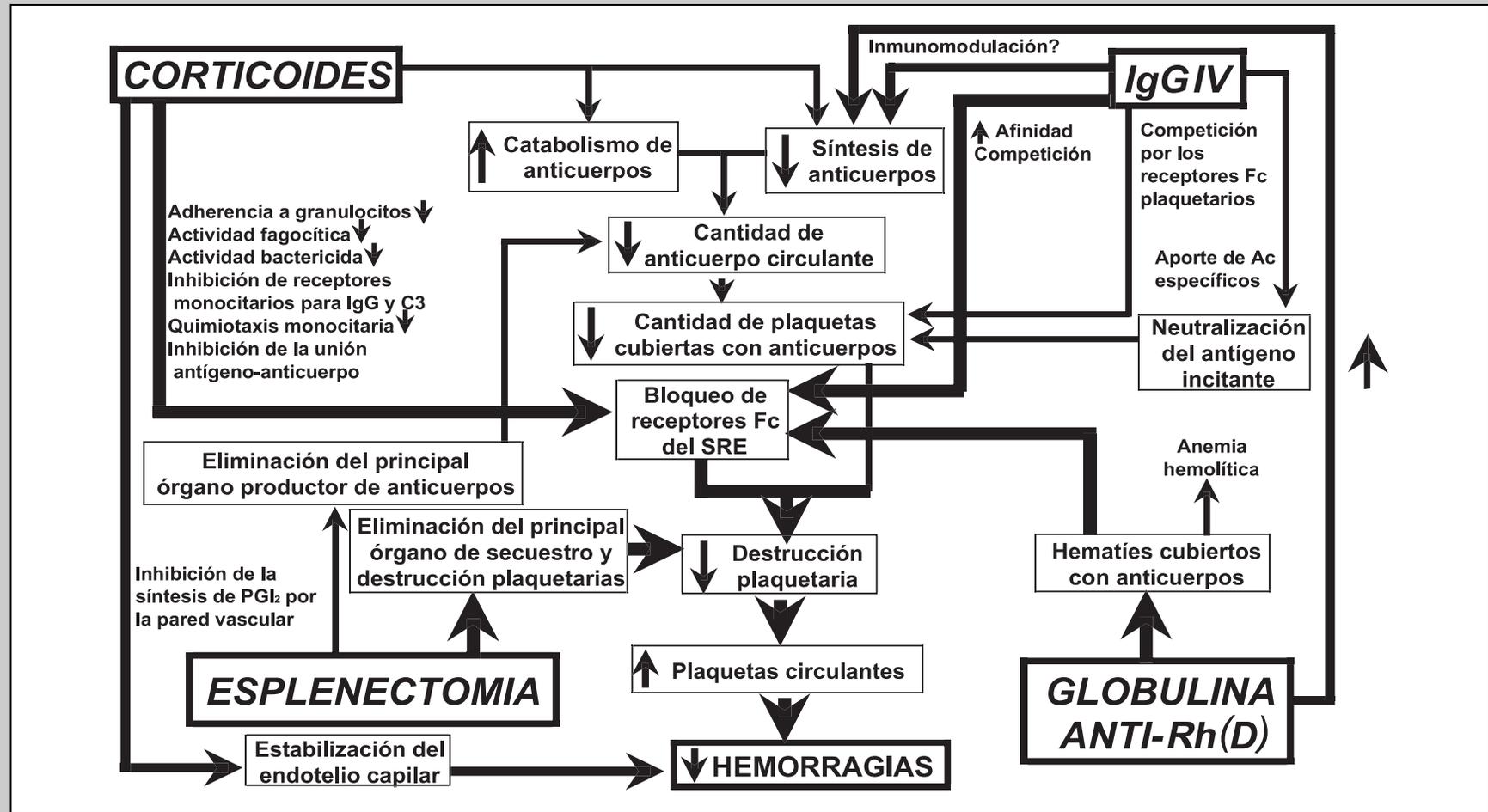
ción y aumento del catabolismo de los mismos por parte de los corticoides. Este efecto, sin embargo, parece ser mucho menos importante desde el punto de vista clínico con las dosis de corticoides utilizadas habitualmente. La combinación de estos dos mecanismos da como resultado una disminución de la destrucción plaquetaria, con consiguiente aumento del número de plaquetas circulantes y, como consecuencia, una disminución de las manifestaciones hemorrágicas. Ambos mecanismos son dosis-dependientes, y por lo tanto su efecto va a estar condicionado fundamentalmente por la dosis que se pueda administrar, de acuerdo a la tolerancia del paciente.

Un tercer mecanismo es la acción del corticoide estabilizando la pared vascular y corrigiendo las anomalías endoteliales, a través de la inhibición de la síntesis de PGI₂ por la pared vascular. Una clara demostración de este efecto está dada por la observación del acortamiento del tiempo de sangría observable con la administración de corticoides, aun cuando el RP no se haya modificado.

El tratamiento con corticoides, si bien es el más barato de los actualmente disponibles, no siempre es efectivo a las dosis utilizables clínicamente y tiene como principal limitación los serios efectos colaterales no deseados que provoca su administración durante un tiempo prolongado: retardo de crecimiento, osteoporosis, hiperglucemia, hipertensión arterial, cataratas, retención hídrica, psicosis, acné, facies cushingoides.

La eficacia de esta terapia no ha sido extensamente estudiada y no está claramente establecida. Mientras en dos estudios aleatorizados se observó un aumento del RP en los pacientes que recibían corticoides en comparación con el grupo control, en otro de similares característi-

Figura 2: Mecanismos de acción de los distintos tratamientos



cas realizado en nuestro país no se pudo demostrar dicho efecto.

Los **esquemas terapéuticos** utilizables son cuatro:

- 1) El clásico es la administración por vía oral de Prednisona, 1 a 2 mg/kg/día, durante 3 a 4 semanas.
- 2) Una interesante alternativa a este esquema está siendo utilizada desde hace pocos años, con la administración de Prednisona, también por vía oral, a dosis de 4 a 6 mg/kg/día durante 4 días consecutivos; de esta forma, se evitan los efectos colaterales no deseados de la administración prolongada.
- 3) Algunos autores utilizan Dexametasona por vía oral, a dosis de 20 a 40 mg/m²/día durante 4 días consecutivos. Otra opción, especialmente en casos de intolerancia o contraindicación a la vía oral o cuando se busca una respuesta más rápida, es la administración de pulsos de Metilprednisona por vía intravenosa, a dosis de 30 mg/kg/día durante 3 días consecutivos. Cada vez que se suspende cualquiera de estos tratamientos, los niveles de plaquetas circulantes vuelven a sus valores iniciales en pocos días, excepto que la enfermedad haya remitido espontáneamente.
- 4) Otra opción terapéutica es la administración de Inmunoglobulina G por vía intravenosa IgGIV.

En 1980, y merced a la observación de remisión de la plaquetopenia luego de la administración de IgGIV a un niño con PTI severa e hipogammaglobulinemia secundaria, se realizó un estudio aleatorizado para confirmar este efecto en pacientes con PTI crónica. Los resultados del mismo (Imbach, 1981) mostraron que todos los pacientes respondieron a la administración de IgGIV con un importante y rápido aumento del RP, alcanzan-

do valores normales en todos ellos. Este efecto era transitorio y a las 3 semanas las plaquetas volvían a bajar, aunque se estabilizaban a niveles ligeramente superiores a los basales. Posteriormente se demostró el mismo efecto en niños y adultos con PTI aguda. El mecanismo de acción es múltiple y aun no está claramente establecido (ver *Figura 2*).

