

TRATAMIENTO DE LA PURPURA TROMBOCITOPENICA INMUNE EN PEDIATRIA
EFICACIA TERAPEUTICA DE UNA INMUNOGLOBULINA G ENDOVENOSA REGIONAL

CARLOS BUTELER¹, HECTOR COLOMBO¹, GUSTAVO GABOSI¹, MARIA JOSE MANFREDI², SUSANA MONTERO¹,
MARIA ANA PASQUALI¹, CIPRIANO ROUGIER¹, ADA MARIA SISTI²

¹ Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba; ² Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba

Resumen La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es una enfermedad sangrante, caracterizada por una acelerada remoción esplénica de plaquetas opsonizadas por autoanticuerpos. Frente a un paciente con PTI aguda se han ensayado diversos tratamientos, dentro de las cuales se encuentra la administración de Inmunoglobulina G endovenosa (IgGEV). El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficacia terapéutica, tolerancia clínica y seguridad viral de *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC*, pasteurizada, elaborada en el Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, en el tratamiento de los pacientes con PTI aguda. Se realizó un estudio prospectivo longitudinal en 8 niños, que ingresaron al Hospital de Niños de Córdoba, durante el período Julio/1998 - Junio/1999. Se administró 1 g/Kg/día de *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC* durante dos días consecutivos, no superando una velocidad de infusión de 2 ml por minuto. En aquellos niños que a los 21 días del primer ciclo de IgGEV, sus valores de plaquetas permanecieron $\leq 20\ 000/\text{mm}^3$, se les realizó un segundo ciclo de la droga. Los resultados obtenidos nos permiten concluir que *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC* es muy bien tolerada y clínicamente efectiva en el tratamiento de la PTI aguda en niños, observándose valores de recuperación plaquetaria que concuerdan con los obtenidos con otras IgGEV. Además, es viralmente segura ya que a los 12 meses de concluido el tratamiento, la serología de los 8 pacientes fue no reactiva para los marcadores virales de hepatitis B, hepatitis C e inmunodeficiencia humana

Palabras clave: púrpura trombocitopénica inmune aguda, inmunoglobulina G endovenosa, tolerancia clínica, eficacia terapéutica, seguridad viral

Abstract *Treatment of immune thrombocytopenic purpura in pediatrics. Therapeutic efficacy of a regional intravenous immunoglobulin G.* Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is a bleeding disorder characterized by accelerated splenic removal of platelets opsonized with autoantibodies. Several different treatments have been tried in acute ITP patients, including intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. The aim of this paper was to assess the therapeutic efficacy, clinical tolerance and viral safety of *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC*, manufactured by *Laboratorio de Hemoderivados, Cordoba National University*, in the treatment of acute ITP patients. A prospective longitudinal study was carried out on 8 children, who were admitted to the *Hospital de Niños de Córdoba*, from July 1998 to June 1999. A dose of 1g/Kg/day of *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC* was administered to those children whose platelet values remained $\leq 20\ 000/\text{mm}^3$, 21 days after the first IVIg cycle. The observed results led us to conclude that *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC* is well tolerated and therapeutically effective in the treatment of acute ITP in children, with platelet values recovery, similar to those obtained with other IVIg. Moreover, it proved to be virally safe since the 8 patients were non reactive for viral markers of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency, 12 months after ending the treatment.

Key words: acute immune thrombocytopenic purpura, intravenous immunoglobulin G, clinical tolerance, therapeutic efficacy, viral safety

La Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) es una enfermedad con manifestaciones exclusivamente hemorrágicas debidas a una disminución en el número de plaquetas ($< 150\ 000/\text{mm}^3$) en sangre periférica, es-

tando la cantidad de megacariocitos normales o aumentados en la médula ósea, no observándose alteraciones en el resto del sistema de la hemostasia¹⁻⁵.

La verdadera incidencia de la PTI es desconocida, podría ser estimada en aproximadamente 1 cada 10 000 personas por año⁶.

