

Características clínicas y manejo de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática en un centro de referencia de Latinoamérica

Clinical characteristics and management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in a reference center in Latin America

Melo Cardozo¹ R, Santacruz R², Llanes G¹.

¹ Tercera Cátedra de Clínica Médica, Hospital de Clínicas – Universidad Nacional de Asunción – Paraguay.

² Departamento de Hematología, Hospital de Clínicas – Universidad Nacional de Asunción – Paraguay.

rodrigasantacruzgaleano@gmail.com

Fecha recepción: 2/8/2022

Fecha aprobación: 12/12/2022



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 n° 3: xx-xx

Septiembre - Diciembre 2022

Palabras claves: púrpura, idiopática, inmune.

Keywords: purpura, thrombocytopenic, idiopathic.

Resumen

La purpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una enfermedad de naturaleza autoinmune, con una incidencia importante dentro de la población, sobre todo mujeres jóvenes. En Paraguay no existen estudios de incidencia ni de morbimortalidad.

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo de pacientes adultos de diagnóstico nuevo de PTI en un centro de referencia y se analizaron las características demográficas, clínicas y de manejo. De los 80 pacientes incluidos, hay un predominio del sexo femenino en edad joven, aunque la proporción se equipara en los adultos mayores. El motivo de consulta más frecuente fue la equimosis y hematomas, y la media de plaquetas al diagnóstico fue de 11.000/mm³. El manejo fue similar a lo descrito en la li-

teratura con corticoides e inmunoglobulina cuando el caso lo requería y estaba a disposición. El tiempo medio de respuesta fue de 4 días y la mortalidad fue sólo del 4%.

El presente estudio sirve para validar datos de grandes series internacionales, así como para servir de guía para centros de similares características.

Abstract

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disease, with a significant incidence within the population, especially young women. In Paraguay there are no studies on incidence neither on morbidity and mortality.

A retrospective, descriptive study of newly diagnosed adult patients with ITP in a referral center

was conducted, analyzing demographic, clinical and management characteristics. Of the 80 patients included, there is a predominance of females in young people, although the proportion is equal in older adults. The most frequent reason for consultation was ecchymosis and bruising, and the mean platelet count for diagnosis was 11,000/mm³. Management was similar to that described in the literature with corticosteroids and immunoglobulin when the case required it and it was available. The median time to response was 4 days and mortality was only 4%.

This study serves to validate data from large international series, as well as to serve as a guide for centers with similar characteristics.

Introducción

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una trombocitopenia adquirida causada por autoanticuerpos contra antígenos plaquetarios⁽¹⁾. Es también conocida como "trombopenia inmune" o "púrpura trombocitopénica adquirida". Puede ser catalogada como primaria o secundaria en función a la ausencia o presencia de un trastorno subyacente, siendo más frecuente su asociación con enfermedades neoplásicas o autoinmunes. Su incidencia oscila entre 3,3 a 10 casos/100.000 habitantes/año en adultos^(2,3).

La patogénesis de la PTI se comprende de manera incompleta, la reducción de la vida útil de las plaquetas debido a la destrucción mediada por anticuerpos, sobre todo a nivel bazo, es la hipótesis predominante⁽²⁾. Se cree que el mecanismo principal involucra autoanticuerpos específicos producidos por las células B del paciente (típicamente, IgG), dirigidas con mayor frecuencia contra las glicoproteínas de la membrana plaquetaria como GPIIb/IIIa. Igualmente se evidenció la participación de acción citotóxica de los linfocitos T, induciendo a la captación de plaquetas por los receptores Fc del sistema retículo endotelial, la activación plaquetaria induciendo a su fagocitosis por expresión en la membrana de fosfatidilserina, la activación del complemento que promueve la lisis celular y/o la captación del sistema retículo endotelial, la pérdida del ácido siálico de las glicoproteínas plaquetarias lo que lleva a su eliminación por receptores hepáticos y esplénicos. Así mismo, se comprobó la acción de los linfocitos T sobre los megacariocitos produciendo un déficit

relativo de la trombopoyetina^(5,6).