El efecto principal sería el bloqueo, por un mecanismo de competición, de los receptores Fc de las células del sistema retículo endotelial. De tal forma, estos receptores se saturan con la IgG administrada y no están disponibles para unirse a los anticuerpos fijados a la membrana plaquetaria.

También se han demostrado o planteado diversos efectos inmunorregulatorios o inmunomoduladores, como ser disminución de la síntesis de anticuerpos a través de un aumento de la actividad de los linfocitos T supresores, aporte de anticuerpos específicos antiidiotipo y anticitoquinas, inhibición de la activación del complemento, modulación de la producción de citoquinas y sus antagonistas, e inhibición de la proliferación de algunas poblaciones linfocitarias B, entre otros. Un ejemplo claro de la existencia de estos otros mecanismos de acción inmunomoduladores es la demostración del comportamiento de los niveles séricos de IgM durante y después del tratamiento con IgGIV, ya que los mismos siguen el mismo patrón (ascenso, pico y descenso), con unos días de retardo, que los de la IgG. Recientemente también se ha planteado la posibilidad de inducir un aumento del catabolismo de los anticuerpos a través de la ocupación del FcγRn, un receptor expresado en las células endoteliales.

La IgGIV puede utilizarse con tres esquemas terapéuticos distintos. El original fue la administración a 400 mg/kg/día durante 5 días consecutivos. Este esquema casi no es usado en la actualidad, ya que

fue reemplazado por la administración a 1 gr/kg/día durante 2 días consecutivos. De esta forma, se obtiene una respuesta más rápida y de igual duración que con el primero. Una alternativa aparecida en los últimos años es la administración de una única dosis de 800 mg/kg, con la cual parecen obtenerse los mismos resultados que con el tratamiento a 1 gr/kg/día x 2 días, con un costo considerablemente menor. El porcentaje de respuestas a cualquiera de estos dos últimos esquemas en PTI aguda pediátrica es superior al 90%, obteniéndose aumentos rápidos —generalmente en 24 a 48 hs— de los niveles de plaquetas circulantes. La duración del efecto va generalmente paralela a la sobrevida de la IgG administrada, y por lo tanto no dura más de 2 a 3 semanas.

Las **complicaciones** más frecuentes del tratamiento con IgGIV son cefalea, náuseas y fotofobia; estas manifestaciones pueden abolirse o atenuarse enlenteciendo el pasaje del medicamento. También puede aparecer fiebre, que debe ser manejada con antipiréticos. El efecto colateral más severo es la **reacción anafiláctica**, que ocurre generalmente en pacientes con deficiencia total de IgA. No es rutina la determinación previa de IgA ya que es muy poco frecuente esta deficiencia. Su realización demora un tiempo, del cual habitualmente no disponemos ya que la administración de IgGIV es una urgencia. Para prevenir esta complicación altamente infrecuente pero potencialmente letal, se debe comenzar toda infusión de IgGIV **a ritmo muy lento y con presencia de un médico** al lado del paciente, para intervenir frente a un efecto adverso grave como es el shock anafiláctico. Una vez superados los primeros minutos de la infusión sin problemas, ésta debe administrarse al ritmo habitual.

Otro efecto secundario serio es la **meningitis aséptica**, que generalmente comienza con signos de hipertensión endocraneana a las 24-48 horas del comienzo de la infusión. También puede

presentarse anemia hemolítica secundaria a aloanticuerpos eritrocitarios existentes en la preparación de IgG. Con respecto a la transmisión de agentes virales, no se han comunicado casos de VIH o hepatitis B. Algún caso aislado de transmisión de hepatitis C se produjo con un preparado posteriormente sacado del mercado.

El uso de la Globulina anti-Rh (D) intravenosa como tratamiento de la PTI fue descrito por Salama en 1983, pero recién en los últimos 10 años se ha extendido su uso, fundamentalmente por representar un tratamiento de eficacia similar a la IgGIV, pero a un costo mucho menor. Su mecanismo básico de acción (ver *Figura 2*), es recubrir a los eritrocitos Rh positivos con las moléculas de IgG anti-D. De tal manera, estos anticuerpos adsorbidos a la membrana del hematíe compiten por los receptores Fc de las células del SRE con los anticuerpos adsorbidos a la membrana plaquetaria. Como los anticuerpos antieritrocitarios tienen mayor afinidad por los receptores que los antiplaquetarios, el resultado es que producen una saturación de estos receptores, que ya no quedan disponibles para unirse a los anticuerpos unidos a las plaquetas. Esto lleva a la disminución del grado de destrucción plaquetaria y, en consecuencia, al aumento del RP y la disminución de las manifestaciones hemorrágicas.

Como surge del enunciado de este mecanismo, esta terapia es aplicable sólo a pacientes Rh positivos (85% de la población). Sin embargo, varias observaciones clínicas y de laboratorio han llevado a proponer otros mecanismos de acción. Una de las observaciones más notables es el hecho de que la administración de Globulina anti-Rh (D) monoclonal, en vez de Globulina anti-Rh (D) de pool, no es efectiva para el tratamiento, llevando a inferir que otros mecanismos, probablemente inmunomoduladores, podrían estar en juego.

La administración de Globulina anti-Rh (D) se realiza por vía intravenosa, a una única dosis de 50 a 75 ug/kg. La respuesta es ligeramente más lenta que con IgGIV, y la duración es similar en ambas. La eficacia no es tan alta, pero está alrededor del 70-80%.

El efecto indeseado más frecuente es la presencia de un cierto grado de hemólisis, que generalmente hace descender el hematocrito en 3 a 4 puntos, sin compromiso para el paciente. Muy aisladamente se ha comunicado algún caso de hemólisis masiva inducida por este tratamiento.

No hay hasta el momento indicaciones para preferir el uso de uno u otro de los tratamientos previamente enumerados. La elección del mismo sigue siendo decisión del médico tratante, considerando beneficios, riesgos, disponibilidad y costos de cada uno de ellos.

Según los datos del ITP Registry sobre 2.540 pacientes, los tratamientos recibidos se dividieron en partes casi iguales (1/3 cada uno) entre corticoides, IgGIV y conducta expectante, aunque es de destacar que hubo marcadas diferencias en los porcentajes en distintas partes del

mundo. También se observó que la media de RP en los pacientes a los que se indicó IgGIV fue significativamente más baja que a los que se les administró corticoides (8,1 vs 13,3 x 10⁹/L plaquetas, respectivamente), sugiriendo que la IgGIV fue el tratamiento de elección utilizado en los casos considerados más severos.

Evolución

Se acepta en forma arbitraria que una PTI se transforma en crónica cuando han pasado mas de 6 meses desde el diagnóstico sin alcanzar remisión.

De acuerdo a esta definición aproximadamente el 70% de los pacientes presenta la forma aguda de la enfermedad.

Desde hace largo tiempo se ha tratado de establecer cuáles factores clínicos o de laboratorio pueden servir como pronóstico de evolución. De ellos, el más importante parece ser la edad, ya que los pacientes tienen mejor evolución cuanto más jóvenes son. Así, en los menores de 1 año se alcanza la remisión en aproximadamente el 80%, porcentaje que desciende a 70% en los de 1 a 9-10 años y a 50% en niños mayores y adolescentes (ver *Tabla 3*).