Está bien establecido que la PTI aguda puede aparecer a menudo después de una enfermedad vírica, especialmente en niños. Luego de infecciones tales como sarampión, parotiditis epidémica y rubéola, o luego de

Recibido: 5-X-2000

Aceptado: 26-VII-2001

Dirección postal: Dra. Ada María Sisti, Laboratorio de Hemoderivados, Av. Valparaíso s/n, 5000 Córdoba, Argentina
Fax: (54-351) 4334124 e-mail: amsisti@hemo.unc.edu.ar

vacunación antiviral, se ha observado la aparición de anticuerpos (Ac) contra las plaquetas, los neutrófilos y los eritrocitos, sin especificidad antigénica⁷⁻⁸, y un aumento del número de células T activadas⁹⁻¹⁰. La aparición de trombocitopenia y hemorragia en el momento en que el virus ha desaparecido de la circulación, constituye un argumento en contra de la acción directa del microorganismo. Esto sugiere que la enfermedad es producida por un mecanismo inmunológico postviral, que involucra a las plaquetas¹¹. En niños infectados con HIV, la incidencia de la trombocitopenia es alrededor del 40%¹². En tales condiciones, se ha demostrado la presencia de Ac anti-plaquetas¹³⁻¹⁴, así como de complejos inmunes unidos a plaquetas¹⁵, o circulantes¹⁶⁻¹⁷.

La PTI aguda tiene un buen pronóstico, incluso sin tratamiento, el 75% de los pacientes se recupera por completo en un plazo de tres meses. Las hemorragias espontáneas graves suelen estar limitadas a la fase inicial de la enfermedad¹⁸.

El mayor riesgo lo constituye la hemorragia intracranial; esta complicación se manifiesta en aproximadamente 1% de los niños con PTI en los que la cantidad de plaquetas está por debajo de 20 000/mm³. Debido a ello es que muchos médicos recomiendan tratamiento en niños con este número de plaquetas¹⁹⁻²⁰.

Frente a un paciente con PTI aguda, se han ensayado diversas terapias, entre ellas la administración de corticoides, Inmunoglobulina G anti-D, Inmunoglobulina G endovenosa (IgGEV), o inmunosupresores. Mientras que la esplenectomía debe reservarse para los casos crónicos^{18, 21-26}; y en la presentación aguda se debe realizar asociada a la administración de sangre fresca y concentrados de plaquetas, cuando se producen hemorragias que ponen en peligro la vida del enfermo²²⁻²³.

Con respecto a los tratamientos recomendados, existen numerosos datos en la literatura^{23, 27-29} respecto de la efectividad de la infusión de IgGEV en los niños que sufren de PTI, quienes experimentan un rápido incremento en la cantidad de plaquetas.

Se han sugerido varios mecanismos de acción de la IgGEV en los pacientes con PTI: El efecto a corto plazo ha sido atribuido a un transitorio bloqueo del receptor Fc de los macrófagos esplénicos, y una posterior disminución del *clearance* esplénico de las plaquetas recubiertas con anticuerpos³⁰. Las interacciones idiotipo-antiidiotipo, que han sido demostradas ocurren *in vitro* entre la IgGEV y los autoanticuerpos anti-GPIIb/IIIa³¹, pueden contribuir al efecto beneficioso a corto plazo del tratamiento con IgGEV, y así, controlar a largo plazo la expresión de autoanticuerpos. Esta última hipótesis concuerda con la disminución de la producción de anticuerpos anti-plaquetas y la corrección de la deteriorada función supresora de la célula T observada en pacientes con PTI tratados con IgGEV³²⁻³³.

Las conclusiones principales obtenidas de estudios multicéntricos, que emplean IgGEV como agente terapéutico en PTI, son las siguientes: a) En la mayoría de los pacientes con PTI aguda o crónica, se observó un rápido incremento en el número de plaquetas, de 24-72 h después de la administración de IgGEV. b) En los niños con PTI crónica, se comprobó una mejoría prolongada (ningún otro episodio de hemorragia y aumento del número de plaquetas por encima de 20 000/mm³) en el 62% de los pacientes durante un período de observación mayor a 2 años^{17, 34-35}.

Con estos antecedentes, en este trabajo se evaluó la eficacia terapéutica, tolerancia clínica y seguridad viral (ausencia de transmisión de virus) de la *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC*, pasteurizada, elaborada en el Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, en el tratamiento de los pacientes con PTI aguda.

Pacientes y métodos

Pacientes: Se realizó un estudio prospectivo longitudinal en ocho niños con PTI aguda, con cifras de plaquetas \leq 20 000/mm³, que ingresaron al Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba, desde el 1° de Julio de 1998 hasta el 30 de Junio de 1999. Todos los pacientes recibieron tratamiento con IgGEV.

Criterio de exclusión: Fueron excluidos del estudio los niños que en el último mes hubieran recibido corticosteroides.

