



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO, ISSSTE

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**TRATAMIENTO PARA PURPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE EN
MAYORES DE 15 AÑOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL CMN "20
DE NOVIEMBRE" I.S.S.S.T.E.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
HEMATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. LILIANA MEDINA GUZMÁN

ASESOR DE TESIS

DR. MANUEL ANTONIO LÓPEZ HERNÁNDEZ

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2012

No. DE REGISTRO: 431.2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. AURA ERAZO VALLE SOLÍS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. MANUEL ANTONIO LÓPEZ HERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL POSGRADO EN HEMATOLOGÍA

DR. MANUEL ANTONIO LÓPEZ HERNÁNDEZ
ASESOR DE TESIS

DRA. LILIANA MEDINA GUZMÁN
AUTORA DE TESIS

Con todo mi amor

A mis padres por su gran ejemplo y apoyo incondicional, mil gracias por cada abrazo, cada beso y cada regaño.

A mi hermano y primos por sus sonrisas, inspiración y motivación y llenar mi vida de diversión y sonrisas.

A Luis Julián por ser la nueva luz de mi vida.

A mis compañeros por su alegría, locura y compañía en estos 3 años

ÍNDICE

Resumen	5
Abstract	6
Introducción	7
Material y métodos	13
Resultados	16
Discusión	21
Conclusiones	24
Bibliografía	25

RESUMEN

Introducción: La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es un padecimiento caracterizado por la destrucción periférica de la cifra plaquetaria por autoanticuerpos. El diagnóstico se realiza al detectar una cifra plaquetaria menor a 100×10^9 sin otras citopenias y en ausencia de factor desencadenante para su destrucción. Su tratamiento es variable, empleando como tratamientos corticoides, inmunoglobulina, inmunosupresores, esplenectomía y Rituximab por lo que no se ha determinado la respuesta global de todos los tratamientos.

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia de los diferentes tratamientos empleados en el Servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre"

Material y Métodos: Se estudiaron a todos los pacientes ingresados con el diagnóstico de PTI de enero 2001 a diciembre del 2011 investigando las variables: edad, sexo, cuenta plaquetaria inicial, sitio de hemorragia, comorbilidades, tratamiento previo, tratamiento de primera línea recibido, tiempo de respuesta a tratamiento medido en semanas, días de estancia hospitalaria, efectos adversos a tratamiento, cuenta plaquetaria al final del tratamiento, presencia o ausencia de recaída, tiempo para la primera y segunda recaída medido en meses, causa de la primera y segunda recaída, cuenta plaquetaria inicial y final en primera y segunda recaída, tratamiento de la primera y segunda recaída, efectos adversos de los tratamientos, recaídas posteriores, último tratamiento recibido, estado final de la enfermedad y defunciones y sus causas.

Resultados: Se recolectaron datos de 116 pacientes, 74% de sexo femenino y 26% masculino, edad media de 46 años, el 57% sin tratamiento previo, cuenta plaquetaria media inicial de 28×10^9 . El tratamiento inicial fue a base de corticoides en 93% e inmunoglobulina en 7% con tiempo para respuesta de 2 semanas con cuenta plaquetaria media a final de 162×10^9 logrando remisión en 96 pacientes, falla en 17 pacientes y defunción en 3 pacientes de las cuales 2 fueron por Hemorragia a SNC y 1 por insuficiencia cardiaca. Presentaron primera recaída 55 pacientes en una media de tiempo de 5 meses y segunda recaída 21 pacientes con una media de tiempo de 4 meses. El estado final de la enfermedad es en remisión 97 pacientes, falla 13 pacientes, defunción temprana 3, defunción tardía 1 y eliminados 2. Como factores para desarrollar falla a pacientes que habían recibido tratamiento previamente ($p=0.05$), sangrado a cualquier nivel ($p=0.001$), pacientes con falla al primer tratamiento ($p=0.001$) y pacientes que no recibiendo corticoides como último tratamiento ($p=0.001$). Los pacientes que lograron remisión posterior a 1 recaída tienen un mejor pronóstico comparado con aquellos que presentaron 2 o más recaídas ($p=0.03$)