Tabla 3: Porcentaje de remisión según grupo etario

EDAD	REMISIÓN n (%) Argentina	REMISIÓN n (%) ITP Registry
2 – 12 meses	92/109 (84,4%)*	103/134 (76,9%)*
1 – 10 años ^(a)	314/463 (67,8%)*	933/1297 (71,9%)*
> 10 años ^(b)	52/110 (47,3%)*	147/311 (52,7%)*
Total	458/682 (67,1%)	1.183/1.742 (67,9%)

* p < 0,001 para todas las diferencias entre grupos etarios

(a) 1 – 9 años en el grupo argentino

(b) > 9 años en el grupo argentino

El rol de otros factores, como ser sexo, recuento plaquetario al ingreso, el antecedente de infección precedente y severidad al diagnóstico no está aún claro, pero no parece ser importante.

El 50% de los pacientes que remiten lo hacen dentro de las primeras 4 semanas de enfermedad, y a los 4 meses ya ha alcanzado remisión el 93% (ver *Figura 3*).

El hecho de catalogar a un paciente como portador de una PTI crónica no implica que ya no pueda alcanzar remisión espontánea. De hecho, en nuestro grupo 73 de 229 pacientes (31,9%) con PTI crónica no esplenectomizados remitieron espontáneamente entre los 6 meses y los 10 años del diagnóstico. Es notable que 33 de ellos (45,2%) lo hicieron entre el 6° y el 12° mes del diagnóstico (ver *Figura 4*). Resultados

Figura 3: Momento de remisión en PTI aguda

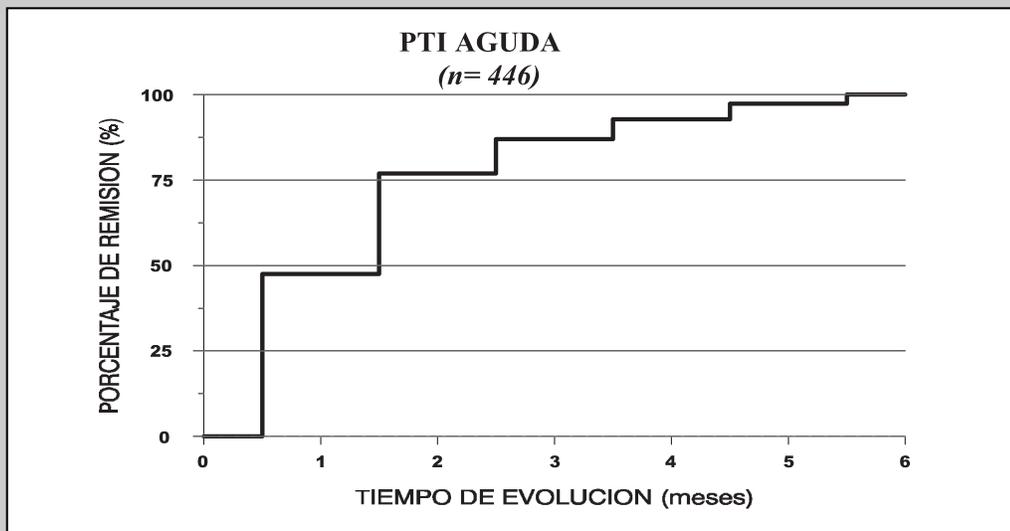
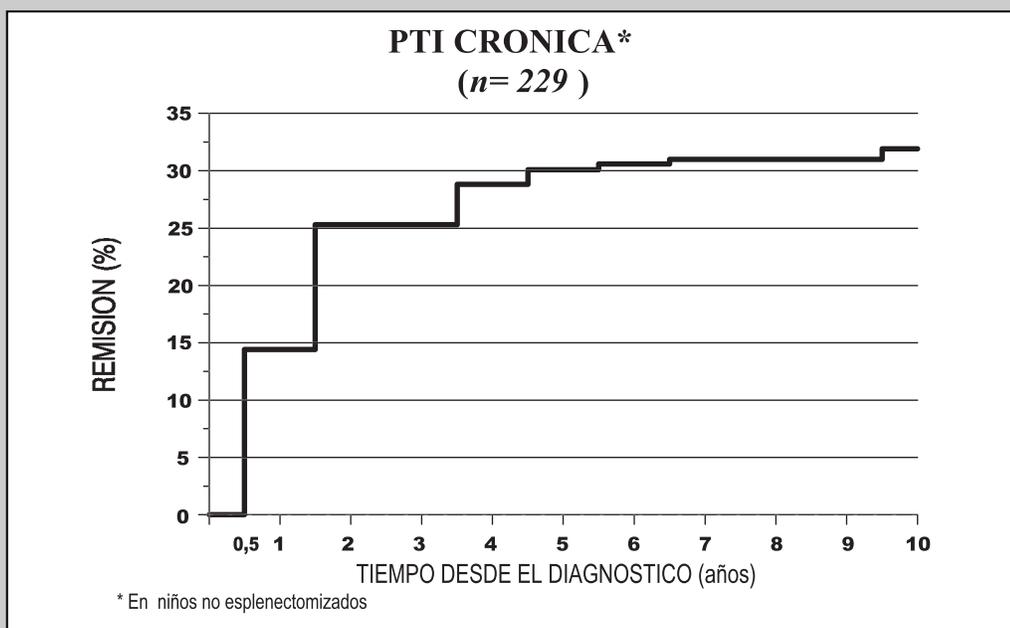


Figura 4: Momento de remisión en PTI crónica



similares han sido obtenidos del análisis del ITP Registry. Esto ha llevado a replantearse si el límite de 6 meses tomado arbitrariamente para definir una PTI como crónica no debería ser llevado a los 12 meses, siendo tema de discusión actualmente.

Los pacientes con la forma **crónica** de la enfermedad presentan un comportamiento clínico muy polimorfo, oscilando entre los que presentan hemorragias severas y/o frecuentes a aquellos totalmente asintomáticos a pesar de tener grados de trombocitopenia similares.

Otros pacientes (3-4% del total) curan lo que se llama forma **recidivante o recurrente**, ya que alcanzan RP normales que pueden mantenerse durante largos períodos para luego volver a descender, ya sea en forma espontánea o inducida por algún factor exógeno (infección viral, vacuna, etc.), posteriormente normalizarse nuevamente, y así repetir varios episodios a lo largo de meses o años. Las causas de este comportamiento alternante, así como la heterogeneidad del cuadro clínico en las formas crónicas habituales, no se conocen.

Durante el seguimiento de estos pacientes es imprescindible evaluar periódicamente a través de los estudios correspondientes, si la trombocitopenia es la primera o única manifestación de otra patología de base, como ser lupus eritematoso, linfoma, síndrome antifosfolipídico o tiroiditis autoinmune.

Tratamiento de la PTI crónica

En el tratamiento de una PTI crónica se deben mantener las mismas medidas generales tendientes a disminuir el riesgo de hemorragias severas que fueron toma-

das al inicio. En lo concerniente al manejo específico de la enfermedad, tampoco aquí existe aun acuerdo sobre cuál es la medida más efectiva y menos riesgosa.

