



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**PURPURA EN LA EDAD PEDIÁTRICA
EXPERIENCIA DE 30 AÑOS EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**PARTE 1
MARCO TEORICO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
P R E S E N T A :
DRA. SANDRA OTILIA MARTÍNEZ PÉREZ**

**TUTOR DE TESIS:
DRA. MA. DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS**



MÉXICO, D.F.



2007


**PÚRPURA EN LA EDAD PEDIÁTRICA
EXPERIENCIA DE 30 AÑOS EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**PARTE I
MARCO TEORICO**

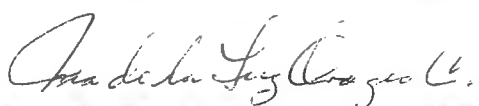


**DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA**



**DR. RAMÓN RUIZ-MALDONADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DRA. MA. DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS
TUTOR DE TESIS**



**DR. CARLOS JIMÉNEZ GUTIÉRREZ
ASESOR METODOLÓGICO**

INDICE



RESUMEN	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
CUADRO 1	14
CUADRO 2	15
CUADRO 3	16
MARCO CLINICO CONCEPTUAL	17
CUADRO 4	19
ALTERACIONES PLAQUETARIAS	22
ALTERACIONES VASCULARES	29
ALTERACIONES DE LA COAGULACION	45
OTROS MECANISMOS	49
MATERIAL Y METODOS	51
CONCLUSIONES	54
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	55

RESUMEN

PÚRPURA EN LA EDAD PEDIÁTRICA. EXPERIENCIA DE 30 AÑOS EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA PARTE I. MARCO TEORICO

Martínez-Pérez SO*, Orozco-Covarrubias ML**, Jiménez-Gutiérrez C***, Ruiz-Maldonado R****

* Residente de Dermatología Pediátrica

** Tutor de Tesis

*** Asesor Metodológico

**** Profesor Titular

Introducción. La púrpura es la presencia de manchas eritemato-violáceas en la piel y/o mucosas, secundaria a la extravasación de eritrocitos que no desaparece a la digito presión. Es un signo clínico dado por múltiples causas, cuya topografía y morfología pueden ser determinantes para establecer el mecanismo patogénico implicado y su posible causa.

Los mecanismos implicados en reparar la extravasación de eritrocitos incluyen la contracción de la pared vascular, cierre de defectos pequeños por las plaquetas y todos los mecanismos de coagulación. En base a lo anterior, las púrpuras pueden clasificarse de acuerdo a la alteración de alguno de estos tres mecanismos que mantienen la integridad vascular. Sin embargo, en un solo caso puede estar implicado más de un mecanismo, así como en otros casos el mecanismo no es claro.

No se disponen de datos en grupos poblacionales pediátricos de la frecuencia y distribución de los diferentes tipos de púrpura a nivel internacional, nacional o regional, sino de algunos tipos.

Objetivo. Describir las características clínicas de los diferentes tipos de púrpura en la edad pediátrica, para posteriormente realizar el estudio comparativo con los casos de púrpura vistos en el servicio de dermatología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, a lo largo de 30 años.

Material y Método. El plan de búsqueda, obtención y análisis de la literatura se ha desarrollado a partir de la estrategia de análisis cualitativo de la literatura que las Revisiones Sistemáticas y la Colaboración Cochrane promueven. Los autores hemos definido que es importante extrapolar dicha metodología para seguir un proceso organizado, secuencial y jerárquico; sin pretender la exhaustividad de una revisión sistemática, pero sí de generar un escenario de análisis de la literatura sobre el tema de estudio que permita a los autores abordar adecuadamente el desarrollo del planteamiento del problema y el marco teórico.

Resultados. Entre los años 1990 al 2005 se encontraron 4 301 referencias en la base de datos de MedLine de Ovid; 2 060 en la de Pubmed y ninguna en la de Cochrane de revisiones sistemáticas, usando las palabras clave "purpura and child". Dado el amplio número de referencias se decidió delimitar la búsqueda en años y a los tipos de púrpura

más frecuentemente encontrados en nuestra revisión preliminar (púrpura de Henoch-Schonlein, púrpura pigmentaria y púrpura trombocitopénica autoinmune) incluyendo solo los artículos de revisión. Se encontraron 10 artículos publicados entre 1997 y 2005 y se encuentran resumidos en los cuadros 1 a 3.

Conclusiones. No hay datos suficientes en grupos poblacionales pediátricos sobre la magnitud, frecuencia y distribución de la púrpura, los artículos encontrados apenas aportan algunos datos. En esta primera parte se documenta la falta de datos en la literatura y se da el marco clínico conceptual de la púrpura en la edad pediátrica.

PALABRAS CLAVE: Púrpura en niños.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La púrpura es la presencia de manchas eritemato-violáceas en la piel y/o mucosas, secundaria a la extravasación de eritrocitos. Como tal es un signo clínico que puede ser secundario a diferentes patologías.

El conocimiento de los diferentes tipos de púrpura en adultos es amplio, sin embargo, no se disponen de datos sobre la frecuencia y distribución, de los diferentes tipos de púrpura en grupos poblacionales pediátricos, a nivel internacional, nacional o regional, sino de algunas de sus patologías causantes.

Con la información disponible y la experiencia clínica de los dermatólogos podemos decir que la púrpura como signo clínico tiene una distribución mundial, que afecta a todas las razas, se puede encontrar a cualquier edad, tanto en hombres como en mujeres.

En una revisión de casos realizada por el personal del servicio de dermatología del INP, en el periodo de 1990 a 2005^a, se identificaron 154 casos púrpura, de los cuales 80 correspondieron a niñas y 74 a niños. Los tres tipos de púrpura más frecuentes identificadas fueron: la púrpura de Henoch-Scholein en (51) 33% de los pacientes, la pigmentaria en el 9% (14) de los casos y la trombocitopénica autoinmune en tercer lugar en el 8% (13) de los pacientes.

En base a la distribución y frecuencia de los datos anteriores, los autores decidieron en consenso realiza una nueva búsqueda de la literatura de estos tres tipos de púrpuras: Henoch-Scholein, pigmentaria y trombocitopénica autoinmune (Cuadro 1 a 3 respectivamente).

Se incluyeron solo los artículos de revisión, teniendo a disposición 10 artículos publicados entre 1997 y 2005, (los cuales se resumen en los cuadros mencionados y se marcan asterisco (*) en el texto; el orden de las referencias en el texto corresponde a las referencias bibliográficas el cual es diferente al orden de los mismos en los cuadros, en donde aparecen en orden cronológico de publicación y de acuerdo al tipo de púrpura, encontrándose claramente referidas al pie de cada cuadro). Con autores originarios de Estados Unidos de América, India, Canadá, Grecia y Reino Unido.

La descripción metodológica de la búsqueda, obtención y análisis de la literatura se hace en la sección de material y métodos de este documento.

Con respecto a la etiología de la púrpura de Henoch Schölein (PHS), se ha asociado con un antígeno endógeno desconocido o exógeno tipo agente infeccioso que según Leung y Chan*, puede estar implicado principalmente el estreptococo hasta un 60-75% de los casos cuando la púrpura está precedida por una infección respiratoria superior.¹

Otros autores como Tizard* hacen referencia a las alteraciones de la inmunoglobulina A (IgA) y del complemento como parte de su etiología.²

Los complejos inmunes de IgA se pueden identificar en la circulación y en la pared de los vasos, según lo menciona Fiorentino*³

Para el diagnóstico de la PHS tanto Baselga y colaboradores*⁴, como Tizard* se apoyan en los criterios propuestos por el colegio americano de reumatología en 1990 que son: edad menor de 20 años, púrpura palpable, dolor abdominal acompañado de diarrea con sangre y una biopsia en donde se observen granulocitos en las paredes de arteriolas y vénulas. Katsambas y colaboradores*⁵ consideran que se debe basar en la clínica.

Tanto Baselga como Tizard, Florentino y Katsambas* se apoyan en exámenes generales como biometría hemática (BH), velocidad de sedimentación globular (VSG), examen general de orina (EGO), y biopsia de piel con inmunofluorescencia directa como soporte diagnóstico.

La biopsia renal solo se indica si hay signos de insuficiencia renal. Hay dos proteínas tubulares, la N-acetyl-D-glycosamine y α -1-microglobulina, cuyos niveles en orina se han correlacionado con actividad de la enfermedad renal, y podrían ayudar a identificar los pacientes con riesgo de una enfermedad renal severa, según lo menciona Katsambas y colaboradores*, ya que no hay grandes discrepancias entre estos dos métodos diagnósticos.

La PHS se resuelve espontáneamente en 2 a 4 semanas, la mayor parte de los pacientes necesita solo tratamiento sintomático, particularmente en ausencia de afección renal o gastrointestinal, como lo mencionan Baselga, Florentino y Katsambas*.

Mientras que algunos investigadores han mostrado que la administración temprana de prednisolona puede prevenir la enfermedad renal, otros han demostrado que el tratamiento temprano no tiene efecto. El tratamiento con corticoesteroides se recomienda cuando hay afección grave de órganos internos como el sistema gastrointestinal mejorando el dolor abdominal, y disminuyendo el riesgo de sangrado manifestado ya sea por melena o hemorragia masiva, así como la incidencia de intosucepción, como lo refieren Tizard, Florentino y Katsambas*.

