

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PURPURAS TROMBOCITOPENICAS IDIOPATICAS

(Estudio retrospectivo en el Hospital General San Juan  
de Dios, de 5 años. (1976-1980))

EDWIN ARNOLDO ARANA ROMERO

- 1.- INTRODUCCION
- 2.- OBJETIVOS
- 3.- MATERIAL Y METODOS
- 4.- LA PLAQUETA
  - a) Origen y Estructura
  - b) Función plaquetaria
  - c) Generalidades Plaquetarias
- 5.- LAS PURPURAS
- 6.- PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA (P+1)
  - a) Aguda
  - b) Crónica
  - c) Etiología
  - d) Manifestaciones clínicas
  - e) Diagnóstico
  - f) Exámenes de laboratorio
- 7.- TRASTORNOS AUTOINMUNES ASOCIADOS A PTI
- 8.- PTI EN EMBARAZO Y RECIEN NACIDO
- 9.- TRATAMIENTOS:
  - a) Quimioterapia
  - b) Tratamiento Quirúrgico
- 10.- TRATAMIENTO EN EMBARAZOS CON P + I Y PTI NEONATAL
- 11.- TRATAMIENTOS INDICADOS EN LOS NIÑOS
- 12.- PRONOSTICO
- 13.- PRESENTACION DE CASOS Y RESULTADOS
- 14.- DISCUSION
- 15.- CONCLUSIONES
- 16.- RECOMENDACIONES
- 17.- BIBLIOGRAFIA

## INTRODUCCION

La Púrpura Trombocitopenica Autoinmune (PTI), es un transtorno Hematológico que constituye toda una entidad patológica la cual es frecuente en nuestro medio y su estudio considero que como todas las enfermedades merece que se trate de realizar de una manera profunda, en la cual pueda observarse sus orígenes, sus manifestaciones clínicas, su evolución, sus distintos tratamientos y sus complicaciones.

A la vez he realizado un estudio retrospectivo en el Hospital General San Juan de Dios correspondiente a los años de 1976 a 1980, para observar los manejos que se llevan a cabo esos pacientes en uno de los mejores Hospitales y que mayor afluencia tiene en el país.

Deseo pues, que con la realización del presente trabajo además de contribuir con la bibliografía de la enfermedad, logre contribuir tal vez de mínima manera con todos los hombres que ejercen la medicina dentro de el país y con los pacientes que sufran en de terminado momento con esta enfermedad, para mejor manejo y mejor recuperación respectivamente.

## OBJETIVOS

1. Determinar la forma de manejo en general de los pacientes con Púrpura Trombocitopenica - Autoinmune en el Hospital General San Juan de Dios durante los años 1976-1980.
2. Conocer por medio de una revisión bibliográfica los adelantos que han obtenido por medio de sus investigaciones en otros países.
3. Realizar un estudio completo desde su Etiología hasta su tratamiento y complicaciones para tener un conocimiento específico de lo que realmente es la enfermedad.
4. En base a los tratamientos idealmente propuestos, realizar un análisis crítico dependiendo de los tratamientos empleados en el Hospital General San Juan de Dios.

## MATERIAL Y METODOS

### MATERIAL

El presente trabajo se realizó en base a fichas clínicas del año de 1976 a 1980, las cuales fueron compatibles con el diagnóstico de Púrpuras Trombocitopénicas Autoinmunes o Idiopáticas.

### RECURSOS

Libro de egresos en general, IBM del departamento de estadística del Hospital General San Juan de Dios.

Fichas clínicas de los pacientes con PTI

Material Bibliográfico

Bibliotecas del Hospital Estudiado, de la Facultad de Medicina y del INCAP.

### METODOLOGIA:

El trabajo se hizo en base a un estudio retrospectivo comprendido del 1o. de enero de 1976 a el 31 de Dic. de 1980.

El método empleado en el mismo fué el Método Científico.

## "LA PLAQUETA"

### - Estructura y Origen:

Se forman a nivel de la médula osea a partir de le megacarioblasto que mide de 20 a 25 micras y da origen al Pro-megacariocito el cual contiene nucleolos y su citoplasma, conteniendo cierto número de pequeños gránulos que son de color rojo púrpura; estos dan origen a los megacariocitos que son los precursores plaquetarios en orden de maduración, formando se a partir de su citoplasma; se descubren megacariocitos en la sangre de la vena cava los cuales quedan retenidos en el pulmón y estos son formadores de plaquetas; pero se dice que los megacariocitos del pulmón son células ya gastadas.

Los trombocitos o plaquetas de la sangre son células anucleadas, sus formas varían de 2 a 4 micras de diámetro, con un promedio de 7 a 8 micras de volumen; el 25% de su peso seco corresponde a lípido, 60% de proteína y un 10% a hidrato de carbono. Sus membranas se encuentran formadas a base de estos mismos 3 compuestos, entremezclados con glicoproteínas y pequeñas cantidades de Proteo-Lípidos.

Las plaquetas son esféricas, ovales ó en forma de bastón, poseen gránulos en el centro inmóviles, que dan imagen de núcleo, estructura la cual nunca ha sido demostrada en una plaqueta. Dichos gránulos de depósito son electrodensos y se denominan DELTA ( $\delta$ ) (contienen formas metabólicamente inactivas de ADP, serotonina, y la mayoría del calcio de las plaquetas). ALPHA ( $\alpha$ ) (contienen fibrinogeno, factor plaquetario, proteínas específicas de la plaqueta, y beta-tromboglobulina. LAMBDA ( $\lambda$ ) (contiene enzimas lisosómicas). Sus valores normales en sangre oscilan de 150,000 a 450,000 por milímetro cúbico, y su producción diaria.....

oscila de 40,000 a 100,000 plaquetas por milímetro cúbico, siendo la vida media de cada una de 9 a 11 días.

### - Función Plaquetaria:

Las plaquetas tienen un crítico papel en la hemostasis, el cual consiste en: a) continuo mantenimiento de la integridad vascular. b) cese inicial de la hemorragia por formación de un tapón plaquetario (adhesión) c) estabilización del tapón hemostático por contribución de un fosfolípido para el proceso de formación de fibrina (agregación).

Para la formación del tapón hemostático existen reacciones básicas previas, siendo ellas una conversión de protrombina en trombina y suficiente cantidad de tromboplastina activa, necesitando que para la formación de esta última un factor plaquetario 3 para dar lugar posteriormente a la formación de fibrina. Se ha demostrado también que el contacto primario de una plaqueta-colágeno, hace que la primera libere de su citoplasma las substancias específicas para la hemostasis, las cuales son:

- Nucleotidos de la Adenina, principalmente adenosin difosfato, (ADP) en presencia de calcio y magnesio.
- Factor 3 plaquetario.
- Serotonina y catecolaminas.