Se puede optar por una **conducta expectante**, de observación estricta y no intervención a menos que se detecten factores considerados de riesgo (que analizaremos mas adelante), o por **una conducta de terapia activa**.

En este ultimo caso, las opciones son:

- Esplenectomía.
- Tratamiento sintomático.
- Terapia inmunosupresora.

La esplenectomía (EPT) es el tratamiento de elección.

Actúa fundamentalmente disminuyendo el grado de destrucción de las plaquetas, al eliminarse el principal órgano de secuestro y destrucción plaquetarias (ver *Figura 2*). Como mecanismo adyuvante, al eliminarse también el principal órgano productor de anticuerpos, habría una síntesis disminuida de anticuerpos antiplaquetarios que también contribuiría a obtener una menor destrucción plaquetaria. Con la EPT se obtiene normalización del recuento plaquetario en aproximadamente el 80% de los pacientes. Sin embargo debe siempre tenerse en cuenta que estos mecanismos no son curativos "per se", sino que solamente tienen un efecto paliativo. Si bien el paciente es considerado "curado" por mantener recuento plaquetarios normales durante el resto de su vida, muchos de ellos presentan aun plaquetas recubiertas con ACAP y, por lo tanto, mantienen un grado de destrucción mínima que puede ser compensado por un aumento simul-

táneo de la producción de plaquetas por la médula ósea.

Esta situación, que se ha llamado estado trombocitolítico compensado, puede desequilibrarse por algún factor desencadenante (por ejemplo, anemia megaloblástica) y llevar a la aparición de sintomatología purpúrica nuevamente. Otro inconveniente que puede llegar a presentarse es el pasaje transplacentario pasivo de ACAP de la madre al feto, con la consiguiente trombocitopenia en el neonato.

Salvo raras excepciones dadas por la ocurrencia de hemorragia severa que comprometa la vida, la decisión de realizar o no la esplenectomía (EPT) debe ser consensuada entre el paciente, sus padres y el médico tratante, luego de evaluar el peso de los factores que se comentan a continuación.

- En primer lugar, se debe estimar cuales **son los factores de riesgo** determinados por la enfermedad existentes en el paciente, considerando como tales especialmente a los $RP \leq 15 \times 10^9/L$ ($15.000/mm^3$) y/o la ocurrencia de manifestaciones hemorrágicas importantes (ya sea por su volumen o por su localización).
- En segundo lugar, evaluar el riesgo de infección sistémica fulminante secundaria a la EPT. Este factor está determinado fundamentalmente por la edad, ya que el riesgo es mayor cuanto menor es la edad del paciente. Por lo tanto, es conveniente postergarla hasta cumplir los 10 años; si esto no fuera factible, se trata de realizarla después de cumplidos los 5 años; por debajo de esa edad sólo deben esplenectomizarse aquellos pacientes que presenten factores de riesgo con potencial compromiso vital. Un factor clave en la decisión de realizar la EPT

es el grado de limitación en la calidad de vida que la enfermedad le acarrea al paciente; de hecho, la enorme mayoría de las EPT se realizan con la finalidad principal, buscada tanto por el paciente como por sus padres, de suprimir las limitaciones existentes para una vida normal. Por último, nunca debe olvidarse que la posibilidad de remisión espontánea de la PTI está siempre presente, aun después de muchos años de evolución, ya que se han comunicado remisiones hasta 10 años después del diagnóstico.

Si las características del niño lo permiten, la esplenectomía (EPT) debe realizarse por vía laparoscópica. Previo a la intervención quirúrgica el paciente debe recibir, por lo menos 2 semanas antes, vacunación contra Haemophilus Influenzae, Neumococo y Meningococo. Luego de realizada la cirugía, deberá recibir profilaxis con penicilina, ya sea diariamente por vía oral o mensualmente por vía intramuscular. Desde la introducción de la vacunación profiláctica previa, la incidencia de infecciones severas post-esplenectomía ha disminuido dramáticamente.

Una segunda opción es el **tratamiento sintomático**. Si la EPT esta contraindicada, fracasó o no fue aceptada, y el paciente presenta en forma continua $RP \leq 15 \times 10^9/L$ o hemorragias severas, se puede tratar de mantener RP por encima de los valores considerados de alto riesgo, mediante la indicación de una o varias de las mismas opciones terapéuticas enumeradas como tratamiento de la fase aguda (corticoides, IgGIV, Globulina anti-Rh (D)). Estas se deben administrar cuando la sintomatología del paciente así lo requiera, y tratando siempre de buscar la que tenga mayor efecto con menor riesgo de efectos indeseados.

La última alternativa es la terapia inmunosupresora. Si todas las medidas anteriormente enumeradas no dieron resultado y el paciente persiste con trombocitopenia severa y/o hemorragias importantes (PTI crónica refractaria), se puede intentar una terapia dirigida a disminuir/anular la producción de anticuerpos, utilizando alguno de los medicamentos enumerados a continuación: Alfa Interferón, Ciclosporina A, Azatioprina, Vincristina, Vinblastina, Ciclofosfamida, Danazol, Anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab).

Los resultados más alentadores en la actualidad parecen ser los obtenidos con este último, pues en una recopilación de pacientes así tratados, ya sea como estudios fase I/II o como casos aislados, se obtuvo respuesta en 71/104 (68%) pacientes (predominantemente adultos) con trombocitopenias inmunes. Sin embargo, hasta la fecha no se ha podido demostrar supresión específica de la producción de ACAP con ninguno de estos tratamientos, y tampoco se conoce con exactitud dosis, frecuencia y duración óptimas de cada uno de ellos. Estas incógnitas son aun mayores en la población pediátrica, debido a la muy escasa experiencia en niños, ya que se estima que solo 1 a 2% de los pacientes pediátricos con PTI llega a requerir algún tipo de terapia inmunosupresora. Además, se debe siempre tener en cuenta que la indicación de este tipo de tratamiento debe ser muy cuidadosamente evaluada, ya que son terapias de alto riesgo con elevada incidencia de efectos secundarios indeseables, comenzando por el estado de inmunosupresión generalizada que inducen, y siguiendo por la toxicidad propia de cada una de ella (por ejemplo, neutropenia con el Interferón, hipertensión arterial y/o hipomagnesemia con la Ciclosporina A).

Complicaciones. Hemorragia intracraneal

La hemorragia intracraneal (HIC) constituye la complicación más severa de la PTI, con una incidencia actual de alrededor del 0,2%.

.....

Su prevención es uno de los motivos principales para adoptar alguna conducta terapéutica activa.

La decisión de tratar o no a un paciente con PTI pasa fundamentalmente por el hecho de balancear los posibles efectos colaterales indeseables de los tratamientos disponibles con el riesgo de ocurrencia de HIC. Sin embargo, aun no conocemos con certeza cuáles son los factores causales ni los predictivos de la misma, debido a su muy baja frecuencia. Por tal motivo la prevención de la HIC sigue siendo motivo de controversia, y probablemente no pueda ser resuelto en un futuro próximo. Se ha calculado que la realización de un estudio prospectivo aleatorizado comparando algún tipo de tratamiento (por ejemplo, IgGIV) con conducta expectante, destinado a evaluar el impacto de alguna terapia sobre la incidencia de HIC, requeriría recolectar datos de 14.000 pacientes.

Tampoco se conoce en detalle la evolución de esta complicación, generalmente letal.