La asociación de corticoesteroides sistémicos e inmunosupresores se utiliza en casos de afección renal grave, ya que el daño renal es el que determina el pronóstico en estos pacientes.

Entre 1.1-4.5% de los pacientes pueden llegar a presentar enfermedad renal persistente y un 1% de los pacientes pueden llegar a falla renal terminal según Katsambas y colaboradores*.

Florentino* menciona otras opciones de tratamiento como dapsona, para la erupción cutánea; factor XIII, ranitidina y gammaglobulina EV (IVIg).

El pronóstico de la PHS es excelente, particularmente en niños. Sin embargo, las recaídas pueden presentarse hasta en un 40% de los casos según Florentino*.

Baselga y colaboradores* proponen el uso de penicilina como medida profiláctica en los casos cuyas recaídas se han asociado a infección por estreptococo.

Púrpura pigmentaria (PP). En la etiología de la PP se han involucrado: la inmunidad celular, especialmente de los linfocitos T, aunque su papel exacto no está completamente aclarado. Según Baselga*, Tristani-Firouzi *⁶ y Sardana*⁷.

Otros factores que se han asociado a PP son aumento de la dilatación y fragilidad capilar (Tristani-Firouzi*); hipertensión venosa, ejercicio, estasis gravitacional, fragilidad capilar e infecciones. (Sardana y colaboradores*⁷)

La ingesta de algunos medicamentos como acetaminofen, aspirina y tiamina según Baselga y colaboradores* también se han implicado en la etiología de la PP.

El diagnóstico de la PP, es clínico, según Baselga, Tristani-Firouzi y Sardana*.

Baselga y colaboradores* puntualiza el hecho de que raramente se toma biopsia de piel para confirmar el diagnóstico. Los exámenes de laboratorio como BH, recuento de

plaquetas, EGO y pruebas de coagulación, se toman más con el objetivo de descartar otros tipos de púrpura.

La PP, tiende a mejorar espontáneamente en meses o años, sin embargo las recurrencias son frecuentes, lo que le confiere el carácter de cronicidad, como lo menciona Sardana y colaboradores*.

El tratamiento es insatisfactorio y no hay un tratamiento realmente exitoso, como lo refiere Tristani, Sardana y colaboradores*.

Se han usado diferentes opciones de tratamiento que van desde corticoesteroides tópicos o sistémicos, pentoxifilina, fotoquimioterapia, ácido ascórbico y griseofulvina entre otros.

Tristani-Firouzi y colaboradores* en su estudio transversal de una serie de casos, de tres niños de ámbos sexos con PP y después de la revisión de la literatura concluye que se trata de una entidad con una patogénesis poco clara, para la que no hay un tratamiento satisfactorio y con presentaciones clínicas variables.

Medeiros*⁸, Bolton-Maggs y colaboradores*⁹, consideran que la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), es secundaria a la presencia de anticuerpos contra las glicoproteínas de membrana de las plaquetas IIb y IIIa. Además de haberse observado polimorfismo del receptor de macrófagos^{5,6}.

El diagnóstico de la PTI, es en base a la historia clínica, examen físico, conteo plaquetario y medición de anticuerpos plaquetarios. Deben descartarse otras causas de púrpuras trombocitopénicas, según Medeiros y colaboradores*.

El examen de médula ósea está indicado exclusivamente en aquellos casos que plantean dudas diagnósticas, según lo menciona Bolton-Mags y colaboradores*.

El 80 al 90% de los pacientes con PTI, mejoran en un promedio de seis meses.

Tanto Medeiros como Bolton-Mags*, coinciden en que la mayoría de los pacientes requieren tratamiento conservador. El uso de corticoesteroides sistémicos, gammaglobulina endovenosa (IVIg), anti-inmunoglobulina D y como última opción la esplenectomía, deben reservarse para casos severos, de acuerdo a Nungent*¹⁰.

Medeiros y colaboradores mencionan que existen unas guías prácticas clínicas de la sociedad americana de hematología para el tratamiento de la PTI tanto en niños como adultos; y concluye que se cuenta con poca información acerca de la incidencia, historia natural y morbi-mortalidad de esta entidad.

Existen una gran cantidad de comunicaciones de púrpura en niños, la mayoría de estas son casos y/o serie de casos; sin embargo, no hay una casuística que permita establecer los tipos de púrpura en la población pediátrica desde la óptica dermatológica. La púrpura como signo clínico tiene una frecuencia desconocida en nuestra población. Para realizar un abordaje clínico eficiente del niño con púrpura debe contarse con información de las causas más frecuentes en nuestro medio.

Estamos interesados en conocer cuáles son los diferentes tipos de púrpura por las que están consultando nuestros pacientes pediátricos a la consulta de dermatología con este signo clínico.

Teniendo como objetivo describir las características clínicas: etiología, diagnóstico, pruebas diagnósticas, tratamiento, pronóstico y medidas preventivas, de los diferentes tipos de púrpura que se encuentren en la edad pediátrica

El conocimiento obtenido, ayudará a realizar un enfoque, que lleve a un diagnóstico más eficiente de nuestros pacientes.

Cuadro 1. Resumen de la literatura de púrpura de Henoch-scholein

Autores Año de publicación / Realización País	Diseño del estudio	Características población Tamaño muestra	Factores asociados a la etiología	Diagnóstico	Pruebas de Laboratorio	Tratamiento	Pronóstico	Medidas Preventivas	Conclusiones	Nivel de gradent e científico
Baselga E y col ¹ 1997 EUA	Revisión	-	Antígeno endógeno o exógeno desconocido Agente infeccioso	Criterios por el colegio americano de reumatología	Biopsia de piel o renal con inmunofluorescencia BH, VSG, EGO	De soporte Corticoideas para el dolor abdominal y asociados e inmunosupresores para la nefropatía	Auto resolución en 2-4semanas Determinado por la nefropatía	Penicilina, si hay recaídas posterior a infección por estreptococo	-	VIII Pobre
E J Tizard ² 1999 EUA	Revisión	-	Alteraciones de la IgA Alteraciones del complemento	Criterios por el colegio americano de reumatología	Biopsia de piel o renal con inmunofluorescencia BH, VSG, EGO	Corticoideas sistémicas para artralgias y dolor abdominal Esteroides e IMS para neuropatía	Determinado por el daño renal	-	-	VIII Pobre
Leung A, Chan K W ³ 2001 Canada /EUA	Revisión	-	60-75% están precedidos por una infección respiratoria superior (estreptococo)					-	-	VIII Pobre
Florentino ⁴ 2003 EUA	Revisión	-	Complejos inmunes de IgA en la circulación y en la pared de los vasos Seguida 1 a 2 semanas de una infección del tracto respiratorio superior	Criterios por el colegio americano de reumatología	Los hallazgos de laboratorio no son específicos Depósitos de IgA en la biopsia de piel. No son específicos	De soporte en ausencia de afección renal o gastrointestinal Corticoesteroides sistémicos Dapasona 100mg/d para la erupción cutánea Factor XIII, Ranitidina, Gammaglobulina EV	Excelente pronóstico Autolimitada Hasta un 40% recaídas Los adultos peor pronóstico por mayor compromiso renal	-	-	VIII Pobre
Katsambas A y col ⁵ 2005 Grecia	Revisión	-	50% precedido por infección del tracto respiratorio superior	Clinico	Biopsia de piel con IMF IgA sérica elevada Biopsia renal solo si hay signos de insuficiencia renal	Terapia de soporte Corticoideas Corticoideas y azitoprina o ciclofosfamida para glomerulonefritis severa Factor XIII y ranitidina para el sangrado GI	1-1-4.6% enf. Renal persistente. 1% falle renal terminal	-	-	VIII Pobre

¹ Baselga E, Drolet BA, Esterly NB. Purpura in infants and children. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 673-705.

² Tizard EJ. Henoch-Schölein purpura. Arch Dis Child 1999; 80: 380-383.

³ Leung A, Chan KW. Evaluating the child with purpura. Am Fam Physician 2001; 64:419-428

⁴ Florentino DF. Cutaneous vasculitis. J Am Acad Dermatol 2003; 48:311-340.

⁵ Katsambas A, Stefanaki C. Life-threatening purpura and vasculitis Clin Dermatol 2005; 23: 227-237.