La incidencia de esta enfermedad parece aumentar desde 1970 coincidente con el conteo automático de plaquetas, aunque este hallazgo apunta al aumento de casos incidentales, antes que a un verdadero aumento de la incidencia^(1,2). En Estados Unidos la prevalencia fue de aproximadamente 8 por 100,000 en niños y 12 por 100,000 en adultos⁽³⁾. En Paraguay esta prevalencia no se encuentra publicada. Entre un quinto y un tercio de los casos de PTI se detectan actualmente de manera incidental, por lo tanto, la incidencia de enfermedad sintomática es realmente menor al total de casos^(7,8). La incidencia de la enfermedad es típicamente prevalente en mujeres jóvenes, con afirmaciones variables en la literatura, aunque los datos actuales demuestran que en mayores de 60 años la incidencia por sexo es similar en hombres y mujeres^(1,4,7).

Referente a las definiciones de acuerdo con el consenso de un grupo de trabajo internacional sobre PTI publicado en 2009⁽¹¹⁾, se definen 2 grandes grupos: PTI primaria y secundaria, y de acuerdo con el tiempo de evolución como reciente, persistente y crónica.

En cuanto a las pautas de tratamiento se encuentran ampliamente difundidas en distintas guías internacionales^(9,11,12), donde se encuentran en primer lugar los corticoides, seguido por la inmunoglobulina humana en combinación con corticoides (casos de urgencia, respuestas rápidas pero no sostenidas) y luego otros de segunda línea como ser el rituximab o la esplenectomía⁽¹¹⁾. Últimamente se incorporaron los agonistas del receptor de trombopoyetina (eltrombopag y romiplostim) en casos refractarios o tercera línea e incluso la posibilidad de utilizar quimioterapia (ciclofosfamida o vincristina) y/o inmunosupresores de la línea linfocitoide T (azatioprina, micofenolato, etc.) para casos refractarios^(5,6,10,11). En el ámbito diario nacional, las medicaciones de primera línea están ampliamente disponibles en el mercado, pero a partir de la segunda línea el acceso inmediato a las mismas es más difícil, sobre todo a nivel de medicina pública.

El presente estudio pretende determinar las características clínicas y el manejo en pacientes con diagnóstico reciente de PTI de un hospital de nivel terciario de referencia del Paraguay, de cara a determinar las características propias y en común descritas en la evidencia global y comparar las tasas de

respuestas en el manejo según la disponibilidad de drogas a nivel local.

Materiales y métodos

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, retrospectivo. Se incluyen pacientes de diagnóstico reciente de PTI, adultos (≥ 18 años), en el Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción, en el período comprendido entre enero de 2016 a diciembre de 2020.

El diagnóstico de PTI se realizó según criterios de las guías actuales⁽¹¹⁾ y se excluyeron casos donde hubo una duda diagnóstica o el seguimiento no fue el apropiado. No se incluyeron pacientes con diagnóstico ya conocido de PTI que consultaron por recaídas de la enfermedad. Como criterio de ingreso hospitalario (manejo no ambulatorio) se consideró una cifra de plaquetas $< 20.000/\text{mm}^3$ o sangrado activo.

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, motivo de consulta, antecedentes personales, cifra de plaquetas al ingreso, tratamiento utilizado, respuesta al tratamiento (considerado el día con cifras de plaquetas mayor a $30.000/\text{mm}^3$ y sin clínica de sangrado activo) y tiempo hasta la respuesta, días de internación y estado al alta.

Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de los pacientes con codificación de cara resguardar la identidad, luego registrados y codificados en una planilla de Excel 2010. El cálculo de tamaño de muestra se utilizó la herramienta Epiinfo™ versión 7.2.3.1 utilizando una población de 100 pacientes con una frecuencia esperada de casos graves con requerimiento de hospitalización de 57%¹³ con un intervalo de confianza de 95% y precisión de 5%. Se

obtuvo finalmente como valor de cálculo un tamaño de muestra: 79. Se hallaron las medidas de tendencia central y dispersión para las variables discretas y los porcentajes de las variables cualitativas, para lo cual se utilizó la herramienta Epiinfo™ versión 7.2.3.1.