Ficha médica: A cada paciente se le confeccionó una ficha donde se registraron los siguientes datos: a) Sexo, edad. b) Antecedentes etiológicos inmediatos (30 días previos a la enfermedad), referidos a la presencia de infecciones, uso de medicamentos, alimentos ingeridos, la administración de vacunas a virus vivos y otros. c) Clínica de ingreso: presencia de hemorragia cutánea, sangrado de mucosa oral y/o conjuntival, hemorragia retiniana, hemorragia digestiva alta y/o baja, epistaxis, otorragia, hematuria, metrorragia. d) Recuento de plaquetas al ingreso, y a los 2, 4, 6, 8, 14 y 21 días de haber concluido la infusión de IgGEV. e) Signos vitales: tensión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria, antes de iniciar el tratamiento, y durante las 4 primeras horas de haber comenzado la infusión de IgGEV. f) Reacciones adversas: cefalea, urticaria, náuseas, vómitos, artralgias, hipertensión, hipotensión, taquicardia, escalofríos, y fiebre durante el 1° y 2° día de la infusión, y a las 24, 48 y 72 h después de la administración de IgGEV.

Marcadores serológicos: Todos los pacientes fueron controlados para los siguientes marcadores virales: anticuerpos anti-HIV, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y anticuerpos anti virus de la hepatitis C (Ac anti-HCV), mediante la técnica de enzimoimmunoensayo en micropartículas por lectura fluorescente (AXSYM System, Abbott, EE.UU.), al ingreso y a los 12 meses de concluido el tratamiento con IgGEV.

Inmunoglobulina G: Se utilizó la *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC*, elaborada por el Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, a partir de una mezcla de plasma humano normal (proveniente de donantes sanos, voluntarios, no remunerados, de Argentina, Uruguay y Chile), constituida por unidades individuales serológicamente no reactivas para: HIV, HBV y HCV, analizadas en el Banco de Sangre de origen y re-evaluadas en el Laboratorio de Hemo-

derivados. Esta mezcla de plasma es sometida a la técnica de PCR para el virus de la hepatitis C, según los requerimientos de la Unión Europea³⁶. La procedencia del plasma asegura que este medicamento de origen biológico, además de ser único con carácter regional, contenga anticuerpos dirigidos hacia agentes infecciosos característicos de esta zona de América del Sur.

*Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC*³⁷, es elaborada a partir de la Fracción II (FII) de Cohn aplicando una metodología de última generación (Tratamiento a pH 4 con trazas de pepsina)³⁸, obteniéndose un preparado donde la molécula de IgG mantiene tanto su estructura como su actividad biológica intactas. El procedimiento de manufactura incluye tres pasos de inactivación viral: fraccionamiento etanólico, pasteurización y tratamiento enzimático a pH ácido, que le confieren a este medicamento un alto grado de seguridad.

Dosificación: Se administró 1g/Kg/día de *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC* durante dos días consecutivos, no superando una velocidad de 2 ml por minuto de infusión. En aquellos niños que a los 21 días del primer ciclo de IgGEV, sus valores de plaquetas permanecieron $\leq 20\ 000/\text{mm}^3$, se les realizó un segundo ciclo de la droga.

La eficacia terapéutica se valoró según el resultado del recuento de plaquetas el día 21 posterior a la infusión de IgGEV, clasificándose como: *Excelente respuesta:* recuento de plaquetas $> 150\ 000/\text{mm}^3$. *Regular respuesta:* recuento de plaquetas 50 000 a 149 999/ mm^3 . *Poca respuesta:* recuento de plaquetas $< 50\ 000/\text{mm}^3$.

Mientras que, de acuerdo al tiempo empleado en recuperar el número normal de plaquetas, los pacientes fueron denominados como: *Respondedores rápidos:* Aquéllos que antes de los 8 días, posteriores a la infusión de IgGEV, recuperaron y mantuvieron los valores normales de plaquetas. *Respondedores lentos:* Aquéllos que demoraron más de 8 días en alcanzar los valores normales de plaquetas.

Resultados

De los ocho niños con PTI tratados con *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC*, seis (75%) eran de sexo femenino y dos (25%) masculino. El rango de edad estuvo com-

prendido entre los 16 meses y 12 años (Promedio: 7.6; DS: ± 3.57 años).

Los datos clínicos de los pacientes se pueden observar en la Tabla 1.

Eficacia terapéutica

Los recuentos de plaquetas posteriores a la infusión de *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC* se exponen en la Figura 1. Como se observa, los pacientes 1 y 3 no respondieron al primer ciclo de IgGEV, presentando el día 21 un número de plaquetas inferior a $20\ 000/\text{mm}^3$; debido a estos resultados se les aplicó un segundo ciclo de IgGEV, observándose en el paciente 1, un efectivo aumento el día 8 pero una disminución marcada el día 21. El paciente 3 respondió efectivamente al segundo ciclo, presentando el día 21 una cantidad de plaquetas que superaba las $200\ 000/\text{mm}^3$.