Cuadro 2. Resumen de la literatura de púrpura pigmentaria

Autores Año de publicación / Realización País	Diseño del estudio	Características población Tamaño muestra	Factores asociados a la etiología	Diagnóstico	Pruebas de Laboratorio	Tratamiento	Pronóstico	Medidas Preventivas	Conclusiones	Nivel de gradiente científico
Baselga E y col ¹ 1997 EUA	Revisión	-	Respuesta celular inmune por linfocitos T Acetaminofen, aspirine, tiamian	Clinico Raramente biopsia de piel	-	Esteroides orales y tópicos, pentoxifilina, PUVA. No han sido efectivos	Mejoría espontánea Recurrencias	-	-	VIII Pobre
Tristani-Firouzi P y colab ⁶ 2001 1997-1998 EUA	Transversal Serie de casos y revisión de la literatura	Niños Ambos sexos 19 meses a 8 años 3	Incremento de la distensión y fragilidad capilar Rol de la inmunidad celular	Clinica y Biopsia de piel	Biometría hemática Hierro sérico EGO Plaquetas	Sulfato ferroso No referido en los casos Corticoides tópicos, PUVA	Puede recurrir	-	La patogénesis no es clara Tratamiento insatisfactorio Son presentaciones variables de un proceso patológico común	VIII Pobre
Sardana K y col ⁷ 2004 India	Revisión	-	Rol de la inmunidad celular y de complejos inmunes Cofactores: hipertensión venosa, ejercicio, estasis gravitacional, fragilidad capilar, infecciones e ingesta de algunos medicamentos	Clinico y biopsia de piel para confirmar	BH, plaquetas y pruebas de coagulación para descartar otras causas de púrpura	No hay tratamiento efectivo Corticoides tópicos PUVA Gnaseofulvina Ciclosporina Ácido ascórbico Rutoside	Crónica, mejora espontáneamente en meses a años Recurrencias	-	-	VIII Pobre

¹ Baselga E, Drolet BA, Esterly NB. Purpura in infants and children. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 673-705.

⁶ Tristani-Firouzi P, Meadows K, Vanderhooft S. Pigmented purpuric eruptions of childhood: A series of cases and review of literature. Pediatr Dermatol 2001; 18: 299-304

⁷ Sardana K, Sarkar R, Sehgal V. Pigmented purpuric dermatosis: An overview. Int J Dermatol 2004; 43: 482-488.

Cuadro 3. Resumen de la literatura de púrpura trombocitopénica autoinmune

Autoras Año de publicación / Realización País	Diseño del estudio	Características población Tamaño muestra	Factores asociados a la etiología	Diagnóstico	Pruebas de Laboratorio	Tratamiento	Pronóstico	Medidas Preventivas	Conclusiones	Nivel de gradiente científico
Nugent D ⁸ 1999 EUA	Editorial	-	-	-	-	IVIC, Esteroides, anti-inmunoglobulina D y observar	Mejoría del 90% a los 6 meses	-	-	VIII Pobre
Medeiros D y cob ⁹ 2000 EUA	Revisión	-	Anticuerpos antiplaquetarios contra glicoproteínas IIB/IIIa y Ib en la membrana Polimorfismo del receptor de macrófagos FcγR	Historia y examen físico Laboratorio	BH con plaquetas Tiempos de coagulación Anticuerpos plaquetarios Reticulocitos de plaquetas	Hospitalización Corticoides EV, IVig, trasfusiones de plaquetas, esplenectomía si falta lo anterior Disminución de actividades y asa Anti-D Oros	A los 6 meses el 80% mejoraron	-	Hay guías prácticas de la sociedad americana de hematología para tratamiento en niños y adultos. Poca información sobre incidencia, historia natural, morbilidad y mortalidad	VIII Pobre
Bolton-Maggs ¹⁰ 2000 Reino Unido	Revisión	-	Anticuerpos contra glicoproteínas de membrana IIB/IIIa	Historia y examen físico	Examen de médula ósea, solo si hay duda con el diagnóstico	Esteroides sistémicos, IVig, anti-D Esplenectomía	-	-	-	VIII Pobre

⁸ Nugent D. Immune thrombocytopenic purpura: Why treat? J Pediatr 1999;134:3-4.

⁹ Medeiros D, Buchanan G. Idiopathic thrombocytopenic purpura: beyond consensus. Curr Opin Pediatr 2000; 1:4-9.

¹⁰ Bolton-Maggs PHB. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Dis Child 2000;83: 220-222.

MARCO CLÍNICO CONCEPTUAL

La púrpura es la presencia de manchas eritemato-violáceas en la piel y/o mucosas, secundaria a la extravasación de eritrocitos que no desaparece a la digito presión.¹ Es un signo clínico dado por múltiples causas, cuya topografía y morfología pueden ser determinantes para establecer el mecanismo patogénico implicado y su posible causa. Clínicamente se diferencia del eritema por que no hay blanqueamiento a la digito presión y/o diascopia. De acuerdo a su tamaño las lesiones purpúricas se clasifican en: petequias, manchas puntiformes de 1 a 2mm; púrpura propiamente dicha, manchas de 2mm a 1cm; equimosis, manchas de más de 1cm y hematomas, cuando además de la coloración eritemato violácea hay una franca tumoración por extravasación severa de eritrocitos.²

Los mecanismos implicados en reparar la extravasación de eritrocitos son muy complejos, incluyen: la contracción de la pared vascular, cierre de defectos pequeños por las plaquetas y todos los mecanismos de coagulación.

Después de una injuria al endotelio vascular, hay vasoconstricción y retracción disminuyendo el flujo sanguíneo del área afectada. El factor VIII-von Willebrand es liberado por las células endoteliales y se adhiere a la matriz del colágeno expuesto, facilitando así la adherencia plaquetaria a las células endoteliales de la pared vascular alterada; en repuesta a la exposición del colágeno subendotelial se libera adenosin difosfato (ADP) y tromboxano A₂, amplificando la agregación plaquetaria y la formación del trombo plaquetario, responsable de la primera hemostasis.²

Los mecanismos de la segunda fase de la hemostasis consisten en una serie de reacciones enzimáticas secuenciales, las cuales involucran a varios factores de la coagulación que llevan a la formación del coágulo de fibrina. La vía intrínseca es activada por el colágeno expuesto y la vía extrínseca es activada por la trombloplastina tisular.²

El equilibrio en la interacción de estos mecanismos evita la extravasación de eritrocitos y por ende la púrpura.

Generalmente, los desórdenes plaquetarios se manifiestan con petequias, sangrado de mucosas y menos frecuentemente en el sistema nervioso central (SNC); los desórdenes de coagulación se presentan como equimosis o hemartrosis y los desórdenes vasculares como púrpura palpable.⁵

En base a lo anterior, las púrpuras pueden clasificarse de acuerdo a la alteración de alguno de estos tres mecanismos que mantienen la integridad vascular. Sin embargo, en un solo caso puede estar implicado más de un mecanismo, así como en otros casos el mecanismo no es claro.^{1,2}

Describiremos a continuación los principales tipos de púrpura de acuerdo a su mecanismo etiopatogénico. (Cuadro 4)

Cuadro 4. Tipos de púrpura de acuerdo a su mecanismo etiopatogénico

I. ALTERACIONES PLAQUETARIAS

A. Cuantitativas

i. Trombocitopenia

i.I. Aumento en la destrucción

1. Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)
2. TI secundaria a medicamentos
3. TI secundaria a infecciones
4. TI secundaria a LES
5. TI secundaria a transfusiones sanguíneas
6. TI aloanticuerpos maternos
7. TI por autoanticuerpos maternos
8. Otras

i.II. Disminución en la producción

a. Congénitas

1. Anemia de Fanconi
2. Síndrome de Wiskott-Aldrich
3. Trombocitopenia amegacariocítica congénita

b. Adquiridas

1. Medicamentos
2. Supresión de la médula ósea
3. Infiltración de la médula ósea

i.III. Secuestro de las plaquetas

a. Esplenomegalia

b. Síndrome de Kasabach-Merritt

ii. Trombocitosis

B. Cualitativas

a. Congénitas

1. Tromboastenia de Glanzman
2. Enfermedad de Bernard-Soulier
3. Síndrome de Hermansky-Pudlak

b. Adquiridas

1. Medicamentos
2. Uremia
3. Enfermedad hepática crónica

II. ALTERACIONES VASCULARES

A. Aumento de la presión intravascular

- i. Venosa retrógrada
- ii. Gravedad y estasis venosa
- iii. Trauma físico

B. Alteraciones del soporte vascular

- i. Púrpura senil
- ii. Púrpura de Bateman
- iii. Síndrome de Cushing
- iv. Síndromes de envejecimiento prematuro
- v. Síndrome de Ehlers-Danlos
- vi. Telangiectasia hemorrágica hereditaria
- vii. Deficiencia de vitamina C
- viii. Púrpura inducida por ejercicio

C. Secundaria a tóxicos e infecciones

D. Enfermedades sistémicas

E. Alteración en las proteínas plasmáticas

- i. Crioproteinemia
- ii. Hiperglobulinemia idiopática
- iii. Sarcoidosis
- iv. Lupus eritematoso sistémico (LES)
- v. Síndrome de Sjögren
- vi. Mieloma

F. Capilaritis

- i. Enfermedad de Schamberg
- ii. Púrpura pigmentada liquenoide de Gougerot y Blue
- iii. Púrpura anular telangiectoide
- iv. Púrpura eczematosa de Doucas y Kapetanakis
- v. Liqueen aureus

G. Vasculitis

- i. Púrpura de Henoch-Scholein
- ii. Edema agudo hemorrágico del lactante

III. Alteración de la coagulación:

A. Congénitas

- i. Deficiencia de factor VIII
- ii. Deficiencia de factor IX
- iii. Enfermedad de von Willebrand

B. Adquiridas:

- i. Coagulación intravascular diseminada (CID)
 - 1. Deficiencia de proteína C y S (recién nacido)
 - 2. Sepsis bacteriana
 - 3. Idiopática o clásica
- ii. Enfermedad hepática
- iii. Deficiencia de vitamina K
- iv. Uremia

IV. Otros mecanismos:

- A. Síndrome de sensibilización autoeritrocitaria
- B. Síndrome de Achenbach
- C. Estigmatización
- D. Síndrome de las equimosis espontáneas

I. ALTERACIONES PLAQUETARIAS

Las alteraciones plaquetarias que causan púrpura pueden ser cuantitativas (por disminución o por aumento) y cualitativas (alteración en la función).