Al ser un estudio retrospectivo y descriptivo observacional no se requirió la aprobación de un Comité de Ética

Resultados

Se incluyeron 80 pacientes con diagnóstico reciente de PTI que cumplieron con los criterios de inclusión. Las características generales de los pacientes se describen en la Tabla 1.

La edad media fue de $41,5 \pm 19,73$ (18-89). La distribución por sexo fue de 56 (70%) femenino y 24 (30%) masculino. Por encima de los 60 años se encontraron 20 pacientes, donde 11 (55%) son de sexo femenino y el resto masculino.

En cuanto a las enfermedades de base, 26 (32,50%) pacientes no presentaban enfermedad de base. Se consideraron comorbilidades los siguientes: 18 (23%) son hipertensos, 14 (18%) son diabéticos e hipertensos, en porcentaje menor (1-2%) se observaron asma, TVP, obesidad. En cuanto a patología etológica de la PTI, 18 casos fueron considerados PTI secundaria: 12 casos (13%) de enfermedad autoinmune concomitante (10 casos de LES, 1 de celiaquía y 1 caso de cirrosis autoinmune); 3 (4%) casos fueron asociados a HIV positivo, sólo 2 casos fueron asociados a neoplasias, uno a carcinoma de vejiga y otro a síndrome linfoproliferativo, un caso de asociado a anemia hemolítica autoinmune (síndrome de Evans). El detalle se encuentra en la Tabla 2.

Tabla 1. Datos de pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática en el período 2016-2020 en el Hospital de Clínicas – Universidad Nacional de Asunción – Paraguay

Total de pacientes	80
Edad media (años)	41 (18-89)
Sexo: M/F	24/56 (30/70 %)
PTI secundaria	22,5 %
Plaquetas al diagnóstico (/mm3)	11450 (1.000 – 75.000)
Tiempo hasta la respuesta (días)¹	4 (1 - 17)
Tiempo de internación (días)	8,5 (2 - 30)
Supervivencia	96%

Obs: ¹Tiempo a la respuesta: se consideró respuesta a las cifras de plaquetas mayor a $30.000/\text{mm}^3$ y sin sangrados activos.

Tabla 2. Enfermedades de base en pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática en el período 2016-2020 en el Hospital de Clínicas. - Universidad Nacional de Asunción – Paraguay

Enfermedad de base	Frecuencia	Porcentaje
HTA	18	22,50%
DM2 - HTA	14	17,50%
Asma	2	2,50%
Obesidad	1	1,25%
TVP	1	1,25%
Ninguna patología	26	32,50%
Patología etiológica / PTI 2ª	Frecuencia	Porcentaje
LES	10	12,50%
HIV	3	3,75%
Neoplasias	2	2,50%
Síndrome Evans	1	1,25%
Celiaquía	1	1,25%
Cirrosis	1	1,25%
Total PTI 2ª	18	22,5%

Abreviaturas: HTA: hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus 2. LES: lupus eritematoso sistémico. HIV: virus de inmunodeficiencia. TVP: trombosis venosa profunda

Como síntomas iniciales, 57 (71,25%) se presentaron con petequias, 34 (42,5%) con gingivorragia, 19 (24,68%) con epistaxis, 22 (27,85%) con otros síntomas (cefalea, malestar general) y de las mujeres 13 (30,23%) se presentaron con trastornos menstruales (Tabla 3). La mayor combinación de síntomas iniciales se vio con petequias y gingivorragias con 24 pacientes (30%), seguido de petequias con epistaxis con 12 pacientes (15%) (Figura 1). No se observaron sangrados masivos a nivel digestivo ni del sistema nervioso central al diagnóstico. En cuanto al recuento plaquetario en miles al ingreso presenta una media de $11,45 \pm 12,69$ (1-75).