Recientemente se ha realizado una revisión de todos los casos publicados de HIC en PTI, tratando de aclarar algunos aspectos que tienen que ver con momento de aparición, incidencia del tratamiento realizado sobre su ocurrencia, niveles de RP a la presentación de la HIC, severidad del cuadro clínico de comienzo, y otros (ver *Tabla 4*).

Tabla 4: Análisis retrospectivo de todos los casos publicados de hemorragia intracraneal

FACTOR	RESULTADO
Edad	> 10 años: 21/62 (34%) < 10 años: 41/62 (66%) < 2 años: 9/62 (14,5%)
Sexo	Femenino: 37/57 (65%) Masculino: 20/57 (25%)
Tiempo de evolución previa	< 6 meses: 50/69 (72%) < 4 semanas: 35/69 (51%) < 3 días: 7/69 (10%) Al diagnóstico: 2/69 (3%) > 6 meses: 19/69 (28%)
Recuento plaquetario	< 10 x 10 ⁹ /L 35/49 (71%) 10–20 x 10 ⁹ /L 13/49 (26,5%) > 20 x 10 ⁹ /L 1/49 (2%)
Eventos precipitantes	No: 63/75 (84%) Si: 12/75 (16%) Malformación arterio-venosa: 2/75 (2,5%) Ingesta de AAS: 2/75 (2,5%) Traumatismo de cráneo: 9/75 (12%)
Tratamientos recibidos	Corticoides: 34/44 (77%) Al momento de la HIC: 31/44 (70%) Previo a la HIC: 3/44 (7%) IVIgG previo a la HIC: 2/44 (4,5%) Historia de esplenectomía: 6/44 (13,5%) Tratamiento inmunosupresor previo: 2/44 (4,5%) Ningún tratamiento: 6/44 (13,5%)
Evolución	Muertos: 41/75 (55%)* Vivos: 34/75 (45%) Con secuelas: 7/34 (20,5%) *56% vs. 54% para antes o después de 1980, respectivamente

Fuente: Butros LJ & Bussel JB. J.Pediatr.Hematol.Oncol. 2003; 25: 660.

Las principales conclusiones que se pueden inferir de este análisis son:

- a) La mayoría se producen con RP menores de 20 x 10⁹/L (20.000/mm³).*
- b) Si bien la mitad de los casos se producen durante el primer mes de enfermedad, la HIC puede ocurrir en*

cualquier momento durante la evolución.

- c) No hay evidencia de que el tratamiento con corticoides o IgGIV disminuya su incidencia.*
- d) La influencia de algún evento precipitante es baja, la mayoría de las veces la HIC es espontánea.*

e) Más de la mitad de los pacientes fallecen, y de los que sobreviven, el 20% queda con secuelas neurológicas.

El **tratamiento de emergencia** de un paciente que presenta HIC o cualquier otro tipo de hemorragia que comprometa la vida (por ejemplo, intraabdominal) requiere la utilización de varios recursos en forma simultánea.

Así, mientras se evalúa la necesidad de realizar o no una craneotomía o laparotomía para evacuación, se debe comenzar tratamiento simultáneo con IgGIV 1 g/kg/día x 1 o 2 días, Prednisona 30 mg/kg/día IV y transfusión de plaquetas 2 a 4 U/m² cada 6 hs, o infusión continua a un ritmo de 0,5-1 U/m²/hora, y programar la EPT de urgencia.

Esta es prácticamente la única situación en que la transfusión de plaquetas, que en la PTI tiene muy poca utilidad debido a la rápida destrucción de las mismas una vez infundidas, está totalmente justificada.

Otra alternativa terapéutica que puede llegar a utilizarse es la plasmaféresis.

PTI secundarias

Se incluyen dentro de esta denominación aquellas púrpuras trombocitopénicas de origen inmune asociadas a alguna enfermedad sistémica de base. Estas habitualmente son enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, tiroiditis), infecciosas (VIH) o tumorales (linfomas).

El **diagnóstico** puede realizarse simultáneamente con el de la trombocitopenia, o sólo hacerse evidente luego de largo tiempo de evolución (meses o años) de lo que se consideraba una PTI crónica. Su **tratamiento** es el de la enfermedad de base, pero puede utilizarse cualquiera de las terapias sintomáticas indica-

das para PTI aguda (corticoides, IgGIV, Globulina anti-Rh (D)) si la severidad del cuadro hemorrágico lo requiere.

Púrpura Trombocitopénica Autoinmune en el recién Nacido

Es una enfermedad que se produce por el pasaje transplacentario de anticuerpos antiplaquetarios (ACAP) de una madre con PTI, actual o como antecedente, al feto, pudiendo de esa forma producir trombocitopenia en período neonatal. Es una patología autolimitada, ya que se cura al desaparecer los anticuerpos maternos de la circulación del neonato (12 a 16 semanas de vida postnatal). La trombocitopenia del recién nacido se observa en aproximadamente el 35-40% de los casos. No existe hasta la fecha factor predictivo conocido para saber cuál neonato va a ser trombocitopénico y cuál no. Se ha demostrado que no existe correlación entre el grado de trombocitopenia materna y el RP del niño, ni en madres con trombocitopenia actual ni en aquellas que sólo registran la enfermedad como antecedente, a veces muy lejano. Tampoco existe correlación entre el nivel de PAIgG materno y el recuento plaquetario del neonato.

En el momento del nacimiento, la mayoría de los recién nacidos presentan recuento plaquetario (RP) normal, y sólo el 25% tienen trombocitopenia (RP < 150 x 10⁹/L o 150.000/mm³) de grado variable.

De acuerdo a la mayor estadística publicada hasta la fecha (Webert, 2003), la distribución de los RP al nacimiento es la siguiente:

- Un 5,5% tiene menos de 20 x 10⁹/L .
- El 4,6% tiene 20 a 50 x 10⁹/L.
- Un 18,3% tiene entre 50 y 150 x 10⁹/L.

- El resto (71,6%) presentan más de $150 \times 10^9/L$.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que el patrón característico de esta enfermedad es el descenso gradual posterior de los niveles de plaquetas, que alcanzan su valor más bajo en el curso de las primeras dos semanas de vida. Esto lleva a que muchos niños que parecían no estar afectados o estarlo levemente al nacimiento puedan presentar en días posteriores trombocitopenia severa.

De acuerdo a la misma serie, la distribución de los RP en las 2 semanas siguientes al parto es la siguiente:

- El 7% tiene RP inferior a $20 \times 10^9/L$.
- Un 9,6% tiene entre 20 y $50 \times 10^9/L$.
- El 20% tiene entre 50 y $150 \times 10^9/L$.
- Sólo el 63% mantiene valores normales.

Las manifestaciones hemorrágicas habitualmente son leves, pudiendo presentarse en cualquier localización aparte de la cutánea. La mortalidad por esta patología se estima en alrededor del 1%.

El tratamiento de elección para las formas más severas es la administración de IgGIV (1 g/kg/día x 1-2 días). Si este tratamiento no está disponible, se debe intentar con exsanguineotransfusión y transfusión de plaquetas de banco irradiadas. En casos más leves ($RP > 50 \times 10^9/L$ o $50.000/mm^3$) se debe mantener conducta expectante y control estricto.

No existe tratamiento prenatal efectivo. La administración de IgGIV a muy altas dosis a la madre está siendo investigada. Sigue siendo motivo de controversia si el parto debe ser por vía vaginal o por cesárea, debido a la muy baja incidencia de morbimortalidad neonatal por hemorragia intraparto.