A. Cuantitativas

i Trombocitopenia

La trombocitopenia, es la disminución en el número de plaquetas (<100.000), se puede presentar por aumento en su destrucción, disminución en su producción o secuestro de las mismas. Usualmente la púrpura se presenta cuando el número de plaquetas se encuentra por debajo de 50.000 plaquetas y particularmente por debajo de 20.000.^{1,2}

i.I Aumento en la destrucción

Las púrpura por aumento en la destrucción de plaquetas comprende a las púrpuras trombocitopénicas inmunes como:

1. Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI), denominada también enfermedad de Werhof; es la causa más común de trombocitopenia en la infancia, y se debe a la presencia de autoanticuerpos de IgG contra los antígenos de membrana de las

plaquetas, ya sea como una respuesta inmune alterada a infecciones virales principalmente, o autoinmunidad. Se puede presentar a cualquier edad, pero dos tercios de los pacientes son menores de 21 años, identificándose un pico entre los 2 y 4 años de vida. La distribución es sutilmente mayor en mujeres, 2 a 1 hombre. ²

Hay dos formas, aguda y crónica; en niños la forma aguda es la más frecuente, se presenta con petequias, púrpura, equimosis y sangrado de mucosas u otros órganos en un niño previamente sano, en el que con frecuencia hay el antecedente de una infección viral en las vías aéreas superiores. Puede acompañarse de esplenomegalia (5-10%) y tiende a remitir espontáneamente en el 80 al 90% de los casos en pocas semanas o bien 6 a 12 meses después de su inicio. Se han publicado muertes secundarias a sangrado del sistema nervioso central (SNC).^{3,4}

En adultos se ha asociado con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (20%) y con menor frecuencia con lupus eritematoso sistémico (LES).

La forma crónica afecta más frecuentemente niñas adolescentes y niños con alguna enfermedad autoinmune asociada con evolución insidiosa.

La forma aguda de la PTI, requiere tratamiento si hay sangrado activo; la primera opción son los corticoesteroides sistémicos y si no hay respuesta, se requiere de inmunoglobulina endovenosa, esplenectomía y/o inmunosupresores. ^{1,2}

2. La púrpura trombocitopénica inmune secundaria a medicamentos, se produce cuando estos actúan como haptenos con los antígenos de superficie de las plaquetas

generando así su destrucción. Los medicamentos involucrados con mayor frecuencia son: penicilina, ácido valproico, quinidina, sulfas, cimetidina y heparina entre otros.

3. Las infecciones también pueden causar trombocitopenia por un efecto tóxico directo. Las infecciones que se han asociado con este mecanismo de destrucción plaquetaria son: herpes virus, tifo, tuberculosis, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sarampión, influenza, escarlatina, hepatitis, dengue y malaria, entre otras.

4. El 10% de los pacientes con LES cursan con púrpura trombocitopénica inmune en algún momento de su evolución.

5. Transfusiones sanguíneas en pacientes previamente transfundidos con sensibilización a antígenos plaquetarios extraños.⁵

6. Por aloanticuerpos maternos:

El recién nacido puede presentar trombocitopenia inmune cuando la madre produce aloanticuerpos contra los antígenos plaquetarios fetales, en especial el antígeno plaquetario 1 (P1), por no poseer dicho antígeno. Los aloanticuerpos de IgG atraviesan la placenta y causan la trombocitopenia en el feto.

Esta respuesta inmune materna al antígeno P1 es mediada por las moléculas HLA clase II y se presenta en el 50% durante el primer embarazo, llegando a un 70-80% en embarazos posteriores.⁶ El 90% de los recién nacidos presentan petequias y hematomas como manifestaciones clínicas. El diagnóstico requiere la identificación de los anticuerpos maternos. Si hay sangrado activo o menos de 30.000 plaquetas debe instituirse el tratamiento con infusión de plaquetas maternas filtradas que no presenten el antígeno plaquetario 1, en casos severos puede ser de utilidad la inmunoglobulina endovenosa.

7. Por autoanticuerpos maternos:

Los autoanticuerpos de la madre con PTI, LES o asociados a ciertos medicamentos, cruzan la placenta, se unen a las plaquetas fetales y las destruyen.

No se ha encontrado correlación entre el número de plaquetas maternas, la cantidad de anticuerpos y el riesgo de trombocitopenia en el recién nacido.⁷

8. Otras causas de trombocitopenia secundaria a destrucción de las plaquetas son: la púrpura trombocitopénica del adulto o su equivalente el síndrome hemolítico urémico en niños, tóxicos, químicos, alcohol, rayos X, quemaduras, venenos de serpiente y la púrpura fulminante.

i.II Disminución en la producción

a. Congénitas

La púrpura secundaria a producción disminuida de plaquetas, incluye algunos síndromes congénitos raros como: la (1) anemia de Fanconi, desorden de herencia autosómica dominante; el (2) síndrome de Wiskott Aldrich, desorden de herencia autosómica recesiva ligado al X, que se caracteriza por trombocitopenia, eczema e infecciones recurrentes secundarias a inmunodeficiencia; y la (3) trombocitopenia amegacariocítica congénita, desorden en el que se presenta trombocitopenia aislada en el periodo neonatal.⁸

b. Adquiridas

Las causas de púrpura adquirida por producción disminuida de plaquetas son: (1) medicamentos como agentes alquilantes, antimetabolitos, anticonvulsivantes; (2) supresión de la médula ósea por infecciones virales, bacterianas; e (3) infiltración de la misma por desórdenes como leucemia, histiocitosis, neuroblastoma y osteopetrosis, entre otras.

i.III Secuestro de las plaquetas

Las plaquetas también pueden disminuir por secuestro plaquetario (atrapamiento y destrucción) manifestándose como púrpura.

- a. Esplenomegalia. La esplenomegalia de cualquier etiología puede cursar con este fenómeno.
- b. Síndrome de Kasabach-Merritt. El síndrome de Kasabach-Merritt es una de las causas más frecuentes de secuestro plaquetario en el periodo neonatal. Este desorden se asocia con un tumor vascular, generalmente un hemangioendotelioma kaposiforme, el cual cursa con una coagulopatía de consumo por atrapamiento de las plaquetas, consumo de los factores de la coagulación y aumento en los de los productos de degradación de la fibrina. Se presenta en los primeros meses de la vida con crecimiento rápido e induración del tumor vascular asociado a petequias, púrpura e incluso hematomas. En el tratamiento se utiliza en primera instancia los corticoesteroides sistémicos, en ausencia de respuesta otras opciones terapéuticas son el interferón $\alpha 2b$ y la vincristina, entre otros. La coagulopatía puede persistir por meses o años, y la masa residual puede semejar en su superficie una mancha en vino oporto con pápulas y textura fibrosa.^{9,10}

ii Trombocitosis

La trombocitosis, es decir el aumento en el número de plaquetas produce púrpura por trombosis, principalmente cuando el número de plaquetas se encuentra por arriba de un millón.

B. Cualitativas

Las alteraciones cualitativas de las plaquetas (B), es decir, de la función plaquetaria que cursan con púrpura, pueden ser:

- a. Congénitas como: la (1) Tromboastenia de Glanzman, desorden autosómico recesivo; la (2) enfermedad de Bernard-Soulier o enfermedad de las plaquetas grandes y el (3) síndrome de Hermansky-Pudlak, desorden autosómico recesivo, en el que además de hipomelanosis difusa de la piel, el pelo y los ojos cursan con una diátesis hemorrágica.
- b. Adquiridas, secundarias a (1) medicamentos como: aspirina, furosemida, nitrofurantoina, heparina, clofibratos y aines; y entidades como: (2) uremia y (3) enfermedad hepática crónica. ¹¹

II. ALTERACIONES VASCULARES

Las alteraciones vasculares son el segundo mecanismo por el que se puede presentar púrpura. Los mecanismos por los que se produce daño vascular son: aumento de la presión intravascular, soporte vascular inadecuado, efecto tóxico directo, enfermedades sistémicas, alteración en las proteínas plasmáticas, capilaritis y vasculitis.

Factores locales como la gravedad, el frío y el trauma, entre otros; pueden ser determinantes de la localización de las lesiones.

A. Aumento de la presión intravascular

- i. El incremento de la presión venosa retrógrada secundaria a tos, vómito e incluso llanto intenso, puede causar petequias en cabeza y cuello.
- ii. La gravedad y estasis venosa son las principales causas de púrpura en extremidades inferiores. ^{1,2}
- iii. La púrpura secundaria a traumas físicos se observa en las áreas del cuerpo sujetas a trauma continuo, contrario a la localización en púrpura secundaria a abuso infantil. Pueden encontrarse patrones bizarros de púrpura, como los

causados por succión de los adhesivos del electrocardiógrafo, cintas adhesivas, etc.