Existe una potente prostaglandina inhibidora de las plaquetas producida por las células del endotelio de los vasos denominada PROSTACICLINA (PGI<sub>2</sub>).

Se ha sugerido que la continua producción de esta substancia por esas células es responsable para que las plaquetas se adhieran al mismo.

Se ha encontrado una proteína denominada factor de Von Willebrand que es realmente necesaria para la adhesión plaquetaria; después de la adhesión de las plaquetas vienen la agregación mediada por ADP - exógeno. Estas sustancias parecen actuar en receptores específicos de la superficie de la membrana de la plaqueta.

Las plaquetas contienen adenil-ciclase y AMP cíclico dependiendo de las fosfodiesterasas, las cuales son responsables para la síntesis y catabolismo del segundo factor mencionado.

La adenil-ciclase es un complejo de enzimas - asociadas a la membrana compuesta por unidades receptoras, catalíticas y reguladoras. La estimulación de la adenil-ciclase por la  $PGI_2$  incrementa el AMP cíclico y éste inhibe la adhesión agregación de las plaquetas. La inhibición de las plaquetas probablemente produce fosforilación de las proteínas de las mismas - por el AMP-Cíclico. Un incremento del AMP-Cíclico conduce a la disminución de las fosfolipasa  $A_2$ , y la ciclo oxigenasa.

En presencia de la proteína-quinasa, el AMP cíclico también aumenta la fijación del ATP dependiendo del calcio por las membranas de la plaqueta. La producción de la  $PGI_1$ , es efectuado por las células endoteliales y es potente estimulador de la Adenil-Ciclase, sugiriendo que ésta podría ser la vía por la cual las células endoteliales inhiben la función plaquetaria in vivo.

El efecto de las plaquetas en la formación de la fibrina, resulta de su habilidad para incrementar la trombina la cual convierte el fibrinógeno en fibrina.

Tres locus que cubren la plaqueta se sugiere que activan el factor  $1X = X$  y protrombina.

La contribución final de las plaquetas al mecanismo de la coagulación es debida al acortamiento de las tiras de fibrina, lo cual produce la retracción del coagulo.

#### - GENERALIDADES PLAQUETARIAS:

Existen aumentos plaquetarios secundarios a traumatismos, asfixia tisular local, fracturas de huesos, tratamientos quirúrgicos especialmente la Esplenectomía. La plaqueta se encuentra siempre dentro del sistema vascular mas no es líquidos extra-celulares; un 80% se mantienen circulantes y un 20% en el bazo, sin embargo es esplenomegalias severas la relación se puede invertir, no habiendo estimulación de la medula osea, por lo que los recuentos bajan; poseen gran actividad energética, sus funciones en general se resumen a transporte de diferentes sustancias tales como: serotonina, fibrógeno, factores plaquetarios, contracción, degranulación, adhesividad y agregación, todo contribuye a la función principal que es la hemostasis.

La aspirina prolonga el tiempo de sangría levemente en personas normales y severamente en personas con trastornos plaquetarios. Esta droga acetila irreversiblemente é inactiva la ciclo-hidrogenasa; de este modo inhibe la secreción mediada por Endoperóxido, de prostaglandina y tromboxano  $A_2$ .

Otros agentes anti-inflamatorios no esteroideos como la indometacina, fenilbutazona y sulfpirazona inhiben la producción de la ciclo oxigenasa por las plaquetas. Ellos inhiben la enzima reversiblemente pero no prolongan el tiempo de sangría significativamente.

Las plaquetas desaparecen de la sangre cuando envejecen y son eliminadas por el sistema reticulo-endotelial, bazo e hígado; se consumen a medida que

se necesitan y no tienen reservas en médula osea por lo que en hemorragias masivas también disminuyen - los recuentos plaquetarios por algunos días. (7, 10, 21, 22, 25, 29, 30)

## "LAS PURPURAS"

Este término se deriva del griego "PORPHYRA", nombre con el cual se le domina a un molusco, obteniéndose de éste purpura colorante. La enfermedad se principió a mencionar en 1735 por Werlhof, denominándola "Morbus Maculosus Hemorrhagicus"; en 1883 Kraus determinó que en los pacientes con esta enfermedad las plaquetas estaban disminuídas. Posteriormente este transtorno ya se ha sub-dividido según sus etiologías; actualmente trataremos de enfocar únicamente la de origen idiopático.

### "PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA"

Con este nombre se definen aquellos procesos de trombocitopenia los cuales no son secundarios a procesos virales y bacterianos activos, no existe antecedente de ingestión o exposición a toxico o medicamento; se presentan aisladamente, sin otra alteración orgánica o enfermedad subyacente, cursando a la vez - con número de megacariocitos en medula osea normal o aumentado.

Algunos procesos virales actúan como factor precipitante para el desarrollo de púrpuras trombocitopénicas idiopáticas, mencionándose entre ellos: rubéola, resfriado común, faringitis, sarampión.

Puede ser de tipo aguda y/o crónica:

#### AGUDA:

La púrpura trombocitopénica idiopática aguda es más frecuente en niños, (incluye recién nacidos e infantes), no tiene preferencia por sexo, su período de duración es alrededor de 6 meses.

#### CRONICA:

La púrpura trombocitopénica idiopática crónica, es más frecuente en personas adultas, su período de duración es mayor de 6 meses, tiene cierta preferencia por el sexo femenino.

#### ETIOLOGIA:

La trombocitopenia dentro de los procesos de púrpuras trombocitopénicas idiopáticas, son inducidas por anticuerpos los cuales se caracterizan por la destrucción plaquetaria.

En estudios realizados a infantes se demostró inmunoglobulina G adherida a la superficie plaquetaria, observándose niveles altos de ésta en sus formas aguda y crónica, lo cual refuerza el origen de la enfermedad.

Se considera la posibilidad que en varios pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática exista un anticuerpo en médula osea el cual daña tanto al megacariocito como a la plaqueta intra-medular; esto se basa en el hallazgo de un anticuerpo (IgG), obtenido de cultivo de células de médula osea de pacientes que presentaban cuadros activos de púrpura trombocitopénica idiopática.