El paciente 2 tuvo una excelente respuesta, presentando el día 21 un recuento de plaquetas de $250\ 000/\text{mm}^3$, pero se lo clasificó dentro de los respondedores lentos debido a que este aumento se produjo con posterioridad a los 8 días del primer ciclo de infusión de *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC*.

Los pacientes 4, 5, 6, 7 y 8 también tuvieron una excelente respuesta al primer ciclo de *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC*, presentando el día 21 una cantidad de plaquetas que osciló entre $150\ 000$ y $250\ 000/\text{mm}^3$ (Figura 1); produciéndose dicho aumento antes de los 8 días posteriores a la infusión, por lo que fueron clasificados como respondedores rápidos.

La eficacia terapéutica del primer ciclo de *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC*, fue óptima en seis pacientes (75%) (excelente respuesta) y en dos (25%)

TABLA 1.— Datos clínicos de los pacientes con Púrpura Trombocitopénica Inmune, previos al tratamiento con *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC*

Nº	Edad	Sexo	Antecedentes inmediatos			Manifestaciones clínicas			
			IVAS	VVV	Picadura avispa	Hemor. cutánea	Hemor. conjuntival	Hemor. oral	Epistaxis
1a	11 a	F	No	No	No	Sí	No	No	No
1b*	11 a	F	No	No	No	Sí	Sí	No	No
2	8 a	M	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí
3a	11 a	F	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí
3b*	12 a	F	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí
4	7 a	F	No	No	Sí	Sí	No	Sí	No
5	6 a	M	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
6	16 m	F	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí
7	4 a	F	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí
8	4 a	F	No	No	No	Sí	No	No	No

IVAS= Infección de vías aéreas superiores
Hemor.= Hemorragia

VVV= Vacunas a virus vivos
* Segundo ciclo de IgGEV

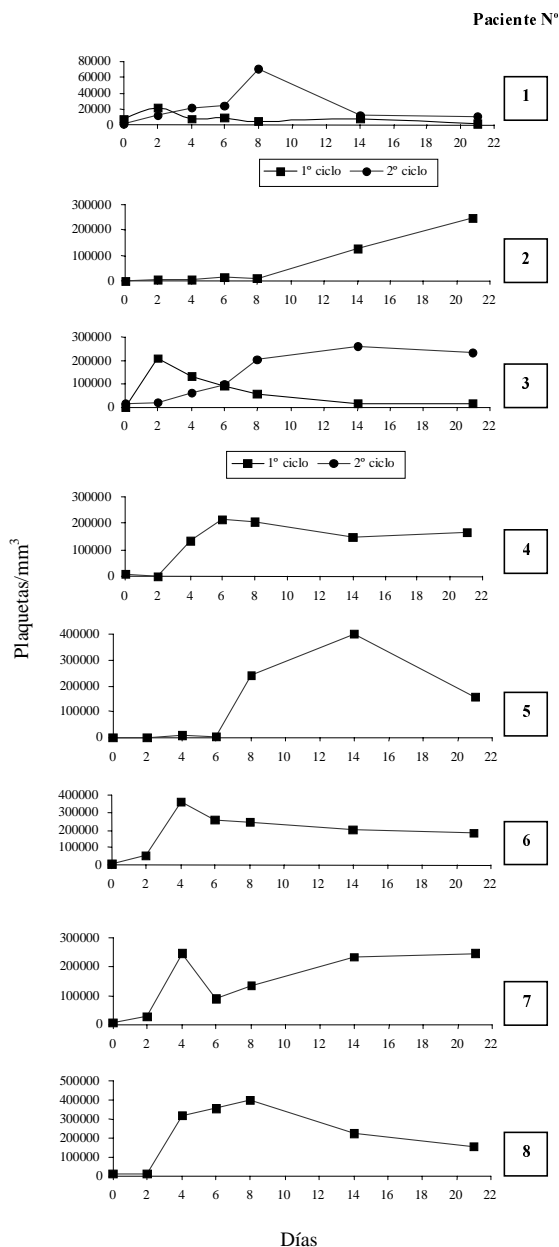


Fig. 1.- Eficacia terapéutica: Cantidad de plaquetas observadas luego de la infusión de *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC*.

no hubo un incremento efectivo en la cantidad de plaquetas (poca respuesta). Mientras que cuando se realizó un segundo ciclo de IgGEV en estos dos pacientes, uno de ellos tuvo una respuesta excelente (50%), y el otro continuó plaquetopénico.