B. Alteraciones del soporte vascular

- i. La púrpura senil es secundaria a la alteración del soporte vascular, por envejecimiento cronológico de la piel o por fotoenvejecimiento.
- ii. La púrpura de Bateman, es secundaria al daño vascular por uso de corticoesteroides.
- iii. El síndrome de Cushing es una causa endógena de alteración del soporte vascular, sus características clínicas son similares a la púrpura causada por corticoesteroides independientemente de la vía de administración que se use.
- iv. Los síndromes de envejecimiento prematuro son otra causa de soporte vascular inadecuado. La púrpura afecta principalmente áreas fotoexpuestas de manos, brazos y piernas, es asintomática y su tamaño varía de unos pocos milímetros a varios centímetros, usualmente no es palpable y puede persistir por varias semanas. No hay tratamiento efectivo aunque se ha usado vitamina C.
- v. El síndrome Ehlers-Danlos, es un grupo heterogéneo hereditario de desórdenes del tejido conectivo, que cursa con una alteración del soporte vascular. Se

caracteriza por hiperelasticidad y fragilidad de la piel, hipermovilidad articular y de los vasos sanguíneos, que determinan la presencia de lesiones purpúricas al menor trauma. El tipo IV es la forma equimótica del síndrome.¹²

vi. La telangiectasia hemorrágica hereditaria, es otra causa hereditaria de soporte vascular insuficiente. Es de herencia autosómica dominante, se caracteriza por la presencia de telangiectasias en piel y mucosas, manifestándose como púrpura y/o epistaxis.

vii. La deficiencia de vitamina C (escorbuto), altera el soporte de los vasos sanguíneos, causando lesiones purpúricas de tamaño variable, de predominio en extremidades inferiores, asociadas o no a un trauma menor.

viii. La púrpura inducida por ejercicio se presenta en extremidades inferiores posterior a una actividad muscular importante o inusual como una maratón o largas caminatas en terrenos montañosos y altas temperaturas. Es más frecuente en mujeres y no parecen tener relación con un desorden venoso crónico. Se caracteriza por placas purpúricas, eritematosas y/o urticariformes en la piel que se encontraba cubierta por los calcetines; cursa con prurito, dolor o sensación de quemadura. Histológicamente hay vasculitis leucocitoclástica. Se ha propuesto que es secundaria a estasis venosa inducida por una falla aguda en la bomba muscular, asociada a una descompensación en la termorregulación. Las lesiones mejoran en pocos días,

y pueden recidivar si el ejercicio inusual se repite. La compresión, medicamentos venoactivos y/o aplicación tópica de corticoesteroides pueden prevenir la púrpura en algunos casos.¹³

C. Secundaria a tóxicos e infecciones

La púrpura secundaria a tóxicos o medicamentos puede presentarse asociada o no a alteración en las plaquetas, por un efecto tóxico directo o secundario a una reacción alérgica. La exposición puede ser industrial, accidental o terapéutica. Las sustancias capaces de causar daño capilar incluyen: arsénico, atropina, bismuto, barbitúricos, cloramfenicol, etc. La púrpura por contacto a ciertas sustancias, se presenta con mínimos cambios eczematosos y las lesiones se distribuyen en los sitios donde hubo el contacto con la sustancia desencadenante. La púrpura puede ser asintomática o pruriginosa. Sustancias como el peróxido de benzoilo, componentes de la ropa, etc., se han relacionado con esta forma de púrpura.

La púrpura asociada a infecciones puede ser por trombocitopenia y/o coagulación intravascular diseminada. Los agentes infecciosos causan daño vascular de manera directa o por un mecanismo alérgico. La púrpura es un rasgo característico de ciertas infecciones como meningococcemia, septicemia, endocarditis bacteriana e infecciones por diferentes virus y rickettsias.

El patrón de la púrpura además de los síntomas y signos asociados tanto en piel y como en otros órganos y/o sistemas, sugieren el diagnóstico. La púrpura puede ser el signo inicial en infecciones como el sarampión presentándose en el periodo prodrómico, e indicando una infección severa; o en infecciones diseminadas por *Candida*, *Estrongiloidiasis*, etc. en pacientes inmunodeprimidos.

El exantema pápulo-purpúrico en guantes y calcetines, es un exantema que se ha atribuido a una infección por virus, en especial al parvovirus B19.¹⁴

D. Enfermedades sistémicas

El mecanismo del daño vascular que se produce en diferentes enfermedades sistémicas es desconocido. Las enfermedades sistémicas que pueden cursar con púrpura en algún momento de su evolución son: renales, endocrinológicas, hepáticas, carcinomatosis y amiloidosis con o sin mielomatosis. En la amiloidosis la púrpura puede ser por daño en las plaquetas, por enfermedad hepática o por la infiltración de amiloide en los capilares. La desnutrición primaria y/o secundaria es una causa de púrpura de diferentes grados de severidad. El embolismo graso puede manifestarse en la piel con petequias en el área del vaso afectado, 2 a 3 días después del émbolo graso.

E. Alteraciones en las proteínas plasmáticas

La púrpura puede presentarse asociada o no a otros síntomas en diferentes desórdenes de las proteínas plasmáticas como: i. crioproteinemia, ii. hiperglobulinemia idiopática (Waldenström), iii. sarcoidosis, iv. lupus eritematoso sistémico, v. síndrome de Sjögren y vi. mieloma, entre otros. El mecanismo por el que se produce el daño vascular no está completamente claro, se ha propuesto que la presencia de complejos inmunes producen vasculitis, y/o la hiperviscosidad lleva a estasis vascular, dando como resultado daño endotelial. En algunos casos el patrón clínico de las lesiones puede ser distintivo. Se caracteriza por brotes de pápulas eritematosas, pequeñas, en extremidades inferiores que progresan rápidamente a lesiones purpúricas puntiformes. Usualmente desaparecen en pocos días.

F. Capilaritis

Hay un grupo de enfermedades de origen desconocido caracterizadas histológicamente por la presencia de capilaritis con extravasación de glóbulos rojos, depósitos de hemosiderina en los macrófagos, edema endotelial en vasos de la dermis superficial e infiltrado linfocítico (linfocitos T ayudadores,

células de Langerhans, macrófagos e histiocitos) perivasculares. Dichas púrpuras, denominadas púrpuras pigmentarias, incluyen: i. la enfermedad de Schamberg, ii. la púrpura pigmentada liquenoide de Gougerot y Blum, iii. la púrpura anular telangiectóide (enfermedad de Majocchi), iv. la púrpura eczematosa de Doucas y Kapetanakis y el v. liquen aureus. Las lesiones se presentan más frecuentemente en las extremidades inferiores y predominan en adultos aunque pueden afectar niños. Clínicamente se reconocen por lesiones purpúricas palpables de color naranja-café característico, dado por depósito de hemosiderina en la dermis papilar. La patogénesis es desconocida, los mecanismos propuestos incluyen desde dilatación y fragilidad capilar con ruptura de los capilares de la dermis papilar, hasta alteraciones en la inmunidad celular ya que por medio de la inmunohistoquímica se ha demostrado que el infiltrado es similar al observado en entidades mediadas por inmunidad celular como la dermatitis de contacto o enfermedad injerto contra huésped. Otra evidencia del rol de la inmunidad celular en las púrpuras pigmentarias es el hecho de que el tratamiento con valerato de betametasona y PUVA, lleva a la resolución del infiltrado inflamatorio en el área afectada. La presencia de depósitos de C3 y C1q en las paredes de los vasos afectados sugiere la participación de complejos inmunes en la patogénesis de estas púrpuras.⁷

- i. Enfermedad de Schamberg. La enfermedad de Schamberg o púrpura pigmentaria progresiva, es el prototipo de estas entidades. Es la púrpura pigmentaria más frecuente, predomina en varones, adolescentes y adultos

jóvenes. Se localiza en piernas aunque puede afectar cualquier parte de la superficie cutánea. Las lesiones cutáneas pueden ser escasas o múltiples y se caracterizan por placas irregulares café-ocre, rodeadas por máculas puntiformes rojo-café, secundarias a la extravasación de eritrocitos y/o los depósitos de hemosiderina, como en "pimienta de cayena". La dermatosis usualmente es asintomática, crónica, recurrente y puede persistir por años. La enfermedad de Schamberg se ha asociado con algunos medicamentos como tiamina, aspirina y acetaminofen, entre otros. Hay una publicación en la que se asociaron lesiones similares a la enfermedad de Schamberg en tres niños que progresaron a linfoma cutáneo de células T.¹⁵ No hay tratamiento efectivo, se han usado corticoesteroides tópicos sin éxito, ácido ascórbico, antihistamínicos y medias de soporte elástico. 7,8

- ii. Púrpura pigmentada liquenoide de Gougerot y Blue. Es más frecuente en hombres de 40 a 60 años, no se ha reportado en niños; afecta extremidades inferiores y se caracteriza por pápulas liquenoides asociadas a lesiones púrpuricas similares a las de la enfermedad de Schamberg. Este patrón clínico se ha asociado con Porfiria. Se ha informado buena respuesta con PUVA. 7,
- iii. La púrpura anular telangiectoide (enfermedad de Majocchi), es una dermatosis rara, que se presenta en adolescentes y adultos jóvenes con predominio en mujeres.