En un 50% de pacientes con PTI, existe una enfermedad viral, la cual estimula los anticuerpos de la enfermedad, perteneciendo éstos a una sub-clase de inmunoglobulina, la cual es IgG<sub>3</sub>.

El mecanismo de destrucción plaquetaria en púrpura trombocitopénica idiopática es desencadenado por complejos antígenos-anticuerpo, considerando que el antígeno es en una mayoría de veces de origen viral y el antígeno una IgG producido por el huésped.

La PTI crónica está bien asociada a desórdenes de tipo inmunológico, lo cual incluye disminución en niveles de inmunoglobulinas circulantes. En los niños con PTI, existe reducción de IgA y de IgM. (24)

Se cree también que existan antígenos ambientales los cuales sean la causa de las PTI, por lo que sugieren denominar como Púrpuras trombocitopénicas autoinmunes únicamente los casos en los cuales los anticuerpos estén bien demostrados. (15)

#### Manifestaciones clínicas:

El límite hemorrágico plaquetario es de 50,000 por milímetro cúbico, sin embargo cuando los recuentos disminuyen a menos de 20,000 plaquetas por milímetro cúbico, las hemorragias muchas veces suelen ser profusas, manifestándose así:

-Exantemas Petequiales - Areas equimóticas - Ampollas hemorrágicas en labios y encías - Hipermenorrea - Epistaxis - No hay bazo palpable. En menos frecuencia:

Hematuria y Hemorragias Gastrointestinales.

La complicación más grave de las púrpuras trombocitopénicas idiopáticas es la hemorragia intracraneana. Ocurre solamente en 1 a 2% de todos los casos diagnosticados como PTI; esta complicación ocurre en una mayoría de veces durante el primer mes de inicio del problema. (4,12,15,18,29) Las petequias resultan de extravasaciones de sangre en el extremo arteriolar del Asa capilar hacia la piel o mucosa, y en

conjunto forman las áreas equimóticas. (10)

#### Diagnóstico:

El diagnóstico de esta entidad se hace generalmente por Exclusión: (4,10,11,15,18,29).

Mencionamos los criterios siguientes:

- Aumento de la destrucción plaquetaria, expresado por la trombocitopenia y/o el acortamiento de la vida plaquetaria.
- Aumento del número de megacariocitos en la médula ósea.
- Presencia de anticuerpos antiplaquetarios en enfermos los cuales no han tenido múltiples transfusiones.
- Ausencia de Esplenomegalia,
- No antecedente de ingestión de drogas ó coagulación intravascular.
- Pruebas negativas de los anticuerpos anti nucleares y células LE.

#### Exámenes de laboratorio:

El examen principal y que realmente dará el diagnóstico definitivo en los problemas de púrpura trombocitopénica idiopática es la determinación de anticuerpos plaquetarios. Estos anticuerpos pertenecen a una sub-clase de inmunoglobulina la cual es IgG<sub>3</sub>.

En los niños con PTI crónica se encuentran niveles reducidos de IgA y de IgM. En los adultos será manifiesta con inmunidad celular anormal, con depresión de células T.

Los antígenos HLA-A<sub>3</sub> y HLA-B<sub>7</sub> se han encontrado disminuidos con cierta frecuencia en una variedad de desórdenes autoinmunes, incluyendo PTI; sugiriendo que dichos desórdenes inmunológicos son controlados en parte por genes localizados en el cromosoma 6 y por Histocompatibilidad.

En niños con PTI aguda sus niveles de plaquetas asociadas a inmunoglobulina G (PAIgG) se encuentran elevados y su recuperación clínica conlleva a una normalización de los niveles de PAlGg, formando éstos un 80%, ya que de un 10 a 20% pasarán a esta do crónico.

Un número disminuido de niños con PTI sometidos a tratamiento quirúrgico, persistirán con elevación de los niveles de PAlGg, compensando esto con una trombocitosis.

Los niveles de PAlGg en PTI aguda siempre son menores que los observados en PTI crónica, lo cual podría reflejar una sensibilidad disminuida de el sistema retículo-endotelial; esto podría especularse que sería consecuencia de complejos inmunes adheridos a la superficie ó complejos inmunes agregados fagocitados por las plaquetas; sin embargo la diferencia existente entre los niveles de PAlGg en la PTI aguda de la crónica puede usarse como método diferencial diagnóstico.

Los LEUCOCITOS son casi siempre normales en conteo y fórmula, el tiempo de sangría es un examen que mide la rotura de pequeños capilares, siendo las plaquetas las que forman el trombo para cerrar esta rotura, por lo que siempre debe estar aumentado; existen dos métodos de evaluación. a: el de Duke, b: el de Ivy. La más efectiva es la segunda que consiste en mantener en el brazo a una presión de 40mm de Hg

y realizar dos incisos de 9 x 1 mm. de profundidad en la región palmar del antebrazo, secar la sangre cada 30 seg., con papel seco y cuando la sangre ya no mancha el papel se considera terminada la prueba. Más de 12 minutos se considera anormal.

La RETRACCION DEL COAGULO es imperfecta, ya que son las plaquetas las que hacen que la fibrina se contraiga, normalmente la retracción debe ser del 35 a 40%, si se contrae más es considerado anormal, ya que es directamente proporcional al número de plaquetas.

Rumpel-Leede: Se realiza con el esfigmomanómetro, a los 5 minutos aparecen petequias lo cual indica que es positiva, pero no es patognomónica de PTI, ya que puede ser positiva en varios transtornos ej. Anemia aplástica, Leucemia, Escorbuto, Púrpura Orgánica, etc.

Médula Osea: Las alteraciones morfológicas en Médula Osea son limitadas a los megacariocitos, en los cuales además de observarse un aumento neto de los mismos se verán cambios como: incremento de divisiones nucleares, pero no son productores de plaquetas.

Y el Recuento de Plaquetas: en el cual siempre se observarán las plaquetas por debajo de sus valores normales. (5, 10, 15, 24, 29)

Transtornos Asociados de Púrpura Trombocitopénica-Autoinmune;

La PTI se ha asociado a varios desórdenes de tipo Autoinmune, siendo en muchos de ellos una manifestación inicial, como en el Lupus Eritematoso Sistémico, por lo que siempre en todos los pacientes que desarrollen Púrpura Trombocitopénica Autoinmune, se efectuarán pruebas inmunológicas para L. E. S.

En otros desórdenes la PTI cursa asociada a otros desórdenes inmunológicos diferentes como se da el caso con la tiroiditis de Hashimoto's, la cual es mediada por inmunidad celular, mientras que la PTI es de tipo humoral o circulante, su asociación es bastante frecuente.