Tolerancia clínica

En la Tabla 2 se muestran los tipos y la frecuencia de los efectos adversos observados. Ninguna reacción adversa severa (hemodinámica, respiratoria o anafiláctica) fue

TABLA 2.- Tolerancia clínica: Número y tipo de las reacciones adversas observadas durante el primer y segundo día de cada ciclo de infusión (inmediatas), y a las 24, 48 y 72 h después de la administración (mediatas) de Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC

Tipo	Reacciones adversas Inmediatas	Reacciones adversas Mediatas	Totales	% del total de infusiones
Leves(#)	0	0	0	0
Dolor de espalda	0	0	0	0
Ruboración	0	0	0	0
Hipertermia (>38°C)	0	0	0	0
Prurito	0	0	0	0
Eritema	0	0	0	0
Escalofrío	2	0	2	10
Cefalea	0	2	2	10
Nauseas	1	0	1	5
Mialgia	0	0	0	0
Ansiedad	0	0	0	0
Irritabilidad	0	0	0	0
Moderadas(#)				
Broncoespasmo	0	0	0	0
Jadeo	0	0	0	0
Vómitos	1	2	3	15
Dolor de pecho	0	0	0	0
Taquicardia	0	0	0	0
Urticaria	1	0	1	5
Sintomas leves progresivos	0	0	0	0
Severos(#)				
Laringoespasmo	0	0	0	0
Cefalea severa	0	0	0	0
Temblores	0	0	0	0
Edema facial	0	0	0	0
Desmayo	0	0	0	0
Hipotensión	0	0	0	0
Colapso	0	0	0	0
Totales	5	4	9	
% del total de infusiones	25	20		

(#) Para la clasificación de las reacciones adversas se utilizó la definición de Chapel³⁹.

observada durante el transcurso de los tratamientos con *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC*. Las reacciones moderadas y leves se presentaron durante el primer día de infusión en forma inmediata, desapareciendo ante una disminución de la velocidad de infusión o en el segundo día de administración, permitiendo la prosecución del tratamiento. En ningún caso fue necesario interrumpir la terapia ni medicar al paciente. Estos resultados concuerdan con los informados en la bibliografía⁴⁰⁻⁴¹

Seguridad viral

A los 12 meses de haber concluido el tratamiento con *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC*, finalizado el período de ventana, los ocho pacientes fueron serológicamente no reactivos para los siguientes marcadores virales: Ac anti-HIV, HBsAg y Ac anti-HCV.

Discusión

La Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) es una enfermedad relativamente frecuente⁶, generalmente benigna, con buen pronóstico y con una alta incidencia de remisiones espontáneas^{1, 18}. Las hemorragias cutáneas, en forma de petequias, equimosis y hematomas son el signo más frecuente^{11, 19, 42-43}. La epistaxis asociada a lesiones de la mucosa nasal es otra forma de sangrado, que se observa en un 20-30% de los niños con PTI; mientras que las hematurias y hemorragias gastrointestinales sólo aparecen en alrededor del 10%^{1, 44-45}. La hemorragia intracraneal es la complicación más temible del niño que sufre PTI¹⁹⁻²⁰.

La estrategia óptima para el diagnóstico y tratamiento de la PTI durante la infancia, es un tema controvertido; el debate sobre los riesgos y beneficios de iniciar una terapia⁴⁶ se instaló de manera tal que promovió el desarrollo de guías prácticas para el tratamiento de la PTI en el Reino Unido⁴⁷ y en los Estados Unidos²².

Ahora bien, dentro del contexto general de la controversia, podemos decir que la mayoría de los investigadores afirman^{23, 48-49} que es conveniente el tratamiento en los niños con PTI aguda, más aún cuando poseen una cantidad de plaquetas $\leq 20\,000/\text{mm}^3$, ya que se observa una respuesta plaquetaria más rápida que en los pacientes no tratados, alcanzándose valores hemostáticamente más seguros, evitando de esta manera el riesgo de hemorragias que pueden llegar a comprometer la vida de los niños afectados con esta enfermedad.

Dentro de las terapias empleadas se encuentra la administración de IgGEV, con la que se alcanza un significativo aumento en la cantidad de plaquetas^{27, 50-51}.

