

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

Trombocitopenia inmune primaria y secundaria
(Purpura trombocitopenia idiopática o inmunitarias)

Autor

Wilson Francisco Zambrano Jimenez

Curso & Paralelo

4to B

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

03 de Junio del 2018

Manta- Manabí - Ecuador



Wilson Francisco Zambrano Jiménez

Resumen

La trombocitopenia immune (PTI) hace años conocida como purpura trombocitopenia¹ idiopática es una enfermedad en la que ha sido controversial su manejo clínico y terapéutico. Las manifestaciones hemorrágicas tales como petequias² asociadas a la destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos y a la alteración de la producción de megacariocitos³ son características de la PTI, Se descarta otras causas de trombocitopenia en su diagnóstico, dado que este es de exclusión y depende de la justificación de un recuento de plaquetas < 100.000 Plaquetas/ul. ES recomendable tratar a pacientes con sangrado y cifras menores a 30.000 plaquetas/ul, la utilización de cortico esteroides (prednisona y metilprednisolona) forma parte de su tratamiento inicial. La trombocitopenia inmune puede presentarse en cualquier persona y a cualquier edad, pero el riesgo aumenta por algunos factores como son: la edad, habiendo una mayor probabilidad en las mujeres de 3:1 en comparación con los hombres; infecciones víricas recientes. En Ecuador se desconoce la incidencia y la prevalencia de esta patología en la población, ya que no se han realizado los estudios epidemiológicos correspondientes.

Palabras clave: manifestaciones hemorrágicas, megacariocitos, cortico esteroides

¹ Es cualquier trastorno en el cual hay una cantidad anormalmente baja de plaquetas, que son partes de la sangre que ayudan a coagularla (Fierro Urturi 2012)

² manchas redondas pequeñas que aparecen en la piel como consecuencia del sangrado. (Fierro Urturi 2012)

³ son células de origen sanguíneo grande en la médula ósea. (Kumar , Abbas y Aster 2013)

Summary

The immune thrombocytopenia (ITP) known for years as idiopathic thrombocytopenic purpura is a disease in which its clinical and therapeutic management has been controversial. The hemorrhagic manifestations such as petechiae associated with antibody-mediated platelet destruction and the alteration of megakaryocyte production are characteristic of ITP. Other causes of thrombocytopenia are discarded in their diagnosis, since this is exclusionary and depends on the justification of a platelet count <100,000 Platelets / ul. It is advisable to treat patients with bleeding and figures below 30,000 platelets / ul, the use of corticosteroids (prednisone and methylprednisolone) is part of their initial treatment. Immune thrombocytopenia can occur in any person and at any age, but the risk increases due to some factors such as: age, having a higher probability in women of 3: 1 compared to men; recent viral infections. In Ecuador, the incidence and prevalence of this pathology in the population is unknown, since the corresponding epidemiological studies have not been carried out.

Key words: hemorrhagic manifestations, megakaryocytes, corticosteroids

Introducción

La trombocitopenia inmune, conocida previamente como “Púrpura Trombocitopenia idiopática” antes de cesar el uso de esta nomenclatura⁴ por considerarse errada, se define como una trombocitopenia aislada sin relación con un trastorno clínico evidente. Afecta a pacientes pertenecientes a diferentes grupos etarios, siendo el riesgo de presentación directamente proporcional a la edad del paciente. Las mujeres son las más afectadas, sin que se encuentre relación particular con respecto a la raza del paciente en cuestión. La presentación clínica de la PTI puede ir desde pacientes asintomáticos a pacientes con evidencia de manifestaciones hemorrágicas mínimas: petequias y equimosis, moderadas e incluso hasta la hemorragia grave, que infrecuentemente incluye la hemorragia intracraneana y pone en riesgo la vida del individuo afectado.

Las manifestaciones hemorrágicas tales como petequias asociadas a la destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos y a la alteración de la producción de megacariocitos son características de la PTI, Se descarta otras causas de trombocitopenia en su diagnóstico, dado que este es de exclusión y depende de la justificación de un recuento de plaquetas < 100.000 Plaquetas/ul. ES recomendable tratar a pacientes con sangrado y cifras menores a 30.000 plaquetas/ul, la utilización de cortico esteroides (prednisona y metilprednisolona) forma parte de su tratamiento inicial.