Otro número de desórdenes autoinmunes acompañan muchas veces a su curso clínico a la PTI, como la neumonitis intersticial descamativa, anemia hemolítica autoinmune, hipertiroidismo, nefritis y artritis reumatoide.

En una Leucemia Aguda tratada con Ciclofosfamida, estando ésta en remisión, la PTI fué precipitada ó causada secundaria a la terapia a base de la ciclofosfamida, cursando la enfermedad (PTI), con Ac. plaquetario IgG. (4, 6, 17, 18, 24, 28)

#### Púrpura Trombocitopénica Idiopática, en embarazo y recién nacido.

La púrpura trombocitopénica puede ser transmitida al niño intrauterinamente, por paso de anticuerpos transplacentarios, los cuales vendrán a afectar las plaquetas de RN. También puede desarrollarse de una manera similar al de Rh, por una isoinmunización de la madre contra las plaquetas fetales. Esta púrpura trombocitopénica puede cursar durante algunas pocas semanas.

Existe la posibilidad que madres las cuales padecieron de PTI durante la mayoría de embarazo, al momento del parto presentaran conteos normales de plaquetas, sin embargo esto no alterará el proceso trombocitopénico en el recién nacido, debido a que el factor causante de la disminución de plaquetas se encuentra presente tanto en la madre como en el niño, siendo éste, las inmunoglobulinas G y los anticuerpos; comprendiéndose como se describe en la PTI cró-

nica con una Trombocitolisis. Por lo anteriormente dicho se concluye que la determinación pre-natal de anticuerpos, podría mejorar el seguimiento obstétrico de mujeres embarazadas que presentan PTI, dando les manejo ideal previo disminuyendo de esta forma la incidencia de Trombocitopénia Neo-natal. (4, 8, 9, 11, 25).

## TRATAMIENTO:

Existen en problemas de púrpuras trombocitopénicas idiopáticas dos formas de tratamiento principales, siendo ellas la Quimioterapia y el tratamiento Quirúrgico, los cuales mencionamos a continuación:

## QUIMIOTERAPIA

Corticoesteroides: Se utilizan en los casos siguientes:

- Para detener las hemorragias, en su forma más seria de manifestarse: la Aguda.
- Para mejorar el estado de los pacientes previos a tratamiento Quirúrgico (Esplenectomía), considerando la hemorragia a producirse en el transcurso de la operación.
- Para corregir la trombocitopenia en si, en algunos casos de PTI.
- Cuando las PTI son recidivantes al tratamiento quirúrgico.
- Cuando los tratamientos quirúrgicos (la esplenectomía) son o están contraindicados.

## FORMA DE ACCION:

- Inhibición de la Fagocitosis:  
Los esteroides prolongan la supervivencia de las plaquetas inhibiendo la fagocitosis; los macrocitos esplénicos de pacientes con PTI, son más grandes que los de las personas normales. Retardan la eliminación de las plaquetas por el bazo e hígado.

- Acción capilar directa:  
Está demostrado que la administración de corticoesteroides a pacientes con PTI, mejora la resistencia capilar antes de observarse algún ascenso en el conteo de plaquetas.
- Inhibición de producción de Anticuerpos:  
Los esteroides tienen efecto directo sobre la producción de anticuerpos a nivel del bazo.

## DOSIS

- 40 Mgs. por metro cuadrado.  
Niños: 2 a 3 mgs. por kilo de peso.
- De pacientes tratados: 50% resultan curados, 50% Recaén.  
El tratamiento con esteroides debe asociarse a una terapeutica meticulosa de un anti-acido, para evitar la activación de una úlcera con consecuente hemorragia activada por los esteroides; así mismo debe recomendarse una dieta hiposódica para evitar los efectos colaterales en gran parte producidos por los esteroides.

## INMUNOSUPRESORES:

Los tratamientos con inmunosupresores se emplean siempre posteriormente cuando el tratamiento quirúrgico ha fracasado, (10). Existen dos de elección: Ciclofosfamida y Azatioprina.

## Tratamiento Quirúrgico

- Esplenectomía:

La esplenectomía es el tratamiento quirúrgico que se realiza en aquellos pacientes con

PTI los cuales no han tenido respuesta satisfactoria a sus Txs. quimioterápicos; se realiza en Base a que el bazo es la mayor fuente de producción de anticuerpos antiplaquetarios, removiendo y secuestrando las plaquetas cubiertas por anticuerpos.

- Las indicaciones de Explenectomía son:

- Todos los casos de PTI en los cuales no ha habido remisión espontánea en un período mayor de 6 meses encontrándose en observación, y que además su cuadro clínico se ha ido poniendo más severo.

- En todos los casos en los cuales los pacientes requieren dosis altas de esteroides (+ de 10 mgs), manteniéndose exentos de sangrados siendo su cuadro clínico satisfactorio, pero que no dan muestra de remisión espontánea durante unos 12 meses de observación.

- En pacientes de situación difícil económico-social y que además su estado clínico es empeorado por varias recurrencias.

- En mujeres embarazadas con cuadro clínico severo durante el primer trimestre, teniendo en mente las anormalidades que podrían causar los esteroides en el feto. En casos cuando la cesárea es indicada también debe considerarse.

- Esplenectomía Contraíndicada

- En casos de primeras hemorragias, donde la posibilidad de restablecimiento es alta; especialmente en niños.

- En casos donde la Púrpura es iniciada por una droga y/o infección.
- En púrpura neonatal.
- En casos agudos fulminantes.

TRANSFUSIONES:

Se utilizarán transfusiones de plaquetas frescas únicamente en aquellos casos donde las hemorragias amenazan la vida, ó en estados pre-urgentes, considerando que en medidas terapéuticas largas no tendrá beneficio ya que los anticuerpos circulantes en los pacientes destruirán tanto a las plaquetas isologas como las autologas. (21, 22, 13, 29)

Tratamientos Indicados en Embarazo y PTI Neo-natal.

- Terapia de Esteroides a la mujer embarazada durante los últimos meses de embarazo, midiendo niveles de plaquetas y anticuerpos plaquetarios.
- Al Recién Nacido con trombocitopenia y nacido de Madre con PTI, se le administran 1.5mgs de esteroides por Kilo durante 8 días, período en el cual se ha observado remiten éstas.
- En toda mujer embarazada con cuadro asociado de púrpura trombocitopénica idiopática, es indicación de cesarea, debido a que un parto vaginal en estas condiciones causaría efectos desastrosos en el niño. (8,)

Tratamientos Indicados en los Niños:

- Los cuadros activos de PTI en niños tienen una

reversión bastante alta, alcanzando un 85% sin tratamiento alguno, o sea en forma espontánea; el período para que se lleve a cabo esto es de 6 meses.