Clínicamente se caracteriza por placas eritemato-violáceas de 1 a 3 cm, anulares con telangiectasias, con aclaración central, atrofia y crecimiento centrífugo. Típicamente se disponen de manera simétrica en extremidades inferiores, pero puede extenderse al tronco y extremidades superiores. No hay tratamiento efectivo y las lesiones pueden durar meses a años con episodios de remisión y exacerbación. 7,8

- iv. Púrpura eczematosa de Doucas y Kapetanakis (Púrpura pruriginosa o angiodermatitis pruriginosa diseminada). Se ha considerado una variante pruriginosa de la enfermedad de Schamberg. Histológicamente se observa espongirosis además de los cambios característicos de las capilaritis. Esta púrpura se presenta más en hombres, inicia alrededor de tobillos y progresa en pocas semanas a las piernas y la parte inferior del cuerpo, siendo más prominente en los sitios de fricción; las lesiones consisten en máculas eritemato-purpúricas que pueden confluir. Mejoran espontáneamente después de varios meses, aunque puede haber recurrencias. Debe diferenciarse de reacciones a medicamentos, alimentos, y otras dermatosis exógenas. El uso de corticoesteroides tópicos puede mejorar el prurito. 7,8

- v. Liquen aureus. El liquen aureus fue descrito por Marten en 1958 como "liquen purpúrico". Se presenta típicamente como pápulas o placas liquenoides rojo-amarillas de 1-20 cm de diámetro, sin embargo, el color puede virar del amarillo al púrpura. Ocupa el 0.05% de las enfermedades dermatológicas en

la infancia. Es una dermatosis pruriginosa y simétrica, localizada a piernas con mayor frecuencia. Sin embargo, se han descrito casos en extremidades superiores, en tronco con distribución segmentaria, siguiendo las líneas de Blaschko o un dermatoma. Puede persistir por años y se resuelve espontáneamente. Debe hacerse diagnóstico diferencial con equimosis traumáticas. El tratamiento es sintomático.^{7,8}

G. Vasculitis

- i. Púrpura de Henoch-Schönlein. La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) o síndrome de púrpura anafilactoide es una vasculitis sistémica de pequeños vasos mediada por IgA. Afecta piel, articulaciones, tracto gastrointestinal y riñones. Schönlein describió varios casos de púrpura asociada con artritis y Henoch adiciono a la descripción el compromiso gastrointestinal y renal. Es la púrpura más común en la infancia, afecta pacientes desde los 4 meses hasta los 89 años de edad, el 75% de los casos ocurren entre los 2 y 11 años de edad. Hay discreto predominio en varones y afecta con mayor frecuencia a hispanos y blancos. ^{1,5}

La PHS parece ser una respuesta de origen desconocido a antígenos endógenos, siendo las anomalías de la IgA, las más constantes: incremento de los niveles séricos de IgA, inmunocomplejos circulantes de IgA,

factor reumatoideo-IgA, complejos fibronectina-IgA y anticuerpos anticardiolipina-IgA. Las macromoléculas circulantes de IgA o inmunocomplejos alojados en los órganos blancos, activan la vía alterna del complemento llevando a la formación de complejos inmunes del complemento y factores quimiotácticos que atacan la membrana endotelial resultando en una reacción inflamatoria y vasculitis leucocitoclástica con disminución del factor XIII lo que da como resultado sangrado y depósitos de fibrina. ^{4,6} La naturaleza del antígeno que estimula la producción de IgA es desconocida, estudios epidemiológicos sugieren que puede ser un agente infeccioso; el antecedente de una infección del tracto respiratorio superior parece estar presente en el 60 a 75% de los pacientes. El *Streptococcus* es el organismo más comúnmente involucrado, cultivándose a partir de un exudado faríngeo en un tercio de los pacientes con PHS. Dado que el estreptococo es parte de la flora residente en la orofaringe de los niños su papel en la PHS es discutido. Otros gérmenes que se han involucrado son: *Mycoplasma pneumoniae*, *Yersinia*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella*, *Helicobacter pylori*, *Legionella*, *adenovirus*, *parvovirus* B19, herpesvirus. Otros posibles agentes etiológicos no infecciosos que se han relacionado con PHS son: picaduras de insectos, vacunas, alimentos y medicamentos, entre otros.⁴

La enfermedad puede presentarse en forma aguda con afección simultánea de varios órganos o de manera insidiosa en donde las manifestaciones se desarrollan en semanas a meses. Puede haber síntomas constitucionales

como fiebre baja, anorexia y cefalea. La púrpura palpable de 2 a 10mm de diámetro ocurre en el 100% de los casos y es el signo de presentación en el 50 a 75% de los pacientes, pueden coexistir petequias y equimosis. Puede haber lesiones en blanco de tiro, urticariformes o un exantema máculo-papular. El prurito es mínimo o ausente. La distribución es simétrica y predomina en extremidades inferiores llegando hasta glúteos, puede observarse fenómeno de Koebner en los sitios de trauma y ocasionalmente se pueden afectar zonas extensoras de los brazos, tronco y cara; las palmas, plantas y mucosas raramente son afectadas. ^{4,5}

En niños pequeños la presencia de edema doloroso de la piel cabelluda, cara, región periorbital, pabellones auriculares y extremidades pueden ser un hallazgo precoz. En casos severos puede haber ampollas hemorrágicas, erosiones y necrosis de piel.¹⁶ Las lesiones purpúricas evolucionan rápidamente a máculas cafés (uno o dos días) y la resolución completa en 1 a 2 semanas. Puede haber brotes subsecuentes. ⁴

La afección articular es la segunda más frecuente, con artralgia o artritis en el 60-84% de los pacientes y es la primera manifestación en el 25% de los casos. La artritis es fija y no deformante, afecta principalmente rodillas y tobillos.

Los síntomas gastrointestinales se observan en el 35-85% de los casos y como manifestación inicial en el 14%; el dolor abdominal es síntoma cardinal y es secundario a inflamación, edema y/o hemorragia de la pared intestinal. El dolor puede ser leve, tipo cólico (cuando se asocia con intususcepción) o severo

simulando un abdomen quirúrgico. Se asocia a melena hasta en el 50% de los casos y a hematemesis en el 25%. Las complicaciones gastrointestinales incluyen perforación, intususcepción, obstrucción y bridas.

Las manifestaciones renales se presentan en 10-60% de los casos y rara vez es el signo inicial. Su presencia es tardía, en los siguientes tres meses de la enfermedad. Algunos autores han encontrado que es más frecuente en pacientes con manifestaciones gastrointestinales, fiebre y con recurrencias de la enfermedad. La principal manifestación es la hematuria microscópica sola o acompañada de proteinuria.

Las manifestaciones neurológicas pueden estar presentes en el 2 al 5% de los pacientes, incluyen: cefalea, irritabilidad y convulsiones.

Otras manifestaciones raras asociadas a PHS incluyen: disminución de la difusión pulmonar, hemorragia pleural o pulmonar, epistaxis, pancreatitis, hepatomegalia y colelitis.

La biopsia de piel de una lesión temprana muestra una vasculitis leucocitoclástica con extravasación de eritrocitos, depósitos granulares de IgA, C3 y fibrinógeno en las paredes de los vasos en la dermis en el 75-93% de los casos. En la etapa tardía el cuadro es menos florido y predominan las células mononucleares. ^{1,5}

El diagnóstico se basa en los signos y síntomas clínicos. Los hallazgos de laboratorio no son específicos, (leucocitosis, trombocitosis y aumento de la

velocidad de sedimentación globular), la biopsia renal solo se indica cuando hay signos de síndrome nefrítico o nefrótico. La biopsia de piel puede ayudar pero no diferencia las diferentes causas de vasculitis leucocitoclástica, los depósitos de IgA en los vasos dérmicos son sensibles pero no específicos para el diagnóstico. En 1990 el Colegio Americano de Reumatología propuso unos criterios con una sensibilidad de 87.1% y una especificidad de 87.7%; en 1995 Helander, De Castro y Gibson modificaron esos criterios aumentando la especificidad y sensibilidad a más del 90%. El diagnóstico se dificulta cuando la púrpura es la única manifestación, el exantema no es purpúrico o cuando otro órgano blanco se afecta antes del exantema. ^{4,5}

La PHS generalmente se autolimita, en 2 a 4 semanas, aunque se han descrito casos con un curso tan prolongado hasta de 6 años. Un tercio de los pacientes presentan brotes subsecuentes. Es importante realizar examen general de orina de rutina cuando se hace el diagnóstico de PHS, durante la semana del ataque, al final del ataque y 1 a 3 meses después del ataque y si persiste la proteinuria se sugieren cada cinco años, en razón de que el pronóstico está determinado por la nefropatía. ¹

El tratamiento es sintomático, reposo en cama, antiinflamatorios no esteroideos cuando hay daño articular, etc. Los corticoesteroides se han utilizado cuando se asocia a dolor abdominal, pueden aliviar el dolor asociado al edema de tejidos blandos, pero no tienen efecto en la púrpura, en la duración de la enfermedad o en la frecuencia de las recurrencias. Para los pacientes con

recaídas asociadas a infecciones por estreptococo está indicado el uso de penicilina como profilaxis. ^{3,4,6}

- ii. El edema hemorrágico agudo (EAH) del lactante, es otra forma de púrpura secundaria a daño vascular; es una forma benigna de vasculitis leucocitoclástica, limitada a la piel, caracterizada por lesiones purpúricas y/o equimosis circinadas o en blanco de tiro tipo medallón. Afecta a niños menores de dos años.⁵ Fue descrita por primera vez por Snow en 1913, quien la consideró como una variante de la PHS en los lactantes. Finkelstein en 1938 y Seidlmayer en 1939, la reconocieron como una enfermedad diferente.