Conclusiones: Los tratamiento en pacientes por PTI son diversos y presentan una gran variabilidad de respuestas sin embargo el tratamiento con corticoides continua siendo el que presenta menos índice de fallas, los efectos adversos a los diversos tratamiento son tratables y con una baja incidencia, la mortalidad de la enfermedad es baja sin embargo ésta depende de la severidad del sangrado con la que debute el pacientes y sus comorbilidades asociadas.

ABSTRACT

Introduction: The immune thrombocytopenic purpura (ITP) is a condition characterized by destruction of peripheral platelet counts by autoantibodies. Diagnosis is made to detect platelet counts less than 100×10^9 without other cytopenias and in the absence of trigger factor for destruction. Treatment is variable, using corticosteroids, immunoglobulin, immunosuppressants, splenectomy and rituximab therefore it's not determined the overall response of all treatments.

Objective: To evaluate the safety and efficacy of different treatments used in the hematology department of the CMN "20 de Noviembre"

Material and Methods: All patients with diagnosis of ITP between January 2001 and December 2011, we investigate the variables: age, sex, initial platelet count, bleeding site, comorbidities, prior treatment, first-line treatment, response to treatment measured in weeks, hospital stay, adverse reactions to treatment, platelet count at the end of treatment, relapse, time to first and second relapse measured in months, cause of first and second relapse, initial and final platelet count in first and second relapse, treatment of the first and second relapse, adverse effects of treatments, subsequent relapses, the last treatment received, final state of illness and deaths and their causes.

Results: Data were collected from 116 patients, 74% female and 26% male, mean age 46 years, 57% without treatment, mean baseline platelet count 28×10^9 . Initial treatment was based on 93% corticosteroids and immunoglobulin in 7%, response time of 2 weeks with average platelet count 162×10^9 at the end. Remission was archived in 96 patients, failure in 17 patients and death in 3 patients, 2 of there was for CNS hemorrhage and 1 for heart failure. 55 patients had first relapse in a mean time of 5 months and second relapse 21 patients with a mean time of 4 months. The final stage of the disease is, in remission 97 patients, 13 patients failure, early death 3, 1 late death and eliminated 2. The factors to develop failure was patients who had received previous treatment ($p = 0.05$), bleeding at any level ($p = 0.001$), patients with the first treatment failure ($p = 0.001$) and patients who are not received corticosteroids as last treatment ($p = 0.001$). Patients who achieved remission after a first relapse have a better prognosis compared with those who had 2 or more relapses ($p = 0.03$)

Conclusions: The treatment of ITP patients are diverse and have a great variability of responses however corticosteroid therapy remains the one with less failure rate, adverse effects to the various treatment are treatable and with a low incidence, mortality of the disease is low but it depends on the severity of bleeding with which debuts the patients and their comorbidities.

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI), es una enfermedad caracterizada por trombocitopenia, menor de $100 \times 10^9/L$, acompañada o no de diátesis hemorrágica, debido a la acción de anticuerpos anti plaquetarios que inducen la destrucción, fundamentalmente periférica de plaquetas. No existen otras citopenias. No es parte de otra patología que se acompañe de disminución de las plaquetas¹.

El mecanismo patogénico de la PTI en el adulto es netamente autoinmune. A diferencia de las formas infantiles, los pacientes frecuentemente requieren de manejo terapéutico prolongado y el proceso tiende a la cronicidad. En éste caso se le ha denominado PTI crónica. También se utiliza la expresión de PTI aguda para referirse a las formas recientemente diagnosticadas y, en general, acompañadas de hemorragia².