- Solamente un 3% desarrollarán cuadros de tipo autoinmune y de 1 a 2% desarrollarán cuadros severos que amenazen la vida, siendo una hemorragia intra-cranéana.
- Los esteroides usados en niños no variarían los datos anteriores, pero su administración a niños con recuentos plaquetarios por debajo de 10,000 por milímetro cúbico, que son vistos por primera vez y que tienen alta tendencia a pertenecer a ese grupo de 1 a 2% de desórdenes hemorrágicos severos, la terapia con esteroides estará indicada para disminuir la probabilidad de los mismos. (12)
- En pacientes con PTI crónica el tratamiento de elección es la esplenectomía, obteniéndose un 80% de remisión con la misma, teniendo un índice de aumento plaquetario el primer día post-op arriba de 100,000 plaquetas por mm<sup>3</sup>, lo cual podría tomarse como valor límite de pronóstico. (20)

#### PRONOSTICO:

El pronóstico en este tipo de enfermedad generalmente es bueno, ya que es demasiado bajo el porcentaje los cuales tienen tendencia a desarrollar hemorragias severas que pongan en peligro la vida. (4, 20, 24)

CUADRO No. 1

Nb. Orden	Edad	Sexo	Procedencia	Grupo Etnico,	Año
1.	3 años	M	Guatemala	Ladino	1976
2.	29 años	F	Guatemala	Ladino	1976
3.	57 años	F	Baja Verapaz	Ladino	1977
4.	58 años	F	Santa Rosa	Ladino	1977
5.	77 años	M	Guatemala	Ladino	"
6.	14 años	F	Guatemala	Ladino	1978
7.	7 años	M	Guatemala	Ladino	"
8.	3 años	M	Guatemala	Ladino	"
9.	10 años	F	Guatemala	Ladino	1979
10.	4 años	F	Guatemala	Ladino	"
11.	2 años	M	Guatemala	Ladino	"
12.	4 años	M	Guatemala	Ladino	"
13.	2 años	F	Guatemala	Ladino	"
14.	3 años	F	Guatemala	Ladino	"
15.	14 años	F	Guatemala	Ladino	"
16.	16 años	M	Guatemala	Ladino	"
17.	7 años	M	Guatemala	Ladino	"
18.	5 años	M	Izabal	Ladino	"
19.	15 años	F	Guatemala	Ladino	"
20.	37 años	F	Guatemala	Indígena	"
21.	10 años	M	Guatemala	Ladino	"
22.	4 años	M	Sacatepequez	Indígena	1980
23.	6 años	F	Guatemala	Ladino	"

## CUADRO No. 2

No. Orden	Motivo de Consulta	Manifestación Clínica	Impresión Clínica Ingreso	Entidades Asociadas.
1.	Remitido Hospital Nac. Escuintla	Áreas equimóticas en cara, abdomen; Gingivorragia y Petequias en Torax y Abdomen.	Púrpura Trombocitopénica Trombótica.	I. R. S.
2.	Manchas Moradas en el cuerpo de 22 días de evolución	Pigmentaciones Puntiformes violáceas, generalizadas en todo el cuerpo.	Púrpura Trombocitopénica.	-----
3.	Epistaxis de 15 días de evolución y petequias en Mis. Inferiores	Mucosa nasal hiperémica, Petequias en miembros inferiores moderada cantidad, Rumper-Leed+.	Púrpura Trombocitopénica.	-----
4.	Manchas Rojas en el cuerpo de	Petequias Generalizada en el	Púrpura Trombocitopénica	-----

## Continuación del Cuadro No. 2.

No. Orden	Motivo de Consulta	Manifestación Clínica	Impresión Clínica Ingreso	Entidades Asociadas.
	3 días de evolución.	cuerpo en regular cantidad.	Idiopática.	
5.	Lesiones hemorrágicas de 8 días de evolución.	Petequias generalizadas abundantes en Ms. Inferiores Rumper Leed +	Púrpura Trombocitopénica de Et?	-----
6.	Manchas Moradas en el cuerpo de 20 días de evolución.	Áreas equimóticas diseminadas, más intensas en extremidades.	Púrpura Trombocitopénica de et?.	-----
7.	Epistaxis y manchas rojas en Torax Ant. y Ms. Inferiores de 2 días de Evolución.	Petequias en torax y miembros inferiores. Mucosa Nasal Hiperémica.	Púrpura Trombocitopénica - Idiopática	-----
8.	Manchas moradas y generalizadas con epis	Áreas equimóticas en miembros inferiores y su	Púrpura de Henoch Schonlein.	-----

Continuación del cuadro No. 2.

No. Orden	Motivo de Consulta	Manifestación Clínica	Impresión Clínica Ingreso	Entidades Asociadas.
9.	táxis frecuentes y abundantes. Lesiones Púrpura en miembros inf. y Gueteo derecho de 2 días de evolución.	periores Lesiones máculo-papulosas en miembros inf. y ambos gluteos.	Púrpura Henoch Schonleín	Anemia Hipocrómica.
10.	Manchas rojizas generalizadas de 3 días de evolución.	Presenta petequias y areas equimóticas en todo el cuerpo.	Púrpura Trombocitopénica.	-----
11.	Máculas moradas en Ms. inferiores y superiores de 24 horas de evol.	Petequias y areas equimóticas con edema que deja Fovea en Ms. inferiores.	Púrpura Henoch-Schleín.	Anemia Hipocrómica.
12.	Moretes en tórax anterior y posterior de 2	Adenopatía retroauricular dolorosa, Hematoma re	Discrasia Sangüínea	Ascaridiasis y Anémia Hipocrómica.