La causa es desconocida, se ha propuesto que sea una reacción de hipersensibilidad a un agente infeccioso, medicamentos o inmunizaciones; dado que con frecuencia se presenta 8 a 15 días después de una infección por estreptococo o estafilococo, u otras infecciones del tracto respiratorio superior, tracto urinario, conjuntivitis, diarrea por adenovirus, etc.

Su presentación es abrupta, con fiebre, edema de la cara, párpados, pabellones auriculares, escroto y zonas acrales de las extremidades. Las lesiones purpúricas afectan cara y extremidades, respetando el tronco, se caracterizan por un centro más oscuro que crece centrifugamente dando un aspecto de roseta, medallón o de escarapela. Las lesiones pueden confluir

formando placas anulares policíclicas; miden entre 0.5 a 4 cm. Se pueden observar lesiones hemorrágicas en las mucosas.¹⁷

A excepción de la fiebre no se asocia con otras manifestaciones sistémicas, llamando la atención el buen estado general del paciente en contraste con lo alarmante de las lesiones cutáneas. Estas lesiones se resuelven espontáneamente, sin secuelas en 1 a 3 semanas. Puede haber recurrencias semanas a meses después, pero es raro.

Los exámenes de laboratorio muestran leucocitosis, trombocitosis, eosinofilia y aumento de la velocidad de sedimentación globular. La biopsia de piel no es necesaria para el diagnóstico, si se practica se demuestra una vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos.

En el diagnóstico diferencial debe hacerse con meningococemia y otras causas de púrpura, eritema multiforme, enfermedad de Kawasaki y la PHS. Se resuelve espontáneamente en dos semanas y el tratamiento es sintomático.

Los corticoesteroides no alteran el curso de la enfermedad, si hay una infección activa se debe tratar. ⁵

III ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN

El tercer mecanismo por el que se puede producir púrpura es la alteración de los factores de coagulación; dicha alteración puede ser congénita o adquirida.

A. Congénitas

Las principales alteraciones congénitas son:

- i. Deficiencia de factor VIII
- ii. Deficiencia de factor IX
- iii. Enfermedad de von Willebrand

La deficiencia de factor VIII y IX corresponde a la hemofilia tipo A y B respectivamente, tienen herencia recesiva ligada al X y la manifestación más frecuente es hemartrosis espontáneas. El tipo I y II de la enfermedad de von Willebrand son de herencia autosómica dominante a diferencia de la tipo III que es de herencia recesiva.

B. Adquiridas

Las alteraciones adquiridas de los factores de la coagulación puede deberse a:

- i. Coagulación intravascular diseminada (CID)
- ii. Enfermedad hepática
- iii. Deficiencia de vitamina K

iv. Uremia

i. Coagulación intravascular diseminada (CID). La coagulación intravascular diseminada es la causa de púrpura más severa, rápidamente progresiva, denominada síndrome de púrpura fulminante. El término de púrpura fulminante (PF) se uso inicialmente para referirse a una necrosis cutánea rápidamente progresiva, posterior a una infección benigna. Recientemente se utiliza este término para los casos de necrosis cutánea rápidamente progresiva asociado a CID. La PF afecta más frecuentemente a niños aunque afecta también adultos y se han identificado tres formas: una forma en el periodo neonatal, asociada a la deficiencia de las proteína C y S; otra forma que se presenta durante infecciones bacterianas severas “sepsis asociada a púrpura fulminante”, y la tercera que se presenta durante la convalecencia de algunas infecciones que afectan generalmente la piel, esta forma se ha denominado idiopática o clásica.

La PF en el recién nacido secundaria a deficiencia de la proteína C y S aparece 2 a 12 horas después del nacimiento y en algunos casos hasta los 6 a 10 meses de vida. Los neonatos afectados presentan máculas purpúricas simétricas y equimosis que sin tratamiento evolucionan a ampollas y áreas de necrosis; las equimosis usualmente están bien limitadas por un anillo inflamatorio. Los sitios más frecuentemente afectados son glúteos, extremidades, tronco y piel cabelluda; respetando mucosas. El retraso en el diagnóstico aumenta el riesgo de eventos trombóticos con complicaciones neurológicas y oftalmológicas.

La PF asociada a sepsis se presenta en el contexto de una infección aguda severa con hipotensión y choque séptico. El microorganismo involucrado más frecuentemente es la *Neisseria meningitidis*, otros microorganismos asociados son el estreptococo del grupo A y B, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aegyptus*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter calcoaceticus anitratus*, *Candida*, *Aspergillus* y *R. rickettsii*. Las lesiones cutáneas son ascendentes y con frecuencia hay necrosis hemorrágica de órganos internos. En la biopsia de piel usualmente no se encuentran las bacterias, se observa oclusión de los capilares de la dermis y de las vénulas con hemorragia y necrosis cutánea, a diferencia de la PF por deficiencia de proteica C y S en la que predomina un infiltrado inflamatorio perivascular. ^{1,5} En la PF asociada a sepsis, las endotoxinas activan la vía intrínseca de coagulación y estimulan la liberación de citoquinas con el choque subsecuente, consumo de proteínas C y S y CID.

La PF idiopática o clásica se asocia más frecuentemente a varicela, infecciones por estreptococo, y exantemas febriles virales; y menos frecuentemente con urticaria, medicamentos y vacunas. El intervalo entre el disparador y la PF varía entre 10 y 30 días. Las lesiones purpúricas suelen ser simétricas (con predilección por la mitad inferior del cuerpo, especialmente nalgas y muslos), extensas y con tendencia a confluir. Hay equimosis y ampollas secundarias a necrosis de todo el espesor de la piel. Las lesiones son induradas y dolorosas. Las mucosas

generalmente están respetadas. El paciente se encuentra con mal estado general. La trombosis o hemorragia en otros órganos es rara. ^{1,5} La patogénesis de la PF clásica no está completamente clara, se ha propuesto que el evento precedente estimula la producción de interleukina 1 (IL 1) y factor de necrosis tumoral (FNT) por los queratinocitos y células endoteliales, induciendo cambios procoagulantes y antifibrinolíticos en el endotelio vascular a nivel de la dermis, llevando al consumo de las proteínas C y S, y antitrombina III. Se ha demostrado depleción de proteína S autoinmune en algunos casos de PF idiopática y tromboembolismo severo posterior a una infección por varicela. El tratamiento de la PF idiopática o clásica incluye reemplazo de los factores de la coagulación con plasma fresco, asociado a heparina hasta dos semanas después de que las lesiones de piel han cesado. Se ha usado concentrado de proteína C en PF por deficiencia adquirida de la proteína C. Se debe utilizar antibióticos que cubran cocos gram positivos o bacilos gram negativos mientras se tienen disponibles los hemocultivos. El uso de corticoesteroides es contradictorio y hay publicaciones anecdóticas de éxito con epoprostenol, dextran y oxígeno hiperbárico. En la PF asociada a sepsis, el tratamiento va dirigido a la infección subyacente y el choque, el rol de la heparina es controvertido. El manejo de las lesiones cutáneas va dirigido a evitar una infección secundaria, con antibióticos tópicos, drenaje de ampollas y si es necesario debridamiento quirúrgico. ^{1,5}

IV OTROS MECANISMOS

Otras causas de púrpura cuyo mecanismo no se ha podido determinar son:

- A. Síndrome de sensibilización autoeritrocitaria (Síndrome de las equimosis dolorosas, o síndrome de Gardner-Diamond). Es una entidad poco frecuente, crónica, en la que se presenta una sensibilidad alérgica a los eritrocitos en los tejidos, de tal forma que a la menor extravasación de eritrocitos se produce una intensa reacción inflamatoria. Se presenta más frecuentemente en las mujeres jóvenes o de edad media con anormalidades psiquiátricas. Las lesiones se localizan en los muslos como máculas eritemato-purpúricas, dolorosas, recurrentes, que no responden a ningún tratamiento. El diagnóstico puede confirmarse con la inyección intradérmica de eritrocitos lavados.¹⁸

- B. Síndrome de Achenbach, consiste en episodios recurrentes de sensación de quemadura, seguidas de equimosis en la cara palmo y/o plantar de los dedos. Afecta a adultos mayores y la causa es desconocida.