Hace aproximadamente 40 años Rewald et al⁵² comenzaban a ensayar terapias inmunomoduladoras usando IgG obtenida de mezclas de plasma; y, más específicamente, el efecto beneficioso de la infusión de altas dosis de IgGEV en niños con PTI fue informado por Imbach et al²³, y luego confirmado por otros investigadores⁵³⁻⁵⁴. En la actualidad, y al ser el plasma humano una materia prima escasa, se encuentran en desarrollo otras técnicas para obtener productos capaces de reemplazar a la IgGEV⁵⁵; por ejemplo, anticuerpos (Acs) policlonales derivados de animales inmunizados, como también Acs monoclonales murinos⁵⁶ y elaborados por

ingeniería genética⁵⁷⁻⁵⁸. Además, una nueva tecnología que emplea bacteriófagos, permite generar Acs monoclonales humanos completos⁵⁹⁻⁶⁰. Pero, cabe destacar que los estudios clínicos controlados aún no son suficientes para confirmar el efecto beneficioso de estos productos, para que puedan ser empleados en reemplazo de la IgGEV de origen plasmático⁵⁵.

En una encuesta realizada por Vesely et al⁶¹ entre los miembros de la *American Society of Pediatric Hematology/Oncology* sobre cómo diagnosticarían y tratarían a niños de 18 meses, 5 años y 15 años que padecieran púrpura seca (hemorragias cutáneas solamente) o púrpura húmeda (hemorragia activa de membranas mucosas), sólo el 16% de los encuestados respondió que no realizaría ninguna terapia, y entre 42 y 60% que administraría IgGEV, variando el porcentaje de uso según la edad del paciente y según sufrieran púrpura húmeda o seca.

Según estos antecedentes, el objetivo de este trabajo fue evaluar la eficacia terapéutica, tolerancia clínica y seguridad viral, en niños con PTI aguda, de una IgGEV regional, elaborada en Argentina, por el Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba; considerando que es la única obtenida a partir de plasma proveniente de donantes de América del Sur, ya que otras IgGEV disponibles en el mercado son elaboradas con plasma de origen europeo o norteamericano.

El Hospital de Niños donde se realizó el estudio, es el nosocomio pediátrico más importante del centro del país, que recibe pacientes no sólo de la provincia de Córdoba sino también de provincias vecinas del norte y noroeste de la Argentina. Este Hospital posee una larga experiencia en la atención de pacientes con PTI, con un promedio anual de 10 casos en los últimos 10 años.

Considerando los dos ciclos de infusiones, *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC* tuvo una eficacia terapéutica del 87.5% en los pacientes tratados.

En cuanto a las reacciones adversas producidas por *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC* tales como fiebre, náuseas, vómitos y dolor de cabeza, fueron similares a las informadas en la literatura⁴⁰.

Los ocho pacientes resultaron serológicamente no reactivos para todos los marcadores virales; esto confirma la alta seguridad viral de *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC*.

Los resultados obtenidos nos permiten concluir que *Inmunoglobulina G Endovenosa-UNC* es efectiva en el tratamiento de la PTI aguda en niños, observándose valores de recuperación plaquetaria que concuerdan con los obtenidos con otras IgGEV⁴⁶⁻⁴⁷. Además, debemos destacar que la preparación fue muy bien tolerada y no se observaron evidencias de transmisión de HCV, HBV y HIV.