No. Orden	Mbtivo de Consulta.	Manifestación Clínica	Impresión Clínica Ingreso	Entidades Asociadas.
	mese de evol.	gión frontal de 3-5 cms. de diámetro, Equimosis periorbitarias. Areas equimóticas en Ms. Inf.		
13.	Epistaxis, 4 Horas de evol.	Epistaxis constante, areas equimóticas diseminadas.	Púrpura Trombocitopénica - Idiopática.	I. R. S.
14.	Gingivorragia de 3 días de evolución.	Gingivorragia, Linfadenopatía maxilar, Areas equimóticas por todo el cuerpo.	Púrpura Trombocitopénica Idiopática	-----
15.	Manchas moradas en el cuerpo.	Palidez generalizada, areas equimóticas en tórax, petequias en abdomen.	Discrasia Sang.	Parasitismo
16.	Equimosis en cara y tórax de 18 días de evolución.	Palidez generalizada, areas equimóticas en cara, tórax y Ms. Inf.	Púrpura trombocitopénica de et,	Parasitismo
17.	Gingivorragia de 48 horas de evolución	Hemorragias conjuntivales, petequias diseminadas en tórax; hiperplasia gingival y hemorragia.	Púrpura trombocitopénica	Parasitismo
18.	Manchas rojas Multiple y edema en Ms. Inf.	Manchas equimóticas en maxilar inf. lesiones purpúricas en el abdomen	Vasculitis de etiología ?	Parasitismo
19.	Manchas rojas en miembros inferiores de 1 día de evol.	Palidez generalizada, lesiones equimóticas en abdomen y Ms. Inf.	Púrpura trombocitopénica Idiopática.	Parasitismo
20.	Hemorragia de encías y hematuria.	Respuesta abdominal a la palpación, Melena, petequias en abdomen.	Discrasia Sanguínea de et ?	Teniasis
22.	Epistaxis de 10 hrs. de evol.	Epistaxis abundante, petequias en cara, cuello, abdomen, glúteos, adenopatía cervical.	Púrpura trombocitopénica Idiopática.	D. P. C. 1

CUADRO No. 3

No.	Diagnóstico de Egreso	Métodos Diagnósticos	Etiología	Tratamientos.
1.	Púrpura trombocitopénica Idiopática (PTI)	Recuento plaquetario Frote Periférico Médula osea.	Desconocida	Prednisona 30 Mgs. por día
2.	Púrpura trombocitopénica Idiopática.	Rec. plaquetas, médula osea, frote periférico.	Autoinmune	Prednisona 60 mgs. por día.
3.	Púrpura trombocitopénica Idiopática.	Recuentos plaquetarios	Desconocida.	Conservador.
4.	Púrpura trombocitopénica idiopática.	Recuento de plaqueta médula osea y frote periférico.	Autoinmune	Prednisona 60 Mgs. c/24hrs. y "Esplenectomía".
5.	Púrpura trombocitopénica idiopática.	Médula osea y frote periférico.	Desconocida.	prednisona 20 mgs. c/12 Hrs.
6.	Púrpura trombocitopénica idiopática	Recuento de plaquetas y frote periférico.	Desconocida	Conservador.
7.	Púrpura trombocitopénica idiopática	Frote periférico y recuento plaquetario	Desconocido	Conservador.
8.	Púrpura trombocitopénica idiopática.	Médula osea y frote periférico.	Desconocido	Conservador.
9.	Púrpura trombocitopénica idiopática	Recuento de plaquetas y frote periférico.	Desconocido.	Prednisona 45 mgs. c/24 Hrs.
10.	Púrpura trombocitopénica idiopática	Recuento plaquetas médula osea y frote periférico.	Autoinmune	Prednisona 40 mgs. C/24 Hrs.
11.	Púrpura trombocitopénica idiopática	Recuento de plaquetas y frote periférico	Autoinmune	Prednisona 25 mgs. dosis única.
12.	Púrpura Trombocitopénica idiopática	Rec. plaquetas, frote periférico y médula osea.	Megacariocitos productores de plaquetas.	Conservador.
13.	Púrpura trombocitopénica idiopática	Rec. plaquetas, médula osea y frote periférico.	Autoinmune	Conservador.
14.	Púrpura trombocitopénica Autoinmune.	Recuento plaquetas, médula osea y frote periférico.	Autoinmune	Conservador.
15.	Púrpura trombocitopénica idiopática.	Rec. plaquetas frote periférico, médula osea	Autoinmune	Prednisona 60 Mgs. c/24 Hrs. "Esplenectomía"
16.	Púrpura trombocitopénica idiopática	Rec. plaquetas, médula osea, frote periférico.	Autoinmune	Prednisona 60 Mgs. en 24 hrs.
17.	Púrpura trombocitopénica idiopática	Rec. plaquetas, médula osea y frote periférico.	Desconocido	Conservador.
18.	Púrpura trombocitopénica en remisión	Recuento de plaquetas y médula osea	Autoinmune	Conservador.

Continuación del Cuadro No. 3

No.	Diagnóstico-Egreso	Métodos Diagnósticos	Etiología	Tratamientos.
20.	Púrpura Trombocitopénica Idiopática.	Frote periférico recuento de plaquetas	Desconocida.	Conservador
21.	Púrpura trombocitopénica idiopática.	Rec. plaquetas, médula ósea y frote periférico	Autoinmune	Conservador
22.	Púrpura trombocitopénica idiopática en fase resolutive.	Rec. plaquetas y frote periférico.	Desconocida	Conservador
23.	Púrpura trombocitopénica idiopática.	Rec. plaquetario frote periférico y médula ósea.	Megacariocitos con citoplasma espumoso, no productor de plaquetas.	Conservador.

"CUADROS REPRESENTATIVOS"

A. Agrupación de los paciente por sexo:

Cuadro No. 1

Sexo	No. casos	Porcentaje
MASCULINO	11	47.8%
FEMENINO	12	52.2%
<b>TOTAL</b>	<b>23 casos</b>	<b>100.0%</b>

- Como observamos en el cuadro representativo No. 1 la frecuencia de Púrpura Trombocitopénica Autoinmune fué mayor durante los 5 años estudiados (76-80) en el sexo femenino, correspondiéndole un 52.2%

B. Agrupación de los pacientes estudiados según su clasificación por edad de acuerdo al grupo de infante ó adulto, siguiendo la forma que se lleva a cabo en el Hospital San Juan de Dios.

Cuadro No. 2

Edad	No. Pacientes	Porcentaje
1 ----- 12 años	15	60.8%
13 ----- 77 años	9	39.2%
<b>TOTAL</b>	<b>23 Ptes.</b>	<b>100.0%</b>

- El cuadro No. 2 nos demuestra que la PTI fué más frecuentemente diagnosticada en niños, correspondiéndole un 60.8% ; y a los adultos les corresponde el 39.2% de frecuencia de la enfermedad.