- C. Estigmatización, es un desorden raro en donde se observa exudación de sangre fresca en la piel sin heridas visibles en manos, pies o cualquier otro sitio. No se ha aclarado la causa.

D. Síndrome de las equimosis espontáneas o púrpura simple. Se refiere a lesiones purpúricas sin causa aparente, en los muslos de mujeres ("piquetes de brujas"). No hay alteraciones en las pruebas de coagulación, plaquetas y/o vasos; se ha sugerido que el sangrado es por cambios en la morfología de los capilares y cambios muy sutiles en los factores de la coagulación.

MATERIAL Y MÉTODOS

La realización del plan de búsqueda, obtención y análisis de la literatura se ha desarrollado a partir de la estrategia de análisis cualitativo de la literatura que las Revisiones Sistemáticas²⁹ y la Colaboración Cochrane promueven. Dicha metodología esta basada en el establecimiento de estrategias de búsqueda altamente sensibles o específicas, con una búsqueda exhaustiva sobre el tema de interés y el uso de alguna guía para la evaluación cualitativa de la literatura. Los autores hemos definido que es importante extrapolar dicha metodología para seguir un proceso organizado, secuencial y jerárquico; sin embargo, no se pretende la exhaustividad de una revisión sistemática, y sí se intenta generar un escenario de análisis de la literatura sobre el tema de estudio que permita a los autores abordar adecuadamente el desarrollo del planteamiento del problema y el marco teórico.

Búsqueda de la literatura

- Para documentar adecuadamente el planteamiento del problema y el marco clínico-conceptual se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: se inicia la búsqueda de la literatura, utilizando las palabras claves “purpura and child”, entre los años 1990 a 2005, de todo tipo de artículos, en la base de datos de MedLine de Ovid, se obtuvieron 4.301 referencias.

Posteriormente se utilizó la base de datos de pubmed con los mismos parámetros de búsqueda, se obtuvieron 2.060 referencias.

Cuando se realizó búsqueda en la base de datos de Cochrane de revisiones sistémicas, no se encontró ninguna referencia con las palabras claves "purpura and child".

Posteriormente se redujo el límite del tiempo, a los años de 1995 a 2005 se encontraron 1.485 referencias y al reducirlo a los años de 1999 a 2005 se encontraron 844 referencias, utilizando las palabras claves "purpura and child".

En razón a lo amplio de las referencias, se decide delimitar la búsqueda de la literatura solo a los tipos de púrpura más frecuentemente encontradas en nuestra revisión preliminar de la siguiente manera:

- Padecimiento: púrpura de Henoch-Schölein, púrpura pigmentaria y púrpura trombocitopénica autoinmune
- Palabras claves: "Henoch-Schonlein purpura and child", "pigmentary purpura and child", "idiopathic thrombocytopenic purpura and child"
- Todo tipo de estudios (humanos, clínicos, observacionales)
- Bases de datos consultadas: MEDLINE, LILACS (IMBIOMED, ARTEMISA)
- Periodo de búsqueda. 1999-2005
- Países desarrollados
- Electrónica

- Método de revisión de los estudios: conjunto con el asesor metodológico se decidió revisar 10 características de los artículos encontrados, que fueron: autores, año de publicación, país de origen del autor, diseño del estudio, factores asociados a la etiología, asociados al diagnóstico, a pruebas de laboratorio, tratamiento, pronóstico, medidas preventivas, conclusiones y el nivel de gradiente científico.
- Calidad metodológica de los estudios: se utilizó la escala de clasificación de la evidencia de Jovell.

CONCLUSIONES

Hay una gran cantidad de publicaciones con respecto a los diferentes tipos de púrpura en general y de algunas de ellas en particular, sin embargo no hay ninguna revisión sistemática, ni datos suficientes en grupos poblacionales pediátricos sobre la magnitud, frecuencia y distribución de la púrpura, los artículos encontrados apenas aportan algunos datos, ya que en su gran mayoría son reportes de casos aislados o unos cuantos casos. En esta primera parte se documenta la falta de datos en la literatura y se da el marco clínico conceptual de la púrpura en la edad pediátrica. En la segunda parte aportaremos nuestra experiencia de 30 años a la literatura mundial con respecto a la púrpura en la edad pediátrica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

^a Comunicación personal del departamento de dermatología. Información obtenida de la revisión de 15 años (1990-2005), de la consulta externa del servicio de dermatología del INP, realizada por una de sus residentes.

¹ Leung A, Chan KW. Evaluating the child with purpura. *Am Fam Physician* 2001; 64:419-428

² Tizard EJ. Henoch-Schölein purpura. *Arch Dis Child* 1999;80:380-383.

³ Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:311-340.

⁴ Baselga E, Drolet BA, Esterly NB. Púrpura in infants and children. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:673-705.

⁵ Katsambas A, Stefanaki C. Life-threatening purpura and vasculitis. *Clin Dermatol* 2005;23:227-237.

⁶ Tristani-Firouzi P, Meadows K, Vanderhooft S. Pigmented purpuric eruptions of childhood: A series of cases and review of literature. *Pediatr Dermatol* 2001;18: 299-304.

⁷ Sardana K, Sarkar R, Sehgal V. Pigmented purpuric dermatosis: An overview. *Int J Dermatol* 2004; 43: 482-488.

⁸ Medeiros D, Buchanan G. Idiopathic thrombocytopenic purpura: beyond consensus. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 4-9.

⁹ Bolton-Maggs PHB. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 2000; 83: 220-222.

¹⁰ Nugent D. Immune thrombocytopenic purpura: Why treat ?. *J Pediatr* 1999; 134: 3-4.

¹¹ Cox NH, Piette WW. Purpura and Microvascular Occlusion. In: Burns T, Breathnach S, Cox N et al eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. Oxford: Blackwell; 2004. p. 48.1-48.3.

¹² Kuhne T, Elinder G, Blanchette VS, Garvey B. Current management issues of childhood and adult immune thrombocytopenic purpura. *Acta Pediatr Suppl* 1998; 424: 575-581.

¹³ Souid A, Sadowitz PD. Acute childhood immune thrombocytopenic purpura. Diagnosis and treatment. *Clin Pediatr* 1995; 34:487-94.

¹⁴ Georfe JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88:3-40.

¹⁵ McCrae KR, Herman JH. Post-transfusion purpura: two unusual cases and a literature review. *Am J Hematol* 1996; 52: 205-11.

¹⁶ Kaplan C, Morel-Kopp MC, Clemenceau S. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: current trends in diagnosis and therapy. *Transfus Med* 1992; 2: 265-71.

¹⁷ Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993; 329: 1463-6.

¹⁸ Itin PH, Burgdorf WHC, Happle R, Paller A, König A, Pierini A, et al. Genodermatoses. In: Schachner LA, Hansen RC, eds. *Pediatric Dermatology*. Toronto: Mosby; 2003. p. 263-383.

¹⁹ Alvarez-Mendoza A, Tamayo SL, Ridaura-Sanz C, Ruiz-Maldonado R. Histopathology of vascular lesions found in Kasabach-Merritt Syndrome: Review based on 13 cases. *Pediatr Develop Pathol* 2000; 3:556-560.

²⁰ Tamayo L, Ortiz D, Orozco-Covarrubias L, Durán-Mckinter C, Mora MA, Avila E, et al. Therapeutic efficacy on Interferon Alfa-2b in infants with life-threatening giant hemangiomas. *Arch Dermatol* 1997; 133:1567-1571.

²¹ Karayalcin G, Paley C, Redner A, Shende A. Disorders of platelets. In: Lanzkowsky P. *Manual of pediatric hematology and oncology*. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 185-238.

- ²² Vitto J, Ringpfeil F, Pulkkin L. Heritable disorders of connective tissue Ehlers-Danlos Syndrome, Pseudoxanthoma Elasticum and Cutis Laxa. In: Bologna JL, Jorizzo JL and Rapini P, eds. *Dermatology*. Toronto: Mosby; 2003. p. 1519-1530.
- ²³ Ramelet AA. Exercise-induced purpura. *Dermatol* 2004; 208: 293-296.
- ²⁴ Harms M, Feldmann R, Saurat JH. Papular-purpuric "gloves and socks" syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 850-854.
- ²⁵ Barnhill RL, Braverman IM. Progression of pigmented like eruption to mycosis-fungoides: report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 25-31.
- ²⁶ Sporik R, Simpkins MJ. Skin necrosis following venipuncture in a child with Henoch-Schölein purpura. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 822.
- ²⁷ Legrain V, Lejean S, Taieb A, Guillard JM, Battin J, Maleville J. Acute hemorrhagic edema of the skin: study of ten cases. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 17-22.
- ²⁸ Uthman IW, Moukarbel GV, Salman SM, Salem ZM, Taher AT, Khalil IM. Autoerythrocyte sensitization (Gardner-Diamond) syndrome. *Eur J Haematol* 2000; 65: 144-147.

²⁹ Clarke M, Oxman AD, editores. Manual del Revisor Cochrane 4.1.6 [actualización enero 2003]. En: The Cochrane Library, Número 1, 2003. Oxford: Update Software. Actualizado trimestralmente.