Bibliografía

1. Molina Garicano J, Chueca Guindulain M, Satrústegui Gamboa F, et al. Púrpura Trombocitopénica Idiopática en la infancia. Revisión de 40 casos. *Rev Esp Pediatr* 1990; 46: 165-9.
2. Halperin D, Doyle J. Is bone marrow examination justified in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura? *Am J Dis Child* 1988; 142: 500-11.
3. Corrigan J. Bone marrow examination and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura? *Am J Dis Child* 1988; 142: 487.
4. Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W. Is Bone marrow aspiration needed in acute childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura to rule out leukemia?. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 345-7.
5. Cubells Riero J. Púrpura Trombocitopénica en la infancia. Estado actual del problema. *Rev Esp Pediatr* 1991; 47: 375-87.
6. Bussel J. Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. En: Hematology-Oncology Clinical of North America. Ed Panamericana 1990; 4: 179-91.
7. Chapman JF, Metcalfe P, Murphy MF, et al. Sequential development of platelet, neutrophil and rec cell autoantibodies associated with measles infection. *Clin Lab Haematol* 1984; 6: 219-28.
8. Foreman NK, Oakhill A, Cal EO. Parvovirus Associated thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1988; 2: 1426-7.
9. Griffin DE, Moench TR, Johnson RE et al. Peripheral blood mononuclear cells during natural measles virus infection: cell surface phenotypes and evidence for activation. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 40: 305-12.
10. Imbach PA. Manejo de la púrpura trombocitopénica inmune y otras citopenias inmunológicas con inmunoglobulinas humanas intravenosas. En: Inmunomodulación mediante Inmunoglobulinas intravenosas. Rewald E y Morell A (eds) 1993.
11. Pesse H. Emergencias hematológicas en pediatría. *Pediatría al día* 1994; 8: 83-93.
12. Shannon KM, Ammann AJ. Acquired immune deficiency syndrome in childhood. *J Pediatr* 1985; 106: 332-42.
13. Van der Lelie J, Lange JMA, Vos JJE, et al. Autoimmunity against blood cells in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Br J Haematol* 1987; 67: 109-14.
14. Battaieb A, Oksenhendler E, Fromont P, et al. Immunochemical analysis of platelet autoantibodies in HIV-related thrombocytopenic purpura: a study of 68 patients. *Br J Haematol* 1989; 73: 241-7.
15. Walsh CM, Nardi MA, Karpatkin S. On the mechanism of thrombocytopenic purpura in sexually active homosexual men. *N Engl J Med* 1984; 311: 635-9.
16. Karpatkin S, Nardi M, Lennette ET, et al. Antihuman immunodeficiency virus type 1 antibody complexes on platelets of seropositive thrombocytopenic homosexuals and narcotic addicts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9763-7.
17. Imbach PA. Harmful and beneficial antibodies in immune thrombocytopenic purpura. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 25-30.
18. Behrman R, Vaughan VC, et al. Alteraciones del número de plaquetas. En: Nelson, tratado de pediatría. 14ta Ed. Interamericana. México 1989; 1159-60.
19. Beardsley DS. Platelet abnormalities in infancy and childhood. En: Hematology of infancy and childhood. Vol 2, 4th ed. Nathan DG, Oski FA (eds). W Saunders Philadelphia 1993; 1561-604.
20. Blanchette VS, Turner C. Treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1985; 108: 326-7.
21. Andrew M, Blanchette V, Adams, et al. A multicenter study of treatment of childhood chronic immune thrombocytopenic purpura with anti-D. *J Pediatr* 1992; 120: 522-7.
22. 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: 3-40.
23. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981; 6: 1228-30.
24. Jiann-Shiuh C, Jing-Ming W, Yung-Jung C, et al. Pulsed high-dose dexamethasone therapy in children with chronic Idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 526-9.
25. Albayrak D, Isleik I, Gazi Kalayci A, et al. Acute Immune thrombocytopenic purpura: A comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. *J Pediatr* 1994; 125: 1004-7.
26. Figueroa M, Gehlsen J, Hammond D, et al. Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1993; 328: 1226-9.
27. Bussel JB, Goldman A, Imbach P, Schulman I, Hilgartner MW. Treatment of acute Idiopathic thrombocytopenic of childhood with intravenous infusions of gammaglobulin. *J Pediatr* 1985; 106: 886-90.
28. Imbach P, Wargner HP, Berchtold W, et al. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1985; 2: 464-8.
29. Baronci C, Petrone A, Miano C, et al. Treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children. A retrospective evaluation of 120 cases. *Ann Ist Super Sanita* 1998; 34: 457-61.
30. Fehr J, Hofmann V, Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high dose intravenous gammaglobulin. *N Engl J Med* 1982; 306: 1254-8.
31. Berchtold P, Dale GL, Tani P, et al. Inhibition of autoantibody binding to platelet glycoprotein IIb/IIIa by anti-idiotypic antibodies in intravenous immunoglobulins. *Blood* 1989; 74: 2414-7.
32. Bussel JB, Kimberley RP, Inman RD, et al. Intravenous gammaglobulin for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1983; 62: 480-6.
33. Delfraissy JF, Tchernia G, Laurian Y, et al. Suppressor cell function after intravenous gammaglobulin treatment in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1985; 60: 315-22.
34. Yasuhito Abe MD. *Frontiers in Bioscience* 1996; 1: 26-33
35. Ronda N, Hurez V, Kazatchkine. Intravenous Immunoglobulin Therapy of Autoimmune and Systemic Inflammatory Diseases. *Vox Sang* 1993; 64: 65-72.
36. CPMP/BWP/269/95. CPMP/BWP/390/97. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998.
37. Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación - Expediente Nro. 32175/93-9. Certificado Nro. 44326, Junio 1995.
38. Barandun, S.; Isliker, H. Development of Immunoglobulin Preparations for Intravenous Use. *Vox Sang* 1986; 51: 157-60.
39. Chapel HM. Intravenous immunoglobulin: current concepts and application. In: Gupta S, Griscelli C, eds. New concepts in immunodeficiency disease. New York: J Wiley & Sons, 1993, 457-75.
40. Zuhrie SR, Webster DB, Davies R, Fay ACM, Wallington TB. A prospective controlled crossover trial of a new heat-treated intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 10-5.