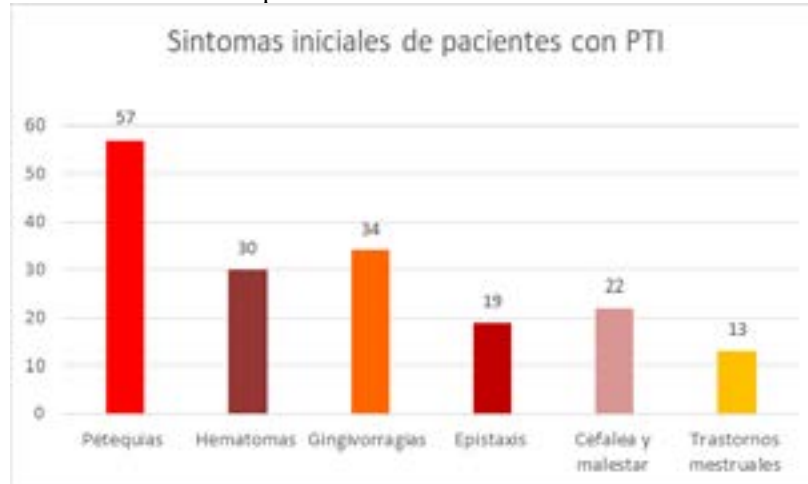
Referente al tratamiento utilizado 30 (37,5%) utilizaron dexametasona, 28 (35%) utilizaron metilprednisolona, 11 (13,75%) utilizaron inmunoglobulina humana, 8 (10%) utilizaron prednisona y 3 (3,75%) utilizaron hidrocortisona. Los casos donde se utilizó inmunoglobulina humana fueron siempre acompañados con corticoides (Figura 2). La dexametasona se utilizó en dosis de 40 mg/día por 5 días por vía oral o endovenosa, cada 2 semanas. La prednisona se utilizó a dosis 1 a 2 mg/kg/día en una sola toma y en general se mantuvo la dosis entre 3 a 4 semanas

independientemente de la respuesta. La inmunoglobulina se utilizó según criterios de gravedad a dosis a 1 gr/kg/día por 2 días. En casos donde estuvo indicado el uso de inmunoglobulinas pero no estuvieron disponibles, se utilizaron bolos de metil prednisolona 1 gr/día por 3 a 5 días. Sólo un pequeño grupo de pacientes recibió hidrocortisona a dosis de 100 mg cada 8 hs, tratamiento instaurado en urgencias previo a la valoración por el hematólogo y que posteriormente fue cambiado a prednisona.

Para el tiempo de recuperación luego de iniciado el tratamiento se registró en días una mediana de $3,89 \pm 2,16$ (1-17). La mediana por tratamientos fue de $4,86 \pm 2,98$ (2-17) para la dexametasona, $3,66 \pm 1,52$ (2-5) para la hidrocortisona, $2,81 \pm 0,98$ (1-4) para la inmunoglobulina humana, $3,57 \pm 1,25$ (2-7) para la metilprednisolona y $3,12 \pm 1,24$ (1-5) para la prednisona (Figura 3).

Para los días de internación se registra en días una mediana de $8,55 \pm 5,78$ (2-30). La tasa de supervivencia y dados de alta fue de 96,25% (77 pacientes). De los 3 pacientes fallecidos, todos fueron adultos mayores (54, 59 y 80 años), uno falleció de complicaciones hemorrágicas del cuadro (accidente cerebro vas-

Figura 1. Síntomas iniciales de consulta de pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática en el período 2016-2020 en el Hospital de Clínicas. Universidad Nacional de Asunción – Paraguay



Síntomas	Frecuencia	Porcentaje
Petequias	57	71,25%
Gingivorragia	34	42,5%
Epistaxis	19	24,68%
Otros síntomas (cefalea, malestar general)	22	27,85%
Trastornos menstruales	13	30,23%

Figura 2. Tratamiento utilizado en pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática en el período 2016-2020 en el Hospital de Clínicas. Universidad Nacional de Asunción – Paraguay



Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Dexametasona	30	37,50%
Metilprednisolona	28	35,00%
Inmunoglobulina humana	11	13,75%
Prednisona	8	10,00%
Hidrocortisona	3	3,75%
Total	80	100,00%

Figura 3. Medias de tiempo de respuesta en días según tratamiento utilizado en pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática en el período 2016-2020 en el Hospital de Clínicas. Universidad Nacional de Asunción – Paraguay



Tratamiento	Media (días)	Desviación estándar
Dexametasona	4,86	2,98
Metilprednisolona	3,57	1,25
Inmunoglobulina humana	2,81	0,98
Prednisona	3,1	1,24
Hidrocortisona	3,66	1,5

Obs: se consideró respuesta al tratamiento el aumento de plaquetas por encima de 30.000/mm³ y sin sangrado activo

cular), los restantes de complicaciones infecciosas no relacionadas a la PTI.