C. La forma de Frecuencia de la enfermedad según su grupo Etnico es el siguiente:

Cuadro No. 3

Grupo Etnico	No. Pacientes	Porcentaje
LADINOS	21	91%
INDIGENAS	2	9%
<b>TOTAL</b>	<b>23 Ptes.</b>	<b>100%</b>

- En este cuadro observamos que el mayor número de pacientes que consultaron durante el período 1976-1980, perteneció al grupo de Ladinos, no desmotrando con esto que la enfermedad ataque más a éstos.

D. Posteriormente observamos la diferencia de pacientes consultantes por su lugar de procedencia, tomando la relación del Departamento de Guatemala y los demás departamento en general.

Procedencia	No. pacientes	Porcentaje
Guatemala	19	82.6%
Otros departamentos	4	17.4%
<b>TOTAL</b>	<b>23</b>	<b>100.0%</b>

- El lugar del cual procedieron más los pacientes que consultaron por púrpuras trombocitopénicas idiopáticas, fué el departamento de Guatemala ; haciendo ver que ésto podría deberse a que el centro Hospitalario estudiado se encuentre en mencionado departamento.

E. Frecuencia de Diagnóstico por Año.

Cuadro No. 5

AÑO	No. Pacientes	Porcentaje
1976	2	8.7%
1977	3	13.04%
1978	3	13.04%
1979	13	56.5%
1980	2	8.7%
<b>TOTAL</b>	<b>23 Ptes.</b>	<b>100.0%</b>

- El cuadro anterior nos demuestra que en el año en el cual fueron vistos más pacientes con esta entidad en el Hospital General San Juan de Dios fué 1979, correspondiéndole un 56.5% ; siguiéndole los años 1977-78 en los cuales se vieron el 13.04% en cada año, y por último , siendo los años que menos cantidad de pacientes presentaron este Dx. son 1976 y 1980 en los cuales se vieron solamente 8.7% del total en c/año. Esta cantidad tan baja de pacientes podría deberse a un mal control de pacientes con problemas hematológicos llevados en las estadísticas del Hospital.

- F. En el cuadro siguiente observaremos los tratamientos empleados en el hospital General San Juan de Dios en estos 5 años estudiados.

Cuadro No. 6

Tratamientos	No. Pacientes	Porcentaje
Prednisona (dosis varias)	8	34.7%
Prednisona y esplenectomía posterior.	2	8.7%
Conservador	13	56.5%
Inmunosupresores	0	0.0%
<b>TOTAL</b>	<b>23</b>	<b>100.0%</b>

- Observamos en el cuadro No. 6 que la mayor parte de pacientes con PTI se tratan de una forma conservadora, correspondiéndole en porcentaje en estos 5 años un 56.5%; los esteroides se usan con bastante frecuencia también y le corresponde un 34.7%, la esplenectomía posterior al uso de esteroides y fracaso de los mismos fué de un 8.7%; y los inmunosupresores no se usaron en ningún caso de PTI.
- Observamos que el paciente de más edad afectado fué de sexo masculino y con 77 años, el de menor edad también fué del mismo sexo y con una edad de 2 años; siendo la edad media de los pacientes afectados 39.5 años.

## DISCUSION

Estudiamos 23 casos de Púrpura Trombocito pénica Idiopática en el transcurso de 5 años, (1976 a 1980) en un estudio retrospectivo efectuado en el Hospital General San Juan de Dios.

En el año donde se presentaron más diagnósticos de esta entidad fué en el año de 1979 correspondiéndole un 56.5%; los años que siguieron en orden de frecuencia fueron 1977-1978 en los cuales se vieron 13.04% de pacientes en C/u. Los años en los cuales menos pacientes se presentaron con este diagnóstico fueron 1976 y 1980 con un 8.7% c/u.

El lugar de procedencia más frecuentemente hallado fué el departamento de Guatemala, lo cual podría ser debido a que el Hospital Estudiado se encuentra en este departamento.

Los tratamientos aplicados a los pacientes son los reportados en la literatura, siendo estos de tipo conservador, esteroides, esplenectomía e inmunosupresores; de los cuales el más utilizado durante estos años y a estos 23 pacientes fué el conservador correspondiéndole un 56.5%; el uso de esteroides fué de 34.7%; sin embargo observamos que en los niños diagnosticados con PTI, los cuales suman 14; cuatro de ellos fueron tratados con esteroides, correspondiéndoles un porcentaje del 28.5% lo cual es bastante alto, si pensamos que se recomienda únicamente tratar con los mismos un 1 a 2%.

En el sexo femenino fué mayor la frecuencia de diagnósticos con PTI, lo cual no se puede considerar de valor al compararlo con la literatura, ya que el estudio comprendió niños y adultos, no habiendo

predilección de sexo en los primeros y presentándose con un poco más de frecuencia en los adultos en el sexo femenino.

Los motivos de consulta se limitaron a los referidos por la literatura siendo ellos: Petequias, Gingivorragia, Enterorragia, Hematuria, Areas de Equimosis, observándose con más frecuencia las Petequias y las areas Equimóticas.

Con respecto al Grupo Etnico observamos que los ladinos consultaron en un porcentaje de 9%, lo cual podría estar relacionado también al lugar donde se encuentra el centro hospitalario.

La complicación más grave de la enfermedad es la hemorragia intra-cranéana, la cual no fué observada en ningun caso durante los 5 años estudiados.

## CONCLUSIONES

- 1.- El manejo que se lleva a cabo en el Hospital General San Juan de Dios es adecuado para los adultos, sin embargo en los niños se observa demasiado uso de esteroides para tratar los transtornos de PTI.
- 2.- Los pacientes que son manejados adecuadamente, todos presentaban buena respuesta y buen pronóstico.
- 3.- La Esplenectomía fue solamente usada en los adultos, correspondiéndole un 8.7% de todos los pacientes tratados en este Hospital.
- 4.- El manejo principal de los pacientes con PTI en el hospital General San Juan de Dios es el Conservador.
- 5.- La manifestación clínica principal de la enfermedad fueron: Petequias y Areas Equimóticas.
6. El sexo más afectado por la enfermedad fué el femenino.

## RECOMENDACIONES

- 1.- Tratar de Introducir los Métodos Ideales de diagnóstico de esta enfermedad al Hospital General San Juan de Dios.
- 2.- Llevar un mejor seguimiento de todos los pacientes por parte del servicio de hematología.
- 3.- Disminuir el uso de esteroides en los niños con problemas de PTI.
4. Mejorar manejo y Función del Archivo del Hospital General San Juan de Dios.