41. Ebeling F, Baer M, Hormila P, et al. Tolerability and Kinetics of a Solvent-Detergent-Treated Intravenous Immunoglobulin preparation in Hypogammaglobulinaemia Patients. *Vox Sang* 1995; 69: 91-4.
42. Olivares M. Púrpura trombocitopénica idiopática. *Rev Chil Pediatr* 1992; 63: 353-4.
43. Meneghello R, Fanta N, Macaya C, et al. *Pediatría*. Chile. Publicaciones Técnicas Mediterráneo 1987: 995-1000.
44. Burg, Ingdfinger, Waled. Platelet Disorders. En: *Current Pediatric Therapy*. Philadelphia: W B Saunders, 1993: 264-7.
45. Armendáriz H, Jakus O, Cabrerros G. Púrpura trombocitopénica inmune en Pediatría. *Rev Esp Pediatr* 1993; 49: 311-5.
46. Medeiros D, Buchanan GR. Idiopathic thrombocytopenic purpura: beyond consensus. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 4-9.
47. Eden OB, Lilleyman JS. Guidelines for management of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1056-8.
48. Blanchette V, Imbach P, Maureen A, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; 334: 703-7.
49. Gereige RS, Barrios NJ. Treatment of childhood acute immune thrombocytopenic with high-dose methylprednisolone, intravenous immunoglobulin, or the combination of both. *P R Health Sci J* 2000; 19: 15-8.
50. Carroll RR, Noyes WD, Kitchens CS. High-Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients with immune thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1983, 249: 1748-50.
51. Pugina SA, Evdokimova NM, Rastorguev GG, et al. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: efficacy of domestic intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia. *Ter Arkh* 1999; 71: 50-4.
52. Rewald E, Suringar F. Tolerance of Intravenous Gamma Globulin. Proc. 11th Congress Int. Soc. Blood Transf., Sydney 1966. *Bibl haemat* Karger, Basel/New York, 1968, p 337-9.
53. Blanchette VS, Kirby MA, Turner C. Role of intravenous immunoglobulin G (IVIgG) in autoimmune hematologic disorders. *Semin Hematol* 1992; 29: 77-82.
54. Bussel JB, Pham LC. Intravenous treatment with gammaglobulin in adults with immune thrombocytopenic purpura: review of the literature. *Vox Sang* 1997; 52: 206-11.
55. Nydegger UE, Mohacsi PJ, Escher R, Morell A. Clinical use of Intravenous Immunoglobulins. *Vox Sang* 2000; 78: 191-5.
56. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet* 2000; 355: 735-40.
57. Morrison SL, Johnson MJ, Herzenberg LA, Oi VT. Chimeric human antibody molecules: Mouse antigen-binding domains with human constant region domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 6851-5.
58. Jones PT, Dear PH, Foote J, Neuberger MS, Winter G. Replacing the complementary-determining regions in a human antibody with those from a mouse. *Nature* 1985; 321: 522-5.
59. McCafferty J, Griffiths AD, Winter G, Chiswell DJ. Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. *Nature* 1990; 348: 552.
60. Chapman AP, Antoniw P, Spitali M, West S, Stephens S, King DJ. Therapeutic antibody fragments with prolonged in vivo half-lives. *Nat Biotechnol* 1999; 17: 780-3.
61. Vesely S, Buchanan GR, Cohen A, Raskob G, James G. Self-reported Diagnostic and Management Strategies in Childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Results of a Survey of Practicing Pediatric Hematology/Oncology specialists. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 55-61.

Quisiera recordarles que cuando pasa el tiempo y los años vienen, cuando el futuro se achica y se vive más en los recuerdos, no son los bienes materiales los que disipan la nostalgia o la melancolía sino el sentir que uno ha hecho lo posible, en la medida de sus fuerzas y su capacidad, para dejar al mundo con menos miseria y más libertad.

Alfredo Lanari (1910-1985)

Discurso de despedida, 1975. Vocación y convicción. Fundación Alfredo Lanari, 1995, p, 173