Discusión

La PTI es considerada una enfermedad predominante en el sexo femenino^(2,5,8) y de edad mayoritariamente joven, lo cual se evidencia en nuestra muestra. No obstante, esta predilección por el sexo femenino se va equiparando con la edad hasta llegar a una incidencia similar en ambos sexos a partir de los 60 años⁽⁵⁾.

Un tercio de nuestros pacientes no presentaron patología asociada (origen verdaderamente idiopático), en números cercanos hay pacientes con hipertensión y diabetes asociada con hipertensión reflejando a los pacientes en edad adulta mayores presentes. Un porcentaje escaso presentó enfermedad autoinmune, VIH o neoplasia concomitante, lo que podría considerarse como probable etiología de la PTI.

Coincidente con la vasta literatura utilizada como

referencia, los trastornos hemorrágicos de piel y mucosas fueron la principal causa de consulta⁽⁹⁻¹²⁾. A diferencia de Hill et al^(16,17) nuestra población exhibió una mayor proporción de alteraciones en la calidad de vida y concordante con Neunert et al⁽¹⁴⁾ los sangrados vaginales se presentaron en un bajo porcentaje.

El recuento de plaquetas al ingreso refleja estudios anteriores^(14,15) que consideran como predictores de hemorragia la trombocitopenia <20.000/mm³. La heterogeneidad en cuanto al recuento al ingreso se debe a que los pacientes con mayor recuento plaquetario (64.000 y 75.000/mm³) pudieran tratarse de hallazgos casuales, por lo que acudieron tempranamente a la consulta antes de alcanzar recuentos más bajos que pasaría al dejar a libre evolución la enfermedad. Otra posibilidad también a considerar es la diferencia entre contadores automáticos y recuentos manuales al microscopio, siendo ésta última práctica rutinaria en este centro.

La mayoría de los pacientes utilizaron dexametaso-

na como tratamiento inicial, seguido por metilprednisolona en bolos y otros corticoides, de acuerdo con los regímenes más comunes de tratamiento⁽¹⁸⁾ y las guías propias del Departamento de Hematología del Hospital. Cabe destacar que la inmunoglobulina humana no fue utilizada en todos los casos de indicación clara (sólo 14% de los casos) debido a que el centro no cuenta de forma inmediata con dicha medicación, es de alto costo en el mercado actual y a diferencia de los corticoides que son de uso corriente y fácil acceso. No obstante, en aquellos casos donde se utilizó inmunoglobulinas, la respuesta fue más rápida, pero no siempre sostenida. No se evaluaron tratamientos de segunda línea en los participantes de este estudio al no ser un objetivo del mismo.

La media de tiempo de recuperación luego de iniciado el tratamiento (aproximadamente 4 días) es equivalente con las guías actuales⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ tanto para los corticoides como para la inmunoglobulina. Ambos son considerados actualmente iguales en eficacia, con la diferencia en el tiempo de recuperación, por lo que la urgencia y el riesgo hemorrágico es lo que dicta el tratamiento. Como se ve en la figura 3 nuestro estudio corrobora lo dicho por estas guías con la respuesta positiva a los corticoides de 1 a 2 días más tardías que la inmunoglobulina humana.

La gran mayoría de los pacientes fueron dados de alta 24 a 48 horas luego de terminado el tratamiento, así como lo dictan las principales guías⁽¹⁹⁾. Aquellos

pacientes que permanecieron internados más allá de ese lapso fueron en su gran mayoría por razones no relacionadas directamente a la plaquetopenia, como ser infecciones intrahospitalarias o necesidad de estudios de extensión.

La mortalidad de nuestro estudio demostró ser menor a otros estudios mayores⁽²¹⁻²⁶⁾. De los tres decesos, todos ocurrieron en pacientes mayores acorde con la tasa de complicación esperada⁽²⁰⁾.