## BIBLIOGRAFIA

1. Alton L. Lightsey Jr, Harold M. Koenig, - Robert Mc, Millan. Platelet-Associated Immunoglobulin G In Childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. The Journal Of Pediatrics, Feb, 1979, vol 94 No. 2 pp. 201-204.
2. - Alvarez Amaya, Carlos; José L. Marquéz; Marco A. Narvaéz. Trombocitopenia Trombocitopática Hereditaria. Bol, Med. In fil pp. 1844-1870. Abril 1975.
3. - Campbell, Miriam-Pilar Arnaiz, Hernán Taboada. Púrpura Trombopénico Idiopático en lactantes menores de 3 meses. In fección Peri-natal por citomegalovirus Boletín Med. Hosp. Infantil. pp. 7-16. 1975.
4. - Cecil Loeb. Enfermedades Hematológicas y - Hematopoyéticas. Tratado de Medicina Interna. pp 1844-1870. XIV ed. 1977.
5. - Dixon, Richard, Wendell F. Rose. Platelet Antibody in Autoimmune Thrombocytopenia. British Journal of Hematology. 1975 pp 129-133.
6. - Gross, Paul T. Acute Idiopathic Polyneuritis - and Idiopathic Thrombocytopenia Purpura. JAMA, Jan 18, vol 243 pp 256-257 1980
7. - Ham, Arthur. N- Plaquetas y mecanismos he

mostático. Tratado de Histología, 6a. ed, pp 304-313. 1969.

8. - Korsteinr, Michael - Robert Smith, James A. Stockmán. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Mother and neonate The Journal of pediatrics. vol 92, No. 1 - 1979.
9. - Kernoff, Ph, D; E, Malan and K. Gunston. - Neonatal Thrombocytopenia complicating Autoimmune Thrombocytopenia in Pregnancy. Evidence for Transplacental passage of Antiplatelet antibody. Annal of internal medicine. vol 90. - number 1, jan. 1979.
10. - Leavell-Thorup. Serie Trombocítica- Trans - tornos de la Hemostasia Hematología- Clínica, 4a. ed. pp 808-814. 1969.
11. - Mc. Millan Robert, George A. Luiken, Richard Levy, Robert Yelenosky Robert, Longmire. Antibody Against Megakariocytes in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. JAMA. jun 9. vol 239 No. 23 - 1978.
12. - Mc. Clure, Md, Cm. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children Should Corticosteroids Be Given?. Am J Dis Child-vol 131, March pp 357-359. 1978
13. - Macpherson, A. I. S., Jhon Richmond. Planned Splenectomy in Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. British Medical Journal. pp 64-66 1975.
13. - Murray J.A. DA. Anderson. Bitter Lemon - Purpura. British Medical Journal. Dec 1979. 1551-1552.

14. - Mc. Millan Robert, MD. Environmental Thrombocytopenic Púrpura. JAMA, Nov. vol. 242, No. 22. 1979.
15. - Montes-Torres. Orígen y Función de las células de la sangre Actualidades Medicas. pp 9-12 dec. 1980.
16. - May. John J. MD. Marvin Schwarz and Robert Dreissin. Idiopathic Thrombocitopenic Púrpura Occurring with intestinal Pneumonitis. Annals of internal Medicine. Vol. 90, Number 2 Feb. 1979.
17. - Nelson-Vaughan. Enfermedades de la Sangre. "Las Púrpuras" 6a. Ed. tomo 11, pp 1114-1118. 1978.
18. - Ozsoylu Sinosi, Md. Idiopathic Thrombocitopenic Púrpura With Acute Leukemia. - The Journal of Pediatrics, jan 1980 pp 166-167.
19. - Palomares. Ma. T. Julián Kury, Juan Izquierdo. Púrpura trombocitopénica Idiopática en niños, evaluación terapéutica. Bol Med Hosp. Inf. Vol XXXV No. 2 pp 389-395. 1978
20. - Platt, William R. Trombocitos, Hemostasia, Coagulación Sanguínea. Atlas de Hematología en color. pp 185-212, 1972.
21. - Rapaport. I. Samuel. Trombocitos y Púrpuras Trombocitopénicas Introducción a la Hematología, 1ra. Ed, pp 322-341, 1978.
22. - Srichaikul Tanosmry, Somate Boonpucknavig, MD, NA. Cronica Inmunologic Trombocitopenic Púrpura. Results de Ciclofloramide Teraphy before splenectomy. Arch Intern. Med. Vol 140, may 1980

23. - Stuart, Marie J. Rusel H. Tomar, Merrill, Frederick R. Davey. Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Púrpura. A familia inmunodeficiency Syndrome? JAMA, march. 6, vol 239, 1978.
24. - Sodeman. Transtornos de la Sangre y Tejido Hematopoyeticos. Fidiopatologia clinica, 4ed. pp 808-814. 1969.
25. - Tomita Eiji, Jun Ichí, Kokubún Yoshiyuki. Differential Diagnosis of various thrombocitopenias in childhood by Analisis Platelets volumen, Pediatr. Rev. 14. pp 133-137, 1979.
26. - Vaughan Neil, S. Ardemas, G. Bevan. Ac. Blakeman, Jenkis. Púrpura asociada with unusual platelet antibody ( Anti-F) British Medical Journal, feb. 22 1975
27. - Veenhoven, WA. Van Der Schans -Myastenia Gravis and Werhof's Disease Acta Med. Sacn. 206. --131-135. 1979.
28. - Wintrobe. Blood Platelets and Coagulation, 5 Ed. Clinical Hematology, 5a. ed, pp 276-281. 1969.
29. - Crabtree Gerald R., Joseph C. Lee. Autoimmune Trombocitopenia Púrpura and Hashimoto's Tiroiditis. Annals Intern. Medicine No. 5 1979.
30. - Shattll Sanford J. MD. And Joel S. Benett. Platelets and Their membranes in Hemostasis. Phisiology and Pathophisiology. Annals of Internal Medicine, N 1; 94. pp 108-118, Jan, 1981.

*[Handwritten signature]*  
Sr. Edwin Arnaldo Arana Romero

*[Handwritten signature]*  
Dr. (a). Lilzy E. Vargas de Anzueto.  
Asesor.

*[Handwritten signature]*  
D. Abel B. Anzueto Maldonado.  
Revisor.

*[Handwritten signature]*  
Dr. Carlos A. Waldheim.  
Director de Fase III

*[Handwritten signature]*  
Dr. Jaine Anzueto  
Secretario

Vo. So.

*[Handwritten signature]*  
Dr. Carlos A. Waldheim.  
Decano.