En la última década, estudios epidemiológicos internacionales han demostrado el aumento de la incidencia de trombocitopenia inmune a nivel mundial. Se estima que la prevalencia ajustada de PTI en US sea de aproximadamente 9.5 casos por cada 100,000 personas, mientras que la incidencia anual es de 2.68 por cada 100,000 en el norte de Europa. Se considera que la incidencia anual es américa latina es de 2 a 3 casos por cada 100,000 personas. En nuestro país se desconoce la incidencia y la prevalencia de esta patología en la población tanto adulta como en la población pediátrica, así como se desconoce la tasa de respuesta al tratamiento de primera línea, se carece de estudios epidemiológicos en cuanto a esta patología.

⁴ Conjunto de términos o palabras propias utilizadas en una ciencia, técnica, o especialidad, o por un autor. (Verdugo y Kabalan 2011)

2. Desarrollo

2.1. Nomenclatura.

Un dato relevante y de suma importancia, aunque no lo parezca son los términos con los que se conoce a este trastorno hemorrágico, ya que en la actualidad es denominado como trombocitopenia inmune primaria (ITP en inglés y PTI en español) o secundaria quedando en desuso los términos púrpura trombocitopenia idiopática o inmune. Otros términos con los que se conoce a este trastorno hemorrágico son: púrpura trombocitopénica inmunitaria, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, trombocitopenia inmunitaria, trastorno hemorrágico - púrpura trombocitopénica idiopática, trastorno hemorrágico – PTI, autoinmunitaria – PTI, conteo bajo de plaquetas – PTI.

El cambio en la nomenclatura clásica se debe a que los términos púrpura e idiopática son incorrectos al definir a la enfermedad, ya que el sangrado cutáneo o mucoso es mínimo o está ausente en algunos pacientes y la palabra idiopática hacía mención al desconocimiento de su causa, pero hoy en día ya como autoinmune la patogenia de esta enfermedad, la cual es causada por una destrucción apresurada y una producción inadecuada de plaquetas mediada por anticuerpos⁵ y linfocitos T⁶.

2.2. Definición.

“La trombocitopenia inmune es definida como un trastorno autoinmune adquirido caracterizado por trombocitopenia transitoria o persistente y riesgo de sangrado dependiendo de la cuenta de plaquetas” (Di Stefano y Idefonzo 2014, 3) Las diferencias observadas en su forma de presentación y en la respuesta al tratamiento insinúan que se trata de una condición heterogénea.

⁵ Es una proteína producida por el sistema inmunitario del cuerpo cuando detecta sustancias dañinas, llamadas antígenos (donato 2010)

⁶ también conocidos como células T citotóxicas o células T asesinas, son capaces de ver dentro de nuestros cuerpos las propias células simplemente escaneando su superficie.

Algo que hay que tener en cuenta es el bazo, ya que este es un punto importante de producción de anticuerpos antiplaquetarios⁷ y el principal punto de destrucción de las plaquetas revestidas de IgG⁸ “La importancia que tiene el bazo en la destrucción prematura de las plaquetas queda demostrado por los beneficios de la esplenectomía que normaliza la cifra de plaquetas e induce una remisión completa en más de 2/3 de los pacientes” (Kumar , Abbas y Aster 2013, 453) Un hallazgo frecuente en todas las formas de trombocitopenia es un mayor número de megacariocitos en la médula ósea, esto causado por el aumento en la destrucción de las plaquetas.

2.3. Clasificación

La trombocitopenia inmune se puede clasificar según su etiología, fase de la enfermedad y severidad.

Según su etiología:

- Primaria
- Secundaria

Según la fase de la enfermedad:

- Reciente Diagnóstico.
- Persistente.
- Crónica.
- Refractaria

Según la severidad:

- Leve a moderada
- Severa

⁷ Son un grupo de medicamentos que evitan que unas células sanguíneas denominadas «plaquetas» se aglutinen y formen un coágulo sanguíneo.

⁸ Es una de las cinco clases de anticuerpos humorales producidos por el organismo. Se trata de la inmunoglobulina predominante en los fluidos internos del cuerpo, como son la sangre, el líquido cefalorraquídeo y el líquido peritoneal (Sanz 2012)

2.3.1. Clasificación según su etiología

La distinción entre TIP primaria y secundaria es clínicamente relevante debido a sus diferentes historias naturales y sus distintos tratamientos. Existen otras condiciones que predisponen a la trombocitopenia, como la trombocitopenia gestacional (un mecanismo fisiológico) y el síndrome microangiopático asociado con el embarazo. (García-Reyes, y otros 2015 , 156)

2.3.1.1. Trombocitopenia inmune primaria.

“La trombocitopenia inmune primaria es una enfermedad de origen autoinmune⁹ en la que existe una cifra baja de plaquetas (trombocitopenia) debida a un incremento de la destrucción plaquetaria y, en menor medida, a un defecto en su producción.” (Sánchez y Rivas 2017). Es la causa de trombocitopenia de presentación aguda más frecuente en un niño sano, su incidencia pediátrica es de 5 casos por 100.000 habitantes/año

Para el diagnóstico de la PTI primaria deben estar presentes los siguientes requisitos:

- Trombocitopenia. Las cifra de plaquetas deben estar inferior a a 100.000/ ul, en personas sanas o embarazadas en los recuentos habituales esta entre 100 y 150.000/ul. El número de megacariocitos en la medula ósea es normal o aumentado y el resto de líneas celulares es normal.
- Enfermedades infecciosas de base ausentes (hepatitis...)
- Patología sistemática de base ausente (lupus eritematoso sistemático...)

Anteriormente esta se clasificaba en 2 subtipos clínicos, la PTI crónica (PTI primaria) y la PTI aguda (PTI secundaria). Por lo general se consideraba crónica cuando la evolución era mayor de 6 meses caso contrario de la aguda en la cual eran menos de 6 meses.

Actualmente la PTI según su tiempo de evolución se clasifica en:

- PTI de reciente diagnóstico (< 3 meses de evolución)
- PTI persistente (3-12 meses desde el diagnóstico). Incluye a:
 - Pacientes que no alcanzan la remisión completa de forma espontánea.

⁹ Enfermedad en la que el sistema inmunológico del cuerpo ataca a las células sanas.

➤ Pacientes que no mantienen la remisión completa después de suspender el tratamiento instaurado

- PTI crónica (+ de 12 meses de evolución)

2.3.1.2 Trombocitopenia secundaria

“Es aquella asociada a patología reconocible; para definirla, debe asociarse el nombre de la misma al de PTI (p.ej., “PTI asociada a lupus”)” (Dr. Fondevilla , y otros 2014)

Incluyen todas las formas de trombocitopenias inmunes asociadas a otras causas o enfermedades, al igual que la PTI primaria está según su criterio de temporalidad puede ser:

- De reciente diagnóstico (menos de 3 meses desde el diagnóstico)
- Persistente (3-12 meses) y
- Crónica (más de 12 meses)

Enfermedades autoinmunes	Síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades tiroideas, entre otras
Infecciones virales	VIH, VHC, CMV, VVZ
Infecciones bacterianas	<i>Helicobacter pylori</i> , <i>Rickettsiae</i>
Síndromes linfoproliferativos	LLC, LNH, LH, etc.
Inmunodeficiencias	Inmunodeficiencia variable común, síndrome linfoproliferativo autoinmune
Medicamentos	AINE, piperacilina, cimetidina, quinina, ampicilina, vancomicina, sulfas, acetaminofén, entre otros (causados por autoanticuerpos plaquetarios farmacodependientes excluyendo a la quimioterapia, un fenómeno no inmune)
Otras causas	Vacunaciones recientes, postrasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos, púrpura postransfusional, trombocitopenia aloinmune

TIP = trombocitopenia inmune primaria; VIH = virus de inmunodeficiencia humana; VHC = virus de hepatitis C; CMV = citomegalovirus; VVZ = virus varicela zoster; LLC = leucemia linfocítica crónica; LNH = linfoma no Hodgkin; LH = linfoma Hodgkin; AINE = antiinflamatorios no esteroideos.
Modificado de: Sanz MA, Vicente-García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. Med Clínica. 2012; 138 (6): 261.e1-261.e17.¹

Cuadro 1 Condiciones asociadas con la TIP secundaria. (García-Reyes, y otros 2015)

2.4. Epidemiología

La PTI afecta a personas de todas las edades y ambos sexos. Sin embargo “Se estima que la PTI afecta a 3.3/100,000 adultos por año y entre 1.9 y 6.4/100,000 niños por año.

La frecuencia de la PTI aumenta con la edad y, en adultos entre 18 y 65 años, es más alta en mujeres que en hombres 3:1” (Wadenvik 2012). Aproximadamente el 40% de los diagnósticos durante la edad pediátrica es realizada en niños menos de 10 años, siendo el acme de los 2 a los 5 años.

2.4.1. Trombocitopenia inmune Primaria en América Latina

En América Latina se considera que la incidencia anual es de 2 a 3 casos por cada 100,000 personas. La PTI presenta una incidencia en escolares de 5 /100.000 por año. Más del 90% de los casos reportados son pacientes pediátricos menores de diez años, con un pico de incidencia a los 4 años de edad.

2.4.2. Trombocitopenia inmune primaria en el Ecuador.

En Ecuador se desconoce la incidencia y la prevalencia de esta patología en la población, ya que no se han realizado los estudios epidemiológicos correspondientes.

2.5. Fisiología

Aunque se desconocen los mecanismos que con exactitud causan la trombocitopenia inmune en los últimos años se ha descubierto que involucra la participación del sistema inmunológico en su totalidad. Las plaquetas presentan una estructura definida formada por proteínas plasmáticas¹⁰ y fosfolípidos. Su membrana está formada por tres grupos de glicoproteínas de membrana (GP): GpIa que reacciona con el colágeno, GpIb que consiste en el receptor del factor de Von Willebrand, en el grupo II existen tres diferentes Gp: GpIIa, GpIIb y GpIIc. Finalmente en el grupo III se han caracterizado la GpIIIa y GpIIIb, las cuales forman un complejo implicado en la agregación plaquetaria.

El mecanismo principal de la trombocitopenia se debe a la presencia de anticuerpos Monoclonales, y su acción dirigida contra las glucoproteínasIIb/IIIa y Ib/IX de las plaquetas. En la PTI verdadera el aumento de la destrucción plaquetaria en el bazo se produce tras la sensibilización de las plaquetas a estos anticuerpos.

El evento cardinal es la pérdida de auto tolerancia que desencadena la producción de autoanticuerpos dirigidos a los antígenos plaquetarios. Estos anticuerpos son

principalmente del tipo IgG específicos contra las glicoproteínas IIb/IIIa (70-80%) y Ib/IX (20-40%). Las plaquetas cubiertas con autoanticuerpos IgG aceleran su “clearance” a través de receptores Fcγ expresados en macrófagos del bazo e hígado, aunque es de reciente descubrimiento que autoanticuerpos contra GPIb pueden inducir trombocitopenia por una vía alterna no relacionada con los receptores Fcγ aunque el mecanismo se desconoce según afirman. “Puede ocurrir entonces un aumento compensatorio en la producción de plaquetas ocurre en la mayoría de los pacientes o su producción se detiene ya sea por destrucción intramedular de megacariocitos o por la inhibición de la megacariopoyesis” (Li y Van der Wal 2015). Desafortunadamente el estudio de los anticuerpos son de difícil realización, no corresponde a los exámenes de rutina y su negatividad no excluye el diagnóstico” (Verdugo y Kabalan 2011)

La destrucción de plaquetas se lleva a cabo en macrófagos del sistema reticuloendotelial. La mayoría de estos anticuerpos están dirigidos contra epítopes de glucoproteínas de la membrana plaquetaria, principalmente el complejo GPIIb/IIIa y GPIb/IX. Estos se detectan en un 43-57% y en un 18-50% de los pacientes con TIP y TIP crónica respectivamente; la presencia de anti-GPIb/ IX se asocia con la resistencia a la administración de inmunoglobulina y con trombocitopenia más severa. (García-Reyes, y otros 2015 , 159)

2.6. Factores de riesgo.

La trombocitopenia inmune puede presentarse en cualquier persona y a cualquier edad, pero el riesgo aumenta por los siguientes factores:

- El sexo, la probabilidad en las mujeres es de 2 o 3 veces más en desarrollar la TPI a comparación de los hombres.
- Infección vírica recientes, muchos niños desarrollan esta enfermedad después de haber tenido una enfermedad vírica (sarampión, paperas o una infección de vías respiratorias)

2.7. Manifestaciones clínicas

En niños de 1-4 años la PTI se presenta con mayor frecuencia con una incidencia equivalente en ambos sexos hasta los 10 años cuando toma un predominio femenino. Se demuestran con un recuento plaquetario es $< 40.000 \mu\text{L}$.

En su forma clásica incluye manifestaciones en piel tales como: equimosis, petequias y presencia de Hematomas subcutáneos secundarios a traumatismo (Recuento plaquetario de $30.000\text{--}50.000 \mu\text{L}$), que son comunes durante la infancia, y/o espontáneos (recuento plaquetario de $10.000\text{--}30.000 \mu\text{L}$) los cuales se asocian en mayor proporción con la severidad de la plaquetopenia. Sangrado de mucosas: Epistaxis, bullas hemorrágicas, Gingivorragias y menos comúnmente hemorragias conjuntivales. Lo que respecta a la evidencia de sangrado de la mucosa interna con un recuento plaquetario se han descrito los siguientes: melena, hematemesis, rectorragia, hematoquezia, hematuria, hemoptisis, y menorragia. En un cuarto grupo incluimos hemorragias severas que ponen en peligro la vida del paciente: Hemorragia intracraneal, epidural, subdural, subaracnoidea, hemopericardio, hemoperitoneo, sangrado retroperitoneal las cuales ocurren en el 1% de los casos y por lo general se encuentran directamente relacionadas con un recuento plaquetario menor a $10.000 \mu\text{L}$

Las manifestaciones hemorrágicas se encuentran íntimamente relacionadas con el grado de la trombocitopenia inmune primaria: “Mínima o leve $> 75.000 \mu\text{L}$, Moderada con un rango de $75.000\text{--}50.000 \mu\text{L}$, Grave que comprende el rango entre $50.000\text{--}25.000 \mu\text{L}$ y severa o extrema $<25.000 \mu\text{L}$

2.8. Diagnóstico.

La Trombocitopenia inmune primaria es un diagnóstico de exclusión de otras patologías y/uso de fármacos. La historia clínica constituye uno de los pilares fundamentales, debe describir ausencia de antecedentes familiares de Trombocitopenia. En el 50 al 60% de los casos de trombocitopenia inmune primaria infantil existe un antecedente de una enfermedad viral reciente de 1 a 4 semanas previas en un niño previamente sano. La exploración física será normal con excepción de las manifestaciones hemorrágicas. Las visceromegalias no son comunes, por lo que la presencia de estas o de adenopatías importantes sugiere otros diagnósticos como Leucemia u otras patologías de origen autoinmune.

Cuando el paciente presenta una trombocitopenia verdadera, se deberán descartar causas no inmunes y hereditarias así como las PTI secundarias (Figura 1). Si la evaluación inicial (Tabla 1) no revela una causa evidente, el diagnóstico diferencial se deberá realizar con algunos síndromes de insuficiencia medular. (Garcia-Reyes, y otros 2015)

Historia clínica.

Examen físico.

Hemograma con recuento de plaquetas.

Visualización del frotis de sangre periférica.

Pruebas de coagulación.

Prueba de Coombs directa (PCD) (solicitarla siempre en pacientes pediátricos; en adultos si presentan anemia asociada).

Hepatograma.

Proteinograma.

Dosaje de inmunoglobulinas.

Estudio de collagenopatías. En mayores de 10 años. Adecuarlo a cada paciente (sexo femenino, mayor edad al diagnóstico, trombocitopenia moderada al diagnóstico, etc.)

Serología para VIH, hepatitis B (VHB) y C (VHC), Helicobacter pylori, virus de Epstein Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV). Según la edad del paciente.

Anticuerpos antifosfolípidos. Especialmente en mayores de 10 años.

Anticuerpos antitiroideos. Especialmente en adultos.

Tabla 1 Evaluación inicial. (Garcia-Reyes, y otros 2015)

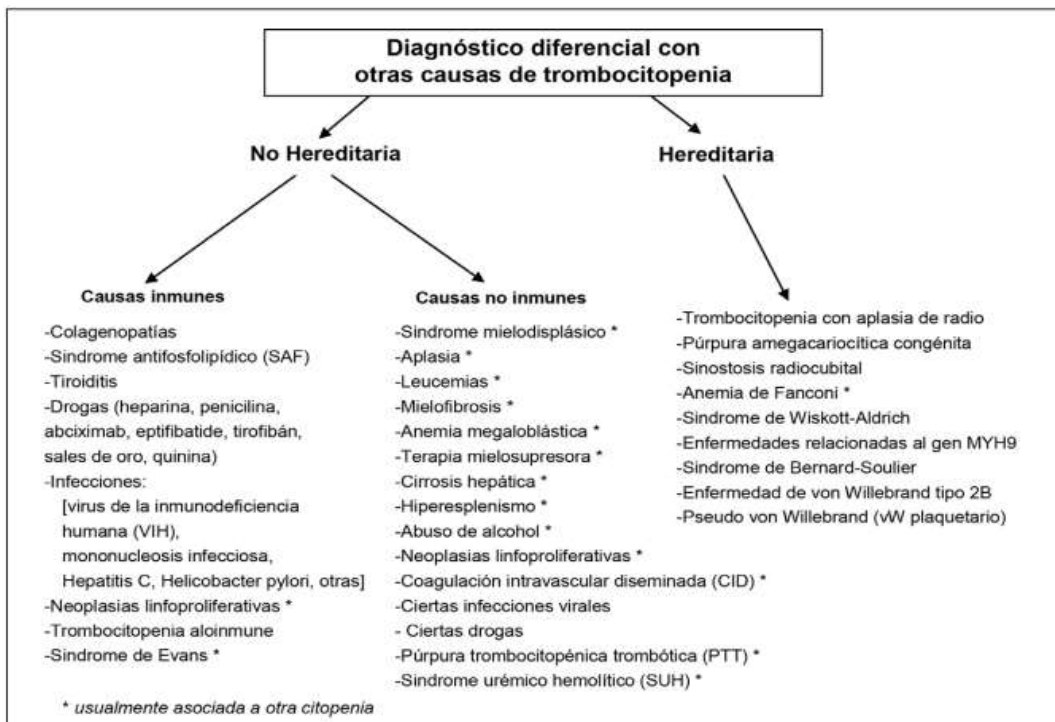


Figura 1 Diagnóstico diferencial con otras trombocitopenias

2.9. Tratamiento

El objetivo del tratamiento es revertir y evitar hemorragias con relevancia clínica. Se propone una evaluación clínica de la gravedad en función de las manifestaciones hemorrágicas y de unos indicadores o factores de riesgo que, junto al recuento de plaquetas, determinen la recomendación terapéutica específica. (Fierro Urturi 2012, 405)

En este tratamiento como en todos deben evitarse si son innecesarios, pudiendo ser estos potencialmente tóxicos en pacientes asintomáticos o con un descenso moderado de plaquetas. Púrpuras. Se recomienda la hospitalización de pacientes que presenten evidencia de sangrado activo, o presenten un recuento plaquetario inferior a 50.000 μL (Verdugo y Kabalan 2011)

Es importante recordar que el tratamiento se encuentra en función de varios factores entre ellos: La magnitud del sangrado, el recuento plaquetario, entre otros.

El tratamiento de primera línea para una Trombocitopenia inmune de diagnóstico reciente está basado en el uso de: corticoesteroides, Inmunoglobulina Intravenosa (IgIV), Inmunoglobulina AntiD

Terapia de primera línea

Lo más comúnmente usado como tratamiento de primera línea para TIP son los glucocorticoides y la inmunoglobulina intravenosa. El anti-RhD es un tipo de inmunoglobulina que puede ser efectiva en pacientes con Rh+ y que no han sido esplenectomizados. Los glucocorticoides son fáciles de administrar y de bajo costo. Un periodo corto de administración es generalmente bien tolerado. (García-Reyes, y otros 2015)

Se utiliza esencialmente la misma terapia que en un paciente con Trombocitopenia inmune reciente.

- Prednisona: se utiliza en dosis de 0,5 a 2 mg/kg/d por 2 a 4 semanas o 4 mg/kg/d por 3 a 4 días con un máximo 60 mg.
- Inmunoglobulina EV: se administra en dosis de 0,8 a 1 gr/kg/d y se repite la dosis a las 24 horas en ausencia de respuesta.

Tratamientos opcionales en niños con PTI crónico o persistente, terapia de segunda línea

Entre los fármacos de segunda línea mencionamos los siguientes:

- Desaxametasona
- Metilprednisolona
- Azatriopina
- Danazol
- Ciclosporina
- Rituximab
- La esplecnotomia

3. Conclusión

Las plaquetas son las encargadas de formar coágulos en la sangre ayudando a sanar así las heridas y prevenir el sangrado, la médula ósea es la encargada de producir estas plaquetas las cuales son fragmentos de células, los problemas surgen cuando se tiene poca de estas plaquetas u ocurre un mal funcionamiento de las mismas, si en la sangre hay pocas plaquetas se llama trombocitopenia.

Algo que hay que tener en cuenta es el cambio de nomenclatura la cual en la actualidad se denomina trombocitopenia inmune (PTI) hace años era conocida como purpura trombocitopénica idiopática esta es una enfermedad en la que ha sido controversial su manejo clínico y terapéutico.

Las manifestaciones hemorrágicas en la PTI inmunitaria tales como petequias asociadas a la destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos y a la alteración de la producción de megacariocitos son características de la PTI, Se descarta otras causas de trombocitopenia en su diagnóstico, dado que este es de exclusión y depende de la justificación de un recuento de plaquetas < 100.000 Plaquetas/ul. ES recomendable tratar a pacientes con sangrado y cifras menores a 30.000 plaquetas/ul, la utilización de cortico esteroides (prednisona y metilprednisolona) forma parte de su tratamiento inicial. La trombocitopenia inmune puede presentarse en cualquier persona y a cualquier edad, pero el riesgo aumenta por algunos factores como son: la edad, habiendo una mayor probabilidad en las mujeres de 3:1 en comparación con los hombres; infecciones víricas recientes. En Ecuador se desconoce la incidencia y la prevalencia de esta patología en la población, ya que no se han realizado los estudios epidemiológicos correspondientes.

Bibliografía

- Alayon , Dra. Clara , y Morfa Felix . «Manifestaciones bucales y cutáneas de la púrpura trombocitopénica inmunológica: reporte de un caso.» *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 2018.
- Brandan , Nora, Cristina Llanos , Maria Barrios , y Maria Escalante . «Proteínas plasmáticas .» *Universidad Nacional del Nordeste Facultad de Medicina Cátedra de Bioquímica*, 2008 : 1-5.
- Di Stefano, Dr. Marcos , y Dr.J Ildefonso . «Actualización del I Consenso Venezolano en Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) 2014.» *Sociedad Venezolana de Hematología*, 2014: 3-78.
- donato , HUgo. «Púrpura trombocitopénica inmunitaria.Guía de diagnóstico y tratamiento.» *Arch Argent Pediat*, 2010: 173-178.
- Dr. Donato , Hugo, Daniel Dr. Fassi , y Maria Dra. Repetti . «Trombocitopenia inmunitaria .» *SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA*, 2012: 448- 470.
- Dr. Fondevilla , Carlos, Nora Dra. Goette, Marta Dra. Lavergne, Monica Dr. Martinez , Miguel Dr. Raillon , y Dardos Dr. Riveros . «Trombocitopenia Inmune .» *SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA*, 2014 : 449-470.
- Fierro , Urturi . «Purpuras. Trombocitopenia inmunitaria pímica.» *Pediatría general XVI*, nº 5 (2012).
- Fierro Urturi, A. «Púrpuras. Trombocitopenia.» *Pediatría integral* , 2012: 399-412.
- García-Reyes, Barbara , Laura Espinosa-Valdespino, Arnulfo Hernan Nava-Zavala, y Benjamín Rubio-Jurado. «Trombocitopenia inmune primaria.» *El Residente* , 2015 : 154-165 .
- Kumar , Vinay, Abul K. Abbas, y Jon C. Aster . *PATOLOGIA HUMANA*. Noveno. Madrid: ELSEVIER, 2013.
- Kuter , David . «Tromboticopenia inmunitaria (TPI).» *Manual MSD*, 2016.
- Kuter MD, David J. «Tromboticopenia inmunitaria (TPI).» *MANUAL MSD*, 2017.
- Li, J., y Van der Wal. «Platelet desialylation: A novel Mechanism of Fc-Independent platelet clearance and potential diagnostic biomarker and therapeutic target in immune thrombocytopenia.» *Highlights of American Society of Hematology in Latin America*, 2015: 117-118.
- Mayo Clinic. «Púrpura trombocitopénica idiopática.» *Mayo Clinic*, 2017.
- Moreno, Manuel . «Púrpura trombocitopénica idiopática inducida por interferón pegilado.» *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2010 .
- Sánchez, Dra. Blanca, y Dr. Pablo Rivas. «PTI (trombocitopenia inmune primaria).» *Revista de salud y bienestar*, 2017.

Sanz , Miguel Angel. «Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria.» *Med Clin*, 2012: 138-261.

Verdugo, P., y P. Kabalan. « Guías clínicas para el manejo del paciente pediátrico con trombocitopenia inmune primaria (PTI).» *Revista chilena de pediatria*, 2011: 351-357.

Wadenvik, H. . «Thrombocytopenia.» *European Group for Blood and Marrow Transplantation*, 2012: 3-33.