Este estudio refleja datos en varios puntos coincidentes con investigaciones mayores realizadas en otros países, incluyó pacientes de procedencia, edad y sexo heterogéneo por lo que, a pesar de ser descriptivo, se infiere que la fuerza estadística aparenta confiable.

En nuestro medio no se reportan estudios analíticos o descriptivos de pacientes con PTI, por lo que este trabajo sirve como inicio de estadísticas a nivel local, reforzar las prácticas ya instauradas según guías realizadas con poblaciones diferentes a nivel internacional y abre camino para trabajos mayores y con otros objetivos. Además, aporta datos importantes en cuanto al manejo y puede servir de guía para países en vías de desarrollo, donde existen carencias de recursos como en nuestro caso. No obstante, hacen falta estudios con mayor número de pacientes, analíticos y multicéntricos de cara a conclusiones de mayor peso estadístico.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999 Aug 1;94(3):909-13.
2. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010 Mar;85(3):174-80.
3. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol*. 2009 Aug;83(2):83-9.
4. Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am J Hematol*. 2012 Sep;87(9):848-52.
5. Donato H, Bacciedoni V, Rappetti MC, Elena G, Lavergne M, Rossi N y col. Comité Nacional de Hematología – Trombopemias Inmunes Primarias, Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117, supl 6;S243-54.
6. Neunert C, Terrell DR, Aronold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N y col. The American Society of Hematology 2019 guide lines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; 10; 3829-66.
7. Weycker D, Hanau A, Hatfield M, Wu H, Sharma A,

- Bensink ME, Chandler D, Grossman A, Tarantino M. Primary immune thrombocytopenia in US clinical practice: incidence and healthcare burden in first 12 months following diagnosis. *J Med Econ*. 2020 Feb;23(2):184-192.
8. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001 May 1;97(9):2549-54.
 9. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR; Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol*. 2003 Sep;122(6):966-74.
 10. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3308-15.
 11. Schoonen WM, Kucera G, Coalsen J, Li L, Rutstein M, Mowat F, Fryzek J, Kaye JA. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009 Apr;145(2):235-44.
 12. Arnold DM, Nazy I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N, Kelton JG. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv*. 2017 Nov 28;1(25):2414-2420.
 13. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12;113(11):2386-93.
 14. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002 Mar 28;346(13):995-1008.
 15. Fabris F, Scandellari R, Ruzzon E, Randi ML, Luzzatto G, Girolami A. Platelet-associated autoantibodies as detected by a solid-phase modified antigen capture ELISA test (MACE) are a useful prognostic factor in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2004 Jun 15;103(12):4562-4.
 16. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015 Mar;13(3):457-64.
 17. Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, Payrastra B, Beyne-Rauzy O, Michel M, Godeau B, Adoue D, Moulis G; CARMEN investigators group. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost*. 2018 Sep;16(9):1830-1842.
 18. Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PH, George JN, Terrell DR. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2011 May;86(5):420-9.
 19. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2008 Feb;83(2):150-4.
 20. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF, Kühne T, Kuter DJ, Lim W, McCrae KR, Pruitt B, Shimanek H, Vesely SK. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3829-3866.
 21. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817.
 22. Baumann MA, Menitove JE, Aster RH, Anderson T. Urgent treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with single-dose gammaglobulin infusion followed by platelet transfusion. *Ann Intern Med*. 1986 Jun;104(6):808-9.
 23. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Basompierre F, Chèze S, Legouffe E, Hulin C, Grange MJ, Fain O, Bierling P; French ATIP Study Group. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002 Jan 5;359(9300):23-9.
 24. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR; Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune

- thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol.* 2003 Sep;122(6):966-74.
25. Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? *Semin Thromb Hemost.* 2015 Jun;41(4):395-404.
26. Bourgeois E, Caulier MT, Delarozee C, Brouillard M, Bauters F, Fenaux P. Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis. *Br J Haematol.* 2003 Mar;120(6):1079-88.
27. Vianelli N, Valdrè L, Fiacchini M, de Vivo A, Gugliotta L, Catani L, Lemoli RM, Poli M, Tura S. Long-term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients. *Haematologica.* 2001 May;86(5):504-9.
28. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamaï-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med.* 2000 Jun 12;160(11):1630-8.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.