Púrpura Trombocitopénica Neonatal Alloinmune (PTNAI)

La PTNAI, que es el equivalente plaquetario de la enfermedad hemolítica del RN por incompatibilidad Rh o ABO, es causada por el pasaje transplacentario de alloanticuerpos maternos dirigidos contra antígenos plaquetarios del feto heredados del padre pero ausentes en las plaquetas maternas. La mayoría de los casos (75%) son debidos a anticuerpos contra el antígeno plaquetario HPA-1a (Pl_{1a}, Z_{W_a}), presente en el 98% de la población, o el HPA-5b (Br_{1a}, Z_{av_a}) (20% de los casos). En mujeres HPA-1a negativas, la capacidad de desarrollar inmunización está asociada principalmente con el antígeno clase II HLA-DR3.

Su incidencia es de aproximadamente 1 por 1.500-2.000 nacimientos. A diferencia de la enfermedad hemolítica por Rh, su incidencia en primogénitos es del 40-50%.

Las manifestaciones clínicas son, en general, más precoces y más severas que en RN de madres con PTI. La incidencia de hemorragia intracraneana es de 10 a 15%, con un 20 a 25% de secuelas en los sobrevivientes. La mortalidad es de 12 a 14%. La severidad del cuadro clínico es mayor cuando la incompatibilidad es por el antígeno HPA-1a. Este comportamiento podría deberse a que el mismo está localizado en el complejo GPIIb/IIIa y esto llevaría a que:

- a) Al ser la glicoproteína plaquetaria más abundante, la sensibilización por alloanticuerpos causa destrucción plaquetaria más intensa.
- b) Al ser el sitio de unión del fibrinógeno a las plaquetas, puede producir disminución de la capacidad agregante plaquetaria.
- c) Al existir en el endotelio una glicoproteína similar a la IIa, los alloanticuer-

pos pueden unirse a la misma y producir daño endotelial.

El **diagnóstico** se basa en demostrar la incompatibilidad antigénica plaquetaria entre madre e hijo.

El tratamiento de elección en el neonato es la transfusión de plaquetas maternas lavadas e irradiadas. Si la misma no es realizable, se debe indicar IgGIV a 1 g/kg/día x 2 días consecutivos. La transfusión con plaquetas de banco es muy poco efectiva, y los corticoides no tienen ninguna acción. El tratamiento prenatal debe realizarse en aquellas madres de alto riesgo, sea por ser HPA-1a negativas DR3 positivas, o por haber ya tenido un hijo afectado. La mejor opción es la determinación del RP del feto por amniocentesis y, si éste presenta trombocitopenia, realizar transfusión intrauterina de plaquetas maternas o IgGIV a altas dosis a la madre. Además, el feto trombocitopénico debe nacer por cesárea.

Púrpuras Trombocitopénicas Amegacariocíticas

En la mayoría de los casos, la trombocitopenia por megacariopoyesis disminuida está asociada a hipoproducción de las otras líneas celulares de la sangre. La púrpura trombocitopénica amegacariocítica congénita pura es poco frecuente, y generalmente comienza sus manifestaciones clínicas en el periodo neonatal.

Si bien algunos casos pueden estar asociados a infecciones virales intrauterinas, este mecanismo solo se ha demostrado para rubéola y citomegalovirus.

Los restantes casos son cuadros hereditarios, de los cuales en la actualidad podemos diferenciar específicamente dos (ver Tabla 1).

Trombocitopenia con ausencia de radio (TAR)

Este síndrome TAR, de transmisión autosómica recesiva, se caracteriza por

trombocitopenia acompañada de ausencia bilateral de radio. Frecuentemente se asocian otras malformaciones esqueléticas, especialmente de miembros superiores (pero con integridad de falanges), y en 1/3 de los casos hay cardiopatía asociada (especialmente tetralogía de Fallot). Es causada por una falta de respuesta en la señal de transducción del receptor de trombopoyetina (c-mpl). La médula ósea muestra megacariocitos ausentes o muy escasos e inmaduros.

Se manifiesta como trombocitopenia severa, que aparece en el 59% de los casos en la primera semana de vida, y en el 90% antes de los 4 meses. Su mortalidad, usualmente por HIC, es de 25%. Sin embargo, con el paso de los años la trombocitopenia se va resolviendo gradualmente y estos niños llegan a la edad escolar con RP normales. Su único tratamiento es la transfusión de plaquetas hasta que el cuadro remita espontáneamente.

Trombocitopenia amegacariocítica congénita

Es una patología de transmisión probablemente ligada al X, caracterizada por trombocitopenia severa a moderada pero sin otras alteraciones asociadas. El defecto responsable de la enfermedad sería similar al del TAR. Los hallazgos en médula ósea también son similares al TAR.

Se manifiesta en más de la mitad de los casos dentro de la primer semana de vida, pero se han descrito casos de comienzo hasta los 9 años. Su mortalidad es elevada, principalmente por HIC, pero también manifiestan una elevada tendencia a evolucionar a anemia aplásica (aproximadamente 50% de los casos), leucemia o mielodisplasia. Se trata sintomáticamente con transfusión de plaquetas. El trasplante de médula ósea puede ser curativo en algunos casos.

Púrpuras no trombocitopénicas

Púrpuras no trombocitopénicas. De causa plaquetaria: Trombocitopatías hereditarias

Constituyen un grupo de enfermedades poco frecuentes, de características muy

heterogéneas y con diferentes tratamientos. Se llega al diagnóstico a través de los estudios de adhesividad y agregación plaquetarias, microscopia electrónica e identificación del defecto bioquímico básico si es posible. En la *Tabla 5* se muestran las características de algunas de estas patologías.

Tabla 5: Características de las trombocitopatías hereditarias

ENFERMEDAD	TRASTORNO FUNCIONAL	DEFECTO BIOQUÍMICO	CLÍNICA S/GRAVEDAD	TRATAMIENTO	TRANSMISIÓN
Síndrome de Bernard-Soulier	Adhesión defectuosa	GP1b/IX, GPV	Leve a severa	Transfusión de plaquetas	Autosómica recesiva
Defecto de adhesión al colágeno	Adhesión defectuosa al colágeno	GP1a/IIa	Ausente a mínima	Ninguno	Autosómica recesiva
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Sobrevida acortada. Adhesión defectuosa	Proteína WAS	Trombocitopenia severa. Inmunodeficiencia	Trasplante de médula ósea	Ligada al X
Síndrome de plaqueta gris	Ausencia de gránulos alfa	?	Variable Mielofibrosis	Ninguno	Autosómica recesiva?
Síndromes del pool de depósito	Ausencia de contenido de gránulos densos	?	Leve a moderada	Desmopresina/ Transfusión de plaquetas	Variable Distintos tipos
Deficiencia de ciclooxigenasa	Activación defectuosa	Ausencia de ciclooxigenasa	Leve a moderada	Transfusión de plaquetas	?
Síndrome de Scott	Defecto de actividad procoagulante	?	Hemostasia prolongada	Transfusión de plaquetas	?
Trombastenia de Glanzmann	Agregación defectuosa	Ausencia de GP IIb/IIIa	Leve a severa	Transfusión de plaquetas	Autosómica recesiva
Síndromes de plaquetas gigantes*	Variable (diferentes trastornos)	?	Mínima a severa	Transfusión de plaquetas	Autosómica recesiva

*Excepto el síndrome de Bernard-Soulier

Púrpuras no trombocitopénicas. De causa vascular.