En cuanto al tiempo de evolución se clasifica en PTI de recién diagnóstico (hasta 3 meses después de realizado), persistente (3-12 meses) o crónica (mayor de 12 meses). Si se atiende a su respuesta al tratamiento se puede nombrar PTI refractaria a su persistencia de PTI posterior a esplenectomía; los no esplenectomizados se clasifican en respondedores o no respondedores si no se alcanza cifra mayor a $30 \times 10^9/L$ con tratamiento esteroideo^{2,3}.

La historia natural de la PTI sin tratamiento muestra una gran diferencia entre los adultos y los niños. La PTI de los adultos presenta inicio insidioso y sigue una tendencia a la cronicidad, mientras que en los niños suele ser precedido de una infección viral y el 60% de los pacientes normaliza su número de plaquetas espontáneamente en el curso de seis meses².

Las remisiones espontáneas son raras en los adultos. Cuando se inicia tratamiento con corticoides, es común que, si hay recuperación plaquetaria, la trombocitopenia regrese posterior a suspender la terapéutica^{2,3}.

La PTI en los adultos es más frecuente en mujeres (30-60 años). Los signos y síntomas varían ampliamente. Muchos de los pacientes manifiestan poca ó ninguna hemorragia, con escasa púrpura; otros experimentan sangrado por mucosas, abundante púrpura y, lo más grave, hemorragia en el sistema nervioso central. La magnitud de la trombocitopenia (menos de $20 \times 10^9/L$), se relaciona, casi siempre, con el riesgo o intensidad del sangrado^{2,4}.

Los adultos que presentan trombocitopenia leve y asintomáticos, con recuentos de plaquetas entre $30 \times 10^9/L$ y $50 \times 10^9/L$, parecen tener un curso benigno aún sin tratamiento, si bien en estudios

seriados se ha demostrado que hasta el 20% de estos pacientes, con el tiempo, pueden desarrollar trombocitopenia grave y requieren tratamiento hasta después de 3-7 años de seguimiento².

Los resultados de seguimiento a largo plazo en diversas series sugieren que la PTI es una enfermedad más benigna de lo que se piensa, y el manejo requiere un enfoque conservador, reservando las modalidades agresivas para quienes cursan con trombocitopenia severa y sintomática^{2,4}.

La mortalidad atribuida a la trombocitopenia es baja (1% - 4%), generalmente causada por una hemorragia severa, y, más importante, por infecciones asociadas con inmunosupresores administrados con intención terapéutica. La esplenectomía se asocia a complicaciones postoperatorias y puede dar lugar a una importante morbilidad y costos derivados de la hospitalización prolongada o readmisión^{2,5}.

Existen varios recursos para el tratamiento de la PTI. Se agrupan:

CORTICOIDES. Considerado el tratamiento inicial o de primera línea, consiste en un curso corto con corticoides proporcionando, como grupo, respuesta inicial del 70-80% de los pacientes. El utilizado con mayor frecuencia es la Prednisona a dosis de 0.5-2 mg/kg/día hasta encontrar una cifra plaquetaria mayor a $30 \times 10^9/L$ el cual puede ser observado desde los 3-7 días de iniciar el tratamiento hasta semanas; una vez alcanza la meta se debe disminuir paulatinamente la dosis para evitar los efectos adversos asociados a este tratamiento; en estudios de seguimiento se han observado respuesta a esteroides hasta 4 semanas después de iniciado el tratamiento⁶, por lo que se deberá esperar dicho tiempo antes de continuar con otra línea de manejo y siempre valorando el riesgo de sangrado del paciente.

Otro corticoide empleado es la Dexametasona a dosis de 40mg/día por 4 días con el cual se ha observado una respuesta sostenida en el 50% de pacientes con PTI de recién diagnóstico y al ser administrada en ciclos de cada 14 días por 4 ciclos, logra una respuesta inicial de 86% y a 8 meses del 74%⁷.

La metilprednisolona se ha utilizado a diversas dosis y ciclos, en general se utiliza a 30mg/kg día por 7 días con una respuesta de 80-95% pero con respuesta corta que obliga el uso de corticoides orales^{2,3}

INMUNOGLOBULINAS. Se ha documentado respuesta a éste grupo de fármacos arriba del 80% de los pacientes. La Inmunoglobulina G se ha investigado ampliamente en los últimos 20 años. Se obtienen respuestas iniciales rápidas, por lo que es recomendada en pacientes con alto riesgo de

sangrado o con sangrado activo, sin embargo la duración de la respuesta es breve, típicamente de 2-3 días⁸. A dosis de 0.5/kg/día por 5 días se han observado, por algunos autores, mayores efectos adversos que limitan su administración como reacciones tipo anafiláctico cefalea, y náusea durante la infusión así como toxicidad renal comparado con dosis de 1mg/kg de 1-2 infusiones por 2 días^{2,3} sin embargo no existen estudios comparativos randomizados para demostrar la menor probabilidad de efectos adversos. Una alternativa es la Inmunoglobulina anti-D, más efectiva que la Inmunoglobulina G al proporcionar una respuesta más prolongada de 3-4 semanas hasta 6 meses. La dosis recomendada es de 50-75mg/kg/día en infusión de 10-15 minutos de 1-2 días^{2,3}.

Con estos tratamientos considerados de primera línea se espera un aumento progresivo de plaquetas de $100 \times 10^9/L$ así como disminuir el riesgo de sangrado con la menor cantidad de efectos adversos.

ESPLENECTOMIA. Se considera un tratamiento de segunda línea. Tiene la finalidad de eliminar el territorio principal de destrucción de plaquetas así como el sitio de producción de anticuerpos. Se han realizado comparaciones entre el uso de esplenectomía laparoscópica contra esplenectomía abierta sin encontrar ventaja por algún tipo de procedimiento⁹. Un 60-70% de los pacientes responden a la esplenectomía, la mayoría de las recaídas se observa en los primeros 2 años^{9,10}.

INMUNOSUPRESORES. También son de segunda línea. Ya que su efecto farmacológico es la inmunosupresión, todos se asocian con susceptibilidad, en grado variable, a infecciones. Se han utilizado una gran variedad con diversos porcentajes de respuesta (40 - 95%), en numerosos estudios^{2,11}, aunque en algunos de ellos con efectos adversos como toxicidad renal, hepática y hematológica las más importantes.

La Azatioprina a dosis de 2mg/kg/día y administrada durante al menos 4 meses logra respuestas de 20-40%. Su efecto adverso a corto plazo es la mielosupresión pero su principal inconveniente, a largo plazo, es la aparición de linfomas, SMD y leucemia^{2,12}.

La Ciclosporina A en dosis de 2.5-3mg/kg/día se asocia con respuestas de 80%, en pacientes no respondedores a tratamiento de primera línea, con remisión sostenida de hasta 29 meses. Sus efectos adversos son fatiga, insuficiencia renal, hipertensión y neuropatía^{2,13}.

La Ciclofosfamida, administrada por vía oral, a 1-2mg/kg/día por 16 semanas, o vía endovenosa a $0.3-1 \text{gr}/\text{m}^2 \text{SC}$, en 1-3 dosis cada 2-4 semanas, ha mostrado respuestas variables, desde 24% hasta 85% con toxicidades leves a moderadas como cistitis hemorrágica, esterilidad, alopecia y segundas neoplasias^{2,3}.

El Micofenolato se administra a dosis de 250mg con aumento hasta 1000mg/día 2 veces por semana por más de 3 semanas produce un aumento de plaquetas del 39% en pacientes refractarios^{2,14}. También es mielotóxico por lo que su principal efecto adverso son infecciones secundarias a inmunosupresión.

El Danazol es un andrógeno que interfiere en la síntesis de esteroides gonadales, por inhibición del enzima que escinde la cadena lateral del colesterol y otros enzimas que participan en la biosíntesis de esteroides. Es un tratamiento alternativo a los inmunosupresores que se utiliza a dosis de 200mg de 1- 4 veces al día (10-15mg/kg/día) se han observado respuesta de 60-67% en pacientes de edad avanzada y esplenectomizados. Sus efectos adversos son toxicidad hepática, virilización, ganancia de peso y amenorrea².

RITUXIMAB. Es un anticuerpo monoclonal quimérico humanizado dirigido contra las células B CD20 positivas. Inicialmente desarrollado para el tratamiento del linfoma, se ha utilizado en otras neoplasias linfoides y en padecimientos mediados por anticuerpos: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune o PTI. En los últimos años ha sido frecuentemente administrado en pacientes refractarios². Varias publicaciones han reportado el uso de Rituximab en pacientes con PTI crónica ya que en consensos anteriores se documentaron respuestas globales de alrededor del 60% con remisiones completas del 40%. La mayoría de los pacientes con un respuesta completa duradera a más de 1 año responde al repetir el tratamiento en caso de recaída^{2,15,16}. Después de 2 años de observación, en un estudio prospectivo, abierto, fase II, el 33% de los pacientes tenían un recuento de plaquetas de al menos $50 \times 10^9 / L$ y 40% alcanzaba $30 \times 10^9 / L$, sin ningún tipo de tratamiento adicional¹⁵, con dosis de 375 mg/m² de Rituximab. Con dosis menores (100 mg/m² semanal por 4 semanas), pueden esperarse respuestas completas en 43% de los pacientes comparados con 75% a la dosis convencional; la frecuencia de recaídas es de 33% a 11 meses de seguimiento, en ambos grupos. Los efectos colaterales son similares por lo que aun no se tiene una dosis de Rituximab estandarizada en las últimas guías para tratamiento de PTI¹⁷.

En la población mexicana también se han realizado estudios para valorar la efectividad del Rituximab¹⁸, en pacientes con PTI de novo, se realizó un estudio prospectivo, unicéntrico, no aleatorizado en 18 pacientes con dosis de 375mg/m²SC/semana, 4 dosis, se encontró remisión completa en 5 pacientes correspondiente al 28% (plaquetas $>100 \times 10^9/L$), remisión parcial en 28% (plaquetas $>50 \times 10^9/L$) y respuesta mínima en 4 pacientes, es decir el 22% (plaquetas hasta $30 \times 10^9/L$) de los pacientes; solo 2 pacientes correspondientes al 11% presentó falla al tratamiento. La respuesta al tratamiento se observó a las 14 semanas y se mantuvo por más de 6 meses en 67% de los casos. El seguimiento fue de 26 meses, y no fue necesario usar otros inmunosupresores. Aunque se concluye que el Rituximab es efectivo en el tratamiento de la PTI

crónica, no se especifica la incidencia de recaídas ni el número de pacientes con respuesta a largo tiempo¹⁸.

Recientemente se ha informado de una combinación de Rituximab con altas dosis de dexametasona como tratamiento inicial, con respuestas de 63% combinado y 36% con dexametasona única ($p=0.004$) y con efectos adversos similares en ambos grupos, este ha sido el único estudio de tratamiento con Rituximab combinado con otro medicamento para tratamiento de PTI hasta el momento¹⁹.

Los eventos adversos asociados con Rituximab son generalmente leves a moderados, con una baja incidencia de infecciones. Se han reportado más de 50 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociados al tratamiento con rituximab en pacientes con linfoma y, más recientemente, un número limitado de pacientes con LES^{15,16}.

Los pacientes que presentan falla a tratamientos de primera y segunda línea han sido objeto de manejos combinados. Uno de ellos es ciclofosfamida (100-200 mg/día, días 1 a 5) más prednisona (0.5-1mg/kg/día, los días 1 a 7), y vincristina (1-2mg el día 1), seguido de azatioprina (100 mg los días 1 a 5), ó etoposido (50 mg diarios, los días 1 a 7). Se informan respuestas completas en 42% de los pacientes^{3,11}.

Otros medicamentos conocidos como agonistas de receptores de trombopoyetina o TPO (principal hormona que genera el principal estímulo a la megacariopoyesis) como el romiplostrim y eltrobopag cuya función es estimular la producción de trombopoyetina al estimular su receptor y así incrementar la cuenta plaquetaria. El Romiplostrim se administra a dosis de 1-10mg/kg SC semanal y el Eltrobopag es administrado VO a dosis de 25, 50 y 75mg diarios. Se ha observado una respuesta global del 79% y 88% respectivamente^{20,21}, presentando como principal efecto adverso fibrosis medular en ambos y toxicidad hepática en el caso de Eltrobopag²². Sin embargo su respuesta desaparece al suspender el tratamiento^{20,21}. Su indicación hasta el momento es en pacientes con PTI crónica que no han repondido a inmunosupresores. Dichos medicamentos aun no están disponibles en nuestra institución.

Para el manejo terapéutico de los pacientes con PTI *de novo*, en el Servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre", se tiene la siguiente estrategia:

1. Con hemorragias poco intensas y sin afectación al sistema nervioso central (SNC) se inicia manejo con Prednisona a dosis de 2mg/kg cada 24 hrs por 10 días, de presentar incremento en cuenta plaquetaria en 2 determinaciones continuas en 1 semana se

disminuye la dosis de corticoide a la mitad por 10 días mas y en los 10 días siguientes se reduce progresivamente hasta suspenderla.

2. Con hemorragias intensas o afectación a SNC se inicia tratamiento con hidrocortisona a 10mg/kg por vía intravenosa en infusión continua de 24 hrs, en cuanto se consiga controlar la hemorragia y cuente con vía oral disponible se cambia tratamiento con prednisona a 2mg(Kg/día durante 10 días y reduciendo progresivamente como pacientes de grupo 1. De no controlarse la hemorragia con este manejo, se emplea Inmunoglobulina a 500mg/kg/día por vía endovenosa los días 1 a 5.

En los pacientes en quienes no se logra remisión se repite una vez el mismo programa de tratamiento; de persistir la falta de respuesta se consideran programas de segunda línea:

- a) Esplenectomía, indicada en pacientes con falla terapéutica a primera línea o en aquellos que presentan una segunda recaída de la enfermedad (por técnica abierta o laparoscópica). De continuar con tratamiento con corticoides se inicia manejo con hidrocortisona a 10mg/kg/día en infusión previo al evento quirúrgico y posteriormente a cirugía se cambia a prednisona a 2mg/kg/día por 8 días y posteriormente su reducción progresiva.

Si después de realizar esplenectomía se encuentra recaída de la enfermedad se investiga existencia de bazo accesorio así como presencia de infecciones y collagenopatías. De no existir, se pasa a b).

- b) Rituximab y uso de inmunosupresores se emplea a decisión del equipo médico tratante de acuerdo a las dosis mencionadas previamente en el apartado de antecedentes.

El propósito de este estudio es evaluar los resultados de éste manejo en cuanto a su seguridad y eficacia. Servirá de soporte para la introduccion de modificaciones necesarias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, retrolectivo de evaluación abierta. El objetivo principal fue evaluar la seguridad y eficacia a los diversos tipos de tratamiento de los pacientes con PTI ingresados en el Servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre".

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 15 años, ingresados al servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre" con diagnóstico de PTI de enero 2001 a diciembre 2011 con ó sin algún tipo de tratamiento para dicha enfermedad y con exclusión de cualquier otra causa de trombocitopenia. Se eliminaron a aquellos pacientes que no cumplieron con el seguimiento de la enfermedad y tratamiento en nuestro Servicio.

Para propósitos de ésta investigación se revisaron los expedientes clínicos del Archivo Clínico del hospital, hojas de seguimiento y base de datos del Servicio de Hematología recolectando las siguientes variables: edad, sexo, vía de ingreso, cuenta plaquetaria inicial, sitio de hemorragia, comorbilidades, tratamiento previo, tratamiento de primera línea, semanas para respuesta al tratamiento, días de estancia hospitalaria, efectos adversos, cuenta plaquetaria al final del tratamiento, presencia o no de recaída, tiempo para la primera y segunda recaída medido en meses, factores asociado a las recaídas, cuenta plaquetaria en primera y segunda recaída, tratamiento de la primera y segunda recaída, efectos adversos del tratamiento, tiempo para respuesta en semanas, plaquetas al final de tratamiento de primera y segunda recaída, número de recaídas posteriores, último tratamiento recibido, estado final de la enfermedad, tiempo de seguimiento de cada paciente y defunciones sucedidas con sus causas.

Los tratamientos empleados fueron administrados de la siguiente forma:

Corticoides:

- Prednisona: Dosis de 2mg/kg/día desde su ingreso hasta 10 días y su reducción a la mitad de la dosis en los siguientes 10 días y reducción progresiva hasta suspender en 10 días más.
- Hidrocortisona: Dosis de 10mg/kg/día en infusión continua hasta obtener control de la hemorragia y tolerancia a la vía oral, posteriormente se realizó cambio a prednisona como se indica anteriormente.

Inmunoglobulina: Dosis de 500mg/kg/día de los días 1 a 5

Esplenectomía: Realizada a cargo del Servicio de Oncología Quirúrgica en pacientes con falla a tratamiento con corticoides y/o inmunoglobulina. Previo al evento quirúrgico se indicó vacunación contra gérmenes encapsulados, se inició tratamiento con corticoides en caso de no contar con

cuenta plaquetaria necesaria para el procedimiento y se transfundieron unidades de aféresis o concentrados plaquetarios.

Inmunosupresores:

- Azatioprina: Dosis de 2mg/kg/día por vía oral, con seguimiento con biometría hemática hasta lograr remisión
- Ciclosporina A: Dosis de 2.5-3mg/kg/día por vía oral, con previa toma de depuración de creatinina y pruebas de función hepática y seguimiento para valorar toxicidad hepática, renal o neurológica hasta lograr remisión.
- Ciclofosfamida: Dosis por vía endovenosa de 0.3-1gr/m²SC, en 1-3 dosis cada 2-4 semanas hasta lograr remisión
- Micofenolato: Dosis 250mg a 1000mg/día 2 veces por semana por más de 3 semanas hasta lograr remisión.
- Danazol: Dosis de 200mg de 1- 4 veces al día (10-15mg/kg/día) hasta lograr remisión.
- Rituximab: Dosis de 375mg/m² semanal por al menos 4 semanas y hasta 6 semanas, con seguimiento para valorar respuesta.

Definición de términos:

Púrpura trombocitopénica (PTI): entidad caracterizada por la destrucción periférica de plaquetas por anticuerpos anti-plaqueta, sin otra causa que lo explique. Para estos fines se considera trombocitopenia a una cifra menos de $100 \times 10^9/L$.

Púrpura trombocitopénica habitual: PTI en pacientes que responden al tratamiento de primera línea y que no presentan recaída luego de suspendido el tratamiento.

Púrpura trombocitopénica remitente: PTI en pacientes no respondedores que presentan recaídas al término de tratamientos de primera y segunda línea.

Púrpura trombocitopénica crónica: PTI con más de 12 meses de diagnóstico, que no ha presentado respuesta a medicamentos de primera línea y que le confiere uso de tratamientos de segunda línea por tiempo prolongado.

Criterios de respuesta:

- Respuesta completa: cuenta plaquetaria $>100 \times 10^9/L$ medida en 2 ocasiones con más 7 días de separación entre cada medición.

- Respuesta parcial: cuenta plaquetaria $>30 \times 10^9/L$ o mas de 2 veces la cuenta inicial, