Med Int Mex 2012;28(2):171-176

Artículo de revisión

Actualidades en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática

Ariana Canché Arenas,* Pamela Salcido de Pablo,* Mauricio Cedillo Fernández,** Alfredo Aisa Álvarez,** Alejandra Amezcua Macías,** Monserrat Rojas Sotelo,** Espinosa Azucena Sevillo,** Stephany Espinosa Diaz,** Marco Reza Orozco,** Federico Rodríguez Weber,*** Enrique Díaz Greene****

RESUMEN

La púrpura trombocitopénica idiopática es un síndrome clínico caracterizado, principalmente, por petequias generalizadas con un alto porcentaje de sangrado asociado con destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos (plaquetas en sangre periférica menor a 100 X 10^9/L). Tiene una incidencia de 1.6 a 3.9 casos por 100,000 personas por año. Su diagnóstico se hace por exclusión, descartando otras causas de trombocitopenia. La meta principal para el tratamiento es prevenir el sangrado al controlar el número de plaquetas. Se recomienda tratar a pacientes con sangrado y cifras menores a 30,000 plaquetas/mcL. La duración del tratamiento es hasta que se incrementa la cantidad de plaquetas. Se recomiendan los glucocorticoides como monoterapia (prednisona, dexametasona o metilprednisolona). Debe agregarse otro tratamiento en pacientes con trombocitopenia severa, con cifras plaquetarias menores a <10,000/mcL, y cuando es sintomática a pesar de tratamiento por dos o tres semanas con glucocorticoides. En pacientes resistentes a los esteroides pueden indicarse otros fármacos. La ciclosporina tiene una respuesta plaquetaria hasta en 44 a 75% de los pacientes. De los agonistas del receptor de eritropoyetina, el romiplostim ha mostrado resultados prometedores porque incrementa el número plaquetario, con menores efectos adversos y necesidad de esplenectomía. La respuesta completa con ciclofosfamida sólo se obtiene en 10-20% de los casos con púrpura trombocitopénica idiopática crónica y 40% de ellos logran la remisión parcial. Los alcaloides vinca (vincristina o vinblastina), el danazol y la esplenectomía son otras opciones.
Palabras clave: púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia, tratamiento, glucocorticoides, romiplostim.

ABSTRACT

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a clinical syndrome characterized mainly by widespread petechiae with a high rate of bleeding associated with antibody-mediated platelet destruction (peripheral blood platelets less than 100X109 /L).Has an incidence of 1.6 to 3.9 cases per 100,000 people per year. Its diagnosis is made by exclusion, ruling out other causes of thrombocytopenia. The primary goal of treatment is to prevent bleeding by controlling the number of platelets. It is recommended to treat patients with bleeding and figures below 30 000 platelets /mcL. The duration of treatment should be until there is an increase in the platelet number.The initial treatment should be steroids (prednisone, dexamethasone or methylprednisolone).You need to add another treatment in patients with severe thrombocytopenia, platelet counts with less than<10000/mcL, and when symptomatic despite treatment by two or three weeks with glucocorticoids. In patients refractory to steroids may be used other drugs. Cyclosporine has a platelet response up to 44 to 75% of patients. Of erythropoietin receptor agonists, romiplostim has shown promising results, as it increases the platelet, with fewer adverse effects and less need for splenectomy. Cyclophosphamide with complete response is only obtained in 10-20% of patients with chronic ITP and 40% of them achieved partial remission. Vinca alkaloids (vincristine and vinblastine), danazol, and splenectomy are other options.
Key words: Idiopathic thrombocytopenic purpura. Thrombocytopenia. Treatment. Glucocorticoids. Romiplostim.

* Residente de tercer año de Medicina interna.
** Residente de primer año de Medicina interna.
*** Jefe de Enseñanza y profesor adjunto de Medicina interna.
**** Profesor titular de Medicina interna
Hospital Ángeles del Pedregal, Universidad la Salle. México, DF.

Correspondencia: Dr. Federico Rodríguez Weber. Correo electrónico: fweber@saludangeles.com

Recibido: 27 de octubre 2011. Aceptado: enero 2012

Este artículo debe citarse como: Canché-Arenas A, Salcido de Pablo P, Cedillo-Fernández M, Aisa-Alvarez A, Amezcua-Macías A y co. Actualidades en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática. Med Int Mex 2012;28(2):171-176.

www.nietoeditores.com.mx

La púrpura trombocitopénica autoinmunitaria es un síndrome clínico caracterizado principalmente por petequias generalizadas con alto porcentaje de sangrado asociado con destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos. El síndrome fue descrito por Paul Gottlieb Werlhof hace más de 300 años, y lo denominó púrpura trombocitopénica idiopática, mucho antes de que las plaquetas se identificaran como componentes celulares de la sangre, con un papel decisivo en la hemostasia primaria.[1] A pesar de que la importancia del secuestro esplénico se describió hace casi un siglo, la fisiopatología de la enfermedad ha estado en constante evolución e investigación. Durante la segunda mitad del siglo 20 se dio el reconocimiento de los componentes autoinmunitarios de la púrpura trombocitopénica idiopática y, por lo tanto, la necesidad de una nueva nomenclatura estándar.[2] El nombre de esta enfermedad refleja, adecuadamente, el bajo conteo de plaquetas en vez de púrpura como la principal característica de la enfermedad, así como a la definición de su naturaleza subyacente. En los últimos 10 años, los avances en el conocimiento de la enfermedad han crecido en paralelo a la disponibilidad de nuevos agentes terapéuticos,[3] y ahora estamos entrando en una era de opciones de tratamiento basado en la fisiopatología de la enfermedad.

TROMBOCITOPENIA INMUNITARIA PRIMARIA

La trombocitopenia inmunitaria primaria es una enfermedad adquirida que afecta a adultos y niños, que se caracteriza por disminución persistente o transitoria de la cifra de plaquetas en la sangre periférica (menor de 100 X 10^9/L), en ausencia de una causa subyacente que pueda explicar la disminución de éstas.[4,5] Antes conocida como púrpura trombocitopénica idiopática, se modificó el término idiopática por inmunitaria para insistir en el mecanismo inmunitario involucrado y el término primaria por idiopático para indicar la ausencia de una causa subyacente.[4] El término trombocitopenia inmunitaria secundaria ha quedado reservado a todas las trombocitopenias inmunitarias en las que es posible identificar una causa.[4]

Epidemiología

Se estima que la incidencia en la población adulta es la misma para uno y otro sexo: 1.6 a 3.9 casos por cada 100,000 personas por año.[4,6] En jóvenes se identifica mayor prevalencia en el sexo femenino.[6]

Cusa

Está involucrada la destrucción mediada por células y por autoanticuerpos, y la supresión en la producción de plaquetas. Sin embargo, hasta el momento no se conoce el mecanismo preciso que desencadena la producción de autoanticuerpos contra las plaquetas. La herencia es rara, pero se ha identificado que un incremento en el factor de activación de las células B, una reducción en las células T supresoras y ciertos polimorfismos en algunas citosinas y en los receptores Fcɣ, puede predisponer a la generación de autoanticuerpos en respuesta a estímulos exógenos, casi siempre contra el epítope de la glucoproteína IIIa.[6]

Fisiopatogenia

En todos los pacientes disminuye la vida media de las plaquetas y la supresión del desarrollo de megacariocitos, ambas mediadas por autoanticuerpos.[6]

Diagnóstico y definiciones

La trombocitopenia inmunitaria primaria es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por una cuenta plaquetaria menor de 100 x 10^9/L en ausencia de una causa que pueda desencadenar o explicar la trombocitopenia, que se clasifica según el tiempo de evolución y hemorragia asociada con la trombocitopenia.[4] (Cuadro 1) Es importante recordar que el diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria primaria se hace por exclusión de las causas de trombocitopenia secundaria. (Cuadro 2)

Observar el frotis periférico es decisivo para excluir causas de "pseudotrombocitopenia" por artefactos en la aglutinación de plaquetas inducidas por el anticoagulante estándar EDTA. Las aglutininas dependientes de EDTA se encuentran en aproximadamente 0.1% de la población general. Otros artefactos que pueden alterar la cantidad de plaquetas son las aglutininas plaquetarias frias y otros autoanticuerpos que pueden inducir conglomerados de plaquetas alrededor de neutrófilos o monocitos, que resultan en pseudotrombocitopenia. Las plaquetas gigantes pueden no reconocerse como plaquetas por algunos instrumentos. Las partículas de crioglobulinas pueden contarse como plaquetas, elevando el conteo plaquetario artificialmente en los pacientes con crioglobulinemia.

Tratamiento

Esteroides

A pesar de haber pocos estudios acerca de la efectividad del tratamiento y los resultados a largo plazo, en general

Cuadro 1. Clasificación de la púrpura trombocitopénica inmunitaria†

De reciente diagnóstico	Todos los casos nuevos o menos de tres meses de diagnóstico
Persistente	De 3 a 12 meses de diagnóstico, incluidos los casos sin remisión espontánea o que no lograron mantener la respuesta después de suspender el tratamiento
Crónica	Más de 12 meses de diagnóstico
Severa	Casos que al momento del diagnóstico tienen sangrado que requiere tratamiento o quienes presentan un nuevo episodio de sangrado y requieren medidas terapéuticas adicionales

† Modificado de: Rodeghiero F, et al. Standardization of terminology, definition and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group, Blood 2009;113(11):2386-2393.

Cuadro 2. Causas de trombocitopenia inmunitaria secundaria

Infecciosas	VIH*, VHC*, CMV*, Parvovirus, H. pylori*, vacunación reciente.
Enfermedades inmunológicas y autoinmunitarias	LES*, síndrome antifosfolipídico, inmunodeficiencia variable común.
Hematológicos	Trastornos linfoproliferativos, síndromes mielodisplásicos, leucemias, anemia aplásica, anemia megaloblástica, púrpura trombocitopénica trombótica y transfusión reciente.
Fármacos y drogas	Alcohol, quinina, heparina.
Otras	Pseudotrombocitopenia, enfermedad hepática.

* VIH: virus de inmunodeficiencia humana, VHC: virus de la hepatitis C, CMV: citomegalovirus, *H pylori: Helicobacter pylori*, LES: lupus eritematoso sistémico.

se decide iniciar el tratamiento cuando la cantidad de plaquetas es menor a 30,000 por el riesgo de sangrado que esto implica.[8]

El tratamiento inicial de la púrpura trombocitopénica idiopática se basa en los esteroides, cuya intención es mantener la cuenta plaquetaria en un rango aceptable para evitar riesgo de sangrado, y de estos, la base es la prednisona, en dosis de 1 mg por kg de peso una vez al día, alcanzando una respuesta en dos semanas de manera general y continuándose de acuerdo con la respuesta en la cantidad de plaquetas. Puede retirarse en 4 a 6 semanas posteriores a la respuesta, de manera gradual. Se recomienda, además, que en pacientes tratados con prednisona durante más de tres meses, se agregue a la dieta vitamina D y calcio.[9]

Las dosis altas de dexametasona permanecen en discusión, aunque se ha mencionado la utilidad de este agente al administrarse a dosis de 40 mg al día por vía oral o intravenosa.

La metilprednisolona en dosis elevadas se utiliza de manera convencional en pacientes con resistencia a la prednisona, aunque se indica más en niños.[10]

Ciclosporina

Los pacientes con púrpura trombocitopénica resistente al tratamiento tienen mayor riesgo de muerte y enfermedades relacionadas con el padecimiento en sí. Entre las opciones para ofrecer a estos pacientes están los inmunosupresores y los agonistas del receptor de eritropoyetina. La justificación para la indicación de los primeros es utilizar múltiples vías que inhiban la formación de autoanticuerpos, sin aumentar el riesgo de toxicidad.[11]

En este sentido, es útil la ciclosporina, que inhibe los linfocitos T por medio de la inhabilitación de la calcineurina y la transcripción de IL-2, con una respuesta plaquetaria hasta en 44 a 75% de los pacientes, que puede persistir meses o incluso años después de su administración.[12] Entre sus efectos adversos están: hipertensión arterial, dolor muscular intenso, aumento de creatinina y cefalea. La dosis más habitual utilizada es de 5 mg/kg de peso al día durante siete días, que es generalmente bien tolerada.[13]

A pesar de los múltiples tratamientos establecidos como primera y segunda línea para la púrpura trombocitopénica idiopática es importante señalar que ninguno de ellos es absolutamente seguro y eficaz; por lo tanto, es de gran re-

levancia dar a conocer y evaluar la eficacia y el pronóstico que en los últimos años se ha reportado con los análogos de trombopoyetina, tales como Eltrombopag y Romiplostim, fármacos que pueden considerarse de primera línea en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática crónica y resistentes al tratamiento estándar. La meta en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática es mantener un nivel plaquetario mayor al riesgo de sangrado espontáneo y menores efectos adversos.

Romiplostim "es una proteína de fusión Fc-péptido que señala y activa la transcripción intracelular a través del receptor de la trombopoyetina para aumentar la producción de plaquetas".[14] Luego de la administración subcutánea de entre 3 y 15 µg/kg de romiplostim la concentración máxima se alcanza entre las 7 y 50 horas. La semivida de eliminación oscila entre 1 y 34 días, la eliminación está inversamente relacionada con el recuento de plaquetas. Se ha descrito que el romiplostim incrementa el número de plaquetas de manera considerable con menores efectos adversos y menor necesidad de esplenectomía en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática resistente al tratamiento. Se realizó un ensayo clínico que comparó romiplostim con el tratamiento convencional de la púrpura trombocitopénica idiopática, en donde se observó que "la respuesta con romiplastim fue 2.3 mayor que con el tratamiento convencional, con un IC 95%, 2.0-2.6; $p<0.001$. Los pacientes con tratamiento convencional tuvieron 30% de falla al tratamiento, 27 pacientes, (razón de momios 0.31; 95% CI, 0.15 to 0.61). Efectos adversos: con romiplostim 23% (35/154) y 37% con tratamiento convencional (28/75). La esplenectomía fue necesaria en 14 pacientes tratados con romiplostim (9%) (14/157) y con tratamiento convnecional 36% (28/77), razón de momios 0.17; 95% CI, 0.08 to 0.35.[15]

Eltrombopag es una fenilhidrazona que actúa como agonista del receptor de trombopoyetina, interacciona con el dominio transmembrana, induciendo la proliferación y diferenciación de los megacariocitos y dando lugar al consiguiente incremento en la producción de plaquetas. La absorción oral produce un pico máximo de concentración entre las primeras 2-6 horas luego de la administración, la absorción de una dosis única de 75 mg es de aproximadamente 52%. Las concentraciones alcanzadas en sangre periférica se sitúan en un intervalo de 50-79% en plasma. La principal ruta de eliminación es por vía fecal en 59%. El 31% se excreta metabolizado por orina. La vida media de eliminación es aproximadamente de 21 a 32 horas en pacientes sanos, mientras que en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática es de 26 a 35 horas. Se realizó un ensayo clínico con eltrombopag *vs* placebo, en donde se observó que el grupo con eltrombopag expermentó "incremento del conteo plaquetario de 26,000, 128,000, y 183,000, con dosis de 30, 50 y 75 mg en un lapso de 43 días, disminuyendo, por ende, el riesgo de sangrado. La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos". El criterio que debe prevalecer para obtener el bienestar del paciente, es que ningún tratamiento en púrpura trombocitopénica idiopática debe estar enfocado a obtener una cuenta plaquetaria normal, sino a alcanzar niveles hemostáticos seguros con ausencia de manifestaciones hemorrágicas por tiempo prolongado. Por último, debe tomarse en cuenta el costo-beneficio a la hora de tomar la decisión de tratar estos pacientes, que se inclinaría hacia los que proporcionen bajo costo y mínimos efectos secundarios.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un agente alquilante del ADN derivado de la mostaza nitrogenada, con acción antitumoral e inmunosupresora, utlilizada para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y rechazo de transplantes.[17] Su mecanismo de acción se inicia en el hígado por el citocromo P450, que genera 4-hidroxiciclofosfamida y aldofosfamida, esta última sufre varias reacciones que originan acroleína, metabolito asociado con la toxicidad vesical y mostaza fosforamida que participa en la acción citotóxica, que consiste en entrecruzamiento de las cadenas de ADN y ARN (generación de enlaces intra/intercatenarios), e inhibición de la síntesis de proteínas. Los efectos adversos más frecuentes de la ciclosporina son: náuseas, vómitos, supresión ovárica (amenorrea) y esterilidad (atrofia testicular), mielosupresión (leucopenia) e infecciones. Altas dosis o una terapia prolongada se asocian con cardiotoxicidad (miopericarditis aguda), hiperuricemia, nefropatía por ácido úrico, nefrotoxicidad, neumonía o fibrosis pulmonar intersticial, cistitis hemorrágica y no hemorrágica, por los que deben indicarse al menos dos litros de agua al día para eliminar el metabolito y prevenir el daño. Cuando la ciclofosfamida se indica en pulsos, puede agregarse a la hidratación parenteral MESNA (Mercaptoetilsulfonato sódico), que disminuye aún más la probabilidad de toxicidad vesical.[18] La respuesta

completa promedio a ciclofosfamida con dosis de 1-2 mg/kg/día durante seis meses sólo se obtiene en 10-20% de los casos con púrpura trombocitopénica idiopática crónica y 40% de ellos sólo logran remisión parcial.[19]

Alcaloides vinca

En el tratamiento de la púrpura trombocitopénica se indican derivados de la planta del bígaro *Catharanthus-rosesus* porque estimulan la trombopoyesis.[4] La respuesta a los alcaloides de la vinca es independiente del tipo indicado, ya sea vincristina o vinblastina y la forma de administración (una infusión alargada, bolo intravenoso o la infusión de plaquetas cargadas con vinblastina, esta última puede generar atrofia esplénica). Para una respuesta promedio con alcaloides de la vinca se administran 5 a 10 mg de vinblastina intravenosa al día durante 1 a 4 semanas, vincristina (0.03 mg/kg diarios intravenosa durante un mes), azatioprina (2 mg/kg/día por seis meses) y ciclofosfamida (1 a 2 mg/kg/día hasta seis meses), sólo se obtiene en 10-20% de los casos con púrpura trombocitopénica idiopática crónica y 40 % de ellos sólo logran remisión parcial."[22] Los efectos adversos más comunes son los relacionados con la citotoxicidad que puede ir desde neutropenia hasta la mielosupresión; sin embargo, un estudio de 18 pacientes esplenectomizados[23] mostró 50% de respuesta favorable, de ellos 30% no continuó el tratamiento por los efectos secundarios del medicamento (cefalea, hipertensión y mialgias).[24,25]

Danazol

Es un andrógeno atenuado, derivado de la etiniltestosterona que puede indicarse en pacientes de uno y otro sexo, excepto embarazadas. Las respuestas a las dosis orales iniciales de 600 mg al día están reportadas en la bibliografía.[26,27] El danazol es útil en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática; sin embargo, su eficacia en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica resistente se desconoce y puede estar limitado.[28]

CONCLUSIONES

Para diagnosticar púrpura trombocitopénica idiopática es importante descartar otras causas porque éste es un diagnóstico de exclusión. La meta principal del tratamiento es prevenir el sangrado y controlar el número de plaquetas. Se recomienda tratar a los pacientes con sangrado y menos de 30,000 plaquetas por microlitro. La duración del tratamiento debe ser hasta que las cifras plaquetarias estén dentro de parámetros normales. El tratamiento inicial recomendado son los glucocorticoides, como monoterapia. De éstos, pueden indicarse: prednisona, dexametasona o metilprednisolona. Se debe agregar otro tratamiento en pacientes con trombocitopenia severa, con cifras plaquetarias menores a 10,000 por microlitro, y cuando es sintomática a pesar del tratamiento durante dos o tres semanas con glucocorticoides. Existen otras opciones para pacientes resistentes al tratamiento con esteroides, como ciclosporina, análogos de la trombopoyetina (eltrombopag y romiplostim), ciclofosfamida, alcaloides vina (vincristina o vinblastina), danazol y esplenectomía. El romiplostim ha demostrado resultados prometedores porque incrementa la cantidad de plaquetas con menores efectos adversos y menor necesidad de esplenectomía. Los otros medicamentos son útiles; sin embargo, su prescripción está limitada en pacientes con este padecimiento.

REFERENCIAS

1. Neunert C. Idiopathic thrombocytopenic purpura: advances in management. Clin Adv Hematol Oncol 2011;9(5):404-406.
2. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. Br J Haematol 2011;153(4):437-50. Epub 2011 Apr 5.
3. Pustovaia EI, Safonova TI, Riadnenko AA, Kolosova EN. Clinical statistics and effectiveness of different treatments of idiopathic thrombocytopenic purpura. TerArkh.
4. Rodeghiero F, et al. Standardization of terminology, definition and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009;113(11):2386-2393.
5. Provan D, et al. International consensus reports on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115(2):168-186.
6. Cuker A, et al. Immune thrombocytopenia. American Society of Hematology 2010;377-384.
7. George JN. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. Haematologica 2009;94(6): 759-762.
8. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115:168.
9. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009; 113:2386.
10. Guidry JA, George JN, Vesely SK, et al. Corticosteroid side-effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: patient and hematologist perspectives. Eur J Haematol 2009;83:175.

11. Praituan W, Rojnuckarin P. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. J ThrombHaemost 2009;7:1036.
12. Donald M. Arnold, Ishac Nazi, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronicrefractory immune thrombocytopenic purpura. Blood 2010;115:29-31.
13. Stevens W, Koene H, et al. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insights. The Netherlands Journal of Medicine 2006;356-363.
14. Kuter DJ, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2008;371(9610):395-403.
15. Kuter DJ, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. New Engl J Med 2011; 363(20).
16. Bussel JB, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2007; 357(22): 2237-2247.
17. Liberman AC, Druker J, Refojo D, y col. Mecanismos moleculares de acción de algunas drogas inmunosupresoras. Medicina 2008;68:455-464.
18. Díaz GC. Mecanismos de acción de los fármacos inmunosupresores. Revista Chilena de Reumatología 2008; 24(2):73-88.
19. Vizcaíno G, Diez-Ewald M, Vizcaíno-Carruyo J. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria crónica. Buscando algo mejor. Invest Clin 2009;50(1):95-108.
20. Facon T, Caulier MT, Wattel E, et al. A randomized trial comparing vinblastine in slow infusion and by bolus i.v. injection in idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 42 patients. Br J Haematol 1994;86:678.
21. Shvidel L, Sigler E, Shtalrid M, Berrebi A. Vincristine-loaded platelet infusion for treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia and chronic immune thrombocytopenia: rethinking old cures. Am J Hematol 2006; 81:423.
22. Vizcaíno G, Diez-Ewald M, y col. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria crónica. Buscando algo mejor. Instituto de Investigaciones Clínicas Dr. Américo Negrette.
23. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2004;350(4):351-360.
24. Waintraub SE, Brody JI. Use of anti-D in immune thrombocytopenic purpura as a means to prevent splenectomy: case reports from two University Hospital Medical Centers. Semin Hematol 2000;37:45-49.
25. Rifkin RM, Gregory SA, Mohrbacher A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a phase iii multicenter randomized trial. Cancer 2006;106(4):848-58. [PubMed 16404741]
26. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. Mayo Clin Proc 2004;79:504.
27. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996; 88:3.
28. Weinblatt ME, Kochen J, Ortega J. Danazol for Children with Immune Thrombocytopenic Purpura. Am J Dis Child 1988;142(12):1317-1319.