Adquiridas: Púrpura de Schonlein-Henoch:

Es la púrpura de causa vascular más frecuente. Se debe a injuria endotelial provocada por neutrófilos y macrófagos activados, que provoca liberación a la circulación de multímeros del factor von Willebrand que normalmente se encuentran solo en plaquetas y células endoteliales. Además, estas células fagocíticas activadas liberan TNF e Interleukina- β a la circulación. Los tejidos principalmente afectados son los capilares renales, piel, membranas sinoviales, escroto e intestino delgado.

La enfermedad se puede manifestar a cualquier edad (media 5,4 años), y en 60% de los casos se registra un antecedente de infección precedente. Las lesiones purpúricas se localizan exclusivamente en miembros inferiores y región glútea en la mitad de los casos, y en los restantes se extienden por todo el cuerpo. El 79% de los pacientes presentan dolor y tumefacción articular. Existe compromiso abdominal, manifestado por dolor, melena y/o hematemesis, en 2/3 de los casos. Tumefacción escrotal se ve en el 13%. Hay compromiso renal en el 40% de los pacientes, pero sólo en 1/3 de los mismos es severo.

Las manifestaciones articulares y de otros órganos casi siempre remiten espontáneamente en forma completa. En aproximadamente el 10-15% de los pacientes los síntomas pueden reaparecer después de un tiempo y volver a desaparecer espontáneamente, sin que este comportamiento implique un pronóstico más severo de la enfermedad. Prácticamente el único órgano que puede llegar a quedar afectado en forma crónica es el riñón.

.....
Por tal motivo el monitoreo periódico de la función renal es imperativo, aun con remisión completa de los demás síntomas, ya que el compromiso renal muchas veces no se presenta desde el comienzo sino que se manifiesta en forma diferida.

El **tratamiento** con corticoides suprime y/o mejora los síntomas articulares, cutáneos y digestivos, pero no previene su reaparición posterior luego de la suspensión de su administración. Por lo tanto, deben ser utilizados exclusivamente cuando la severidad de los síntomas lo hagan imprescindible. Tampoco existe evidencia de que su administración evite el compromiso renal.

Ejercicio

1

Responda las siguientes consignas

1. Defina púrpuras.

.....

2. Enumere los pasos a seguir por el pediatra en el plan de estudios diagnósticos de un síndrome purpúrico, si se lo sospecha a partir de la anamnesis y examen físico.

.....

3. Enuncie los criterios diagnósticos para PT Idiopática.

.....

4. Explique en qué consisten las medidas generales para una PTI.

.....

Analice las siguientes situaciones y marque la opción que considere correcta.

5. Una niña de 6 años consulta por presentar manifestaciones hemorrágicas desde el primer año de vida, especialmente sangrado cutáneo mucoso (hematomas, gingivorragia y epistaxis). Presenta recuento plaquetario de $150 \times 10^9/L$, macroplaquetas en el frotis y un tiempo de sangría prolongado. Ud. sospecha que el diagnóstico es una trombocitopatía y fundamentalmente un Síndrome de Bernard Soulier.

¿Cuál de los siguientes estudios le solicitaría para confirmar el diagnóstico?:

- a) Medulograma, adhesividad y agregometría.
- b) Medulograma y PAIgG.
- c) Adhesividad, agregometría y estudio de glicoproteínas de membrana.
- d) PAIgG.
- e) Medulograma.

6. Un niño de 2 años consulta por presentar desde hace 3 días petequias y hematomas diseminados. El examen físico solo revela, además de las manifestaciones purpúricas, un polo de bazo palpable. Como antecedentes positivos registra haber padecido una infección respiratoria alta aguda hace 10 días y el haber recibido vacuna triple viral 3 semanas antes. El hemograma revela hemoglobina 11,8 g/dl, hematocrito 35%, leucocitos $9,8 \times 10^9/L$ (neutrófilos 49%) y plaquetas $18 \times 10^9/L$.

¿Cuál de los siguientes estudios solicitaría en primer término?

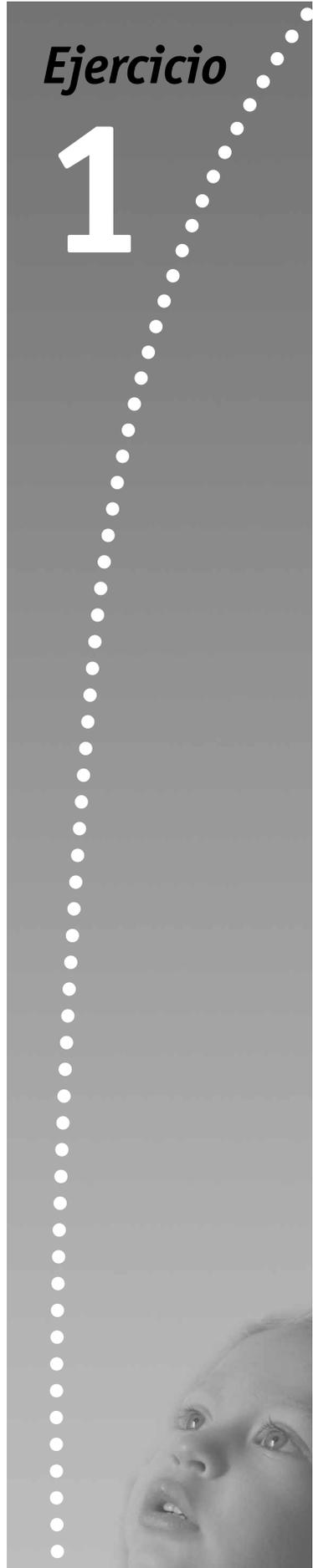
- a) Tiempo de sangría.



- b) Retracción del coágulo.
c) Medulograma.
d) Agregometría plaquetaria.
e) PAIgG.
7. ¿En cual de las siguientes situaciones la determinación cuantitativa de Inmunoglobulina asociada a membrana plaquetaria (PAIgG) no está aumentada?
a) Púrpura Trombocitopénica Idiopática.
b) Púrpura Trombocitopénica Inmune de cualquier etiología.
c) Púrpura Trombocitopénica secundaria a Lupus Eritematoso Sistémico.
d) Enfermedad de von Willebrand.
e) Púrpura Trombocitopénica secundaria a infección por VIH.
8. Una niña de 8 años con diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática realizado 18 meses antes concurre a guardia luego de un accidente de tránsito, presentando dolor abdominal. El hemograma revela Hb 8,5 g/dl, Hto 26%, Plaquetas $15 \times 10^9/L$. La ecografía revela presencia de líquido en cavidad peritoneal. La conducta más adecuada a seguir es:
a) Laparotomía exploratoria con esplenectomía lo antes posible.
b) Administración de IgGIV.
c) Administración de corticoides por vía parenteral.
d) Transfusión de concentrado de plaquetas.
e) Todas las anteriores simultáneamente.
9. La incidencia aproximada de hemorragia intracraneana en Púrpura Trombocitopénica Idiopática es de:
a) 0,2 a 0,5%.
b) 1 a 2%.
c) 3 a 5%.
d) 6 a 10%.
e) Mayor de 10%.
10. La IgGIV actúa a través de los siguientes mecanismos:
a) Bloqueo de los receptores Fc de las células del SER.
b) Modificando y controlando la respuesta inmune.
c) Estimulando la producción de plaquetas por los megacariocitos.
d) a y b son correctas.
e) a, b y c son correctas.
11. ¿Cuál de los siguientes no es criterio para cumplimentar el diagnóstico de PTI?
a) Trombocitopenia con recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/L$.
b) Trombocitopenia con recuento plaquetario $< 150 \times 10^9/L$.

Ejercicio

1



Ejercicio

1

- c) Ausencia de enfermedad infecciosa concomitante.
d) Ausencia de enfermedad sistémica de base.
e) Megacariocitos en cantidad normal o aumentada en médula ósea.
12. ¿Con cuál de los siguientes factores maternos está relacionado el recuento de plaquetas que va a presentar al nacimiento un neonato hijo de madre con Púrpura Trombocitopénica Idiopática?
- a) Recuento de plaquetas.
b) Nivel de PAIgG.
c) Concentración de IgG circulante.
d) Presencia de hemorragia activa.
e) Ninguna de las anteriores.
13. Un recién nacido presenta trombocitopenia severa ($15 \times 10^9/L$ plaquetas) con petequias y hematomas abundantes, sangrado por sitios de punción y hemorragia digestiva. El diagnóstico es Púrpura Neonatal Alloimmune. ¿Cuál es el tratamiento de elección?:
- a) Corticoides.
b) Exsanguineotransfusión.
c) Transfusión de plaquetas de banco lavadas e irradiadas.
d) Transfusión de plaquetas maternas lavadas e irradiadas.
e) Transfusión de plaquetas paternas lavadas e irradiadas.
14. El tratamiento de elección del Síndrome TAR (Trombocitopenia con Ausencia de Radio) es:
- a) Transplante de médula ósea.
b) Transfusión de plaquetas.
c) IgGIV.
d) Corticoides.
e) Esplenectomía.
15. La Trombocitopenia con Ausencia de Radio (TAR) y la Trombocitopenia Amegacariocítica Congénita presentan algunas similitudes y algunas diferencias.
¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es correcta?
- a) En ambas la mayoría de los casos se manifiestan dentro del primer mes de vida.
b) La transmisión es autosómica recesiva en TAR.
c) El defecto molecular básico causante de ambas enfermedades es similar.
d) El pronóstico de ambas va empeorando con la edad, ya que la trombocitopenia se hace cada vez más severa y además existe tendencia a evolucionar a aplasia medular y leucemia.
e) La trombocitopenia en el TAR generalmente se resuelve espontáneamente después de varios años de evolución.

Conclusión

El diagnóstico y tratamiento de un síndrome purpúrico varía enormemente según la causa. El conocimiento de esta patología por parte del pediatra es fundamental para un diagnóstico precoz y una derivación al hematólogo en el momento adecuado, sin demoras que podrían implicar riesgo de vida. Asimismo, el conocimiento de los tipos de tratamiento indicados es fundamental para una interrelación entre pediatra y hematólogo que lleve a una mejor atención del niño, así como a la contención del grupo familiar.

Bibliografía Recomendada

1. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995-1008.
2. 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 (supl.1): S68-S73.
3. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, Imbach P. 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.
4. Sola MC, Del Vecchio A, Rimsza LM. Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2000; 27: 655-679.

Otras Referencias

5. Barnard D, Woloski M, Feeny D, McCusker P, Wu J, David M, Bussel J, Lusher J, Wakefield C, Henriques S, Blanchette V, for the Canadian Children's Platelet Study Group. Development of disease-specific health-related quality-of-life instruments for children with immune thrombocytopenic purpura and their parents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 56-62.

6. Bolton-Maggs P. Severe bleeding in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25 (supl.1): S47-S51.
7. Buchanan GR. Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25 (supl.1): S42-S46.
8. Butros LJ, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 660-664.
9. Chanock S. The etiology of childhood immune thrombocytopenic purpura: how complex is it? *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25 (supl.1): S7-S10.
10. Cines DB, McKenzie SE, Siegel DL. Mechanisms of action of therapeutics in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25 (supl.1): S52-S56.
11. Crow AR, Lazarus AH. Role of Fcγ receptors in the pathogenesis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25 (supl.1): S14-S18.
12. Kühne T, Berchtold W, Van Be T, Van Binh T, Imbach P. Ethnicity and environment may affect the phenotype of immune thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Res* 2000; 48: 374-379.
13. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs P, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR, for the Intercontinental Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 2122-2125.
14. Mantadakis E, Buchanan GR. Elective splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 148-153.
15. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child* 2003; 88: F359-F368.
16. Scaradavou A, Woo B, Woloski BMR, Cunningham-Rundles S, Ettinger L, Aledort LM, Bussel JB. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997; 89: 2689-2700.
17. Semple JW. Pathogenic T-cell responses in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25 (supl.1): S11-S13.
18. Tarantino MD. Treatment options for chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 2000; 37 (supl.1): 35-41.

19. Weibert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetrical patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; 102: 4306-4311.
20. Zaja F, Vianelli N, Sperotto A, De Vita S, Iacona I, Zaccaria A, Masolini P, Tomadini V, Tani M, Molinari AL, Baccarani M, Fanin R. The B-cell compartment as the selective target for the treatment of immune thrombocytopenias. *Haematologica* 2003; 88: 538-546.

Clave de respuestas

1. Se puede definir Púrpura como la presencia de hemorragias cutáneas (petequias, hematomas y/o equimosis), acompañada o no de sangrado activo en otras localizaciones (mucosas, epistaxis, etc.).
2. Hemograma con recuento de plaquetas (RP).
El pediatra debe solicitar el hemograma con el recuento plaquetario. Todos los otros procedimientos diagnósticos deben ser realizados o solicitados por el médico hematólogo. Todo paciente con púrpura debe ser interconsultado con el hematólogo, y más especialmente aun si ésta es trombocitopénica
3. Para realizar el diagnóstico de PTI deben estar presentes los cuatro requisitos siguientes:
 - A. Síndrome purpúrico con trombocitopenia (recuento plaquetario menor de 150.000/mm³).
 - B. Ausencia de enfermedad infecciosa aguda concomitante (mononucleosis infecciosa, hepatitis, etc.).
 - C. Ausencia de patología sistémica de base (colagenopatía, linfoma, infección por VIH, etc.).
 - D. Megacariocitos normales o aumentados en médula ósea (Este requisito puede ser reemplazado por la ocurrencia de remisión espontánea completa en aquellos pacientes a los que no se les haya realizado punción de médula ósea).
4. El tratamiento al diagnóstico se basa en medidas generales tendientes a disminuir el riesgo de hemorragias severas.
 - Prohibir la realización de deportes de contacto.
 - Prohibir la ingesta de aspirina y otros medicamentos antiagregantes o anticoagulantes.
 - Evitar las inyecciones intramusculares.
 - No administrar vacunas.
 - Suspender los tratamientos de desensibilización alérgica (por la inyección y su acción sobre los mecanismos inmunológicos regulatorios).
5. **c.**
6. **c.**
7. **d.**
8. **e.**
9. **a.**
10. **d.**
11. **a.**
12. **e.**
13. **d.**
14. **b.**
15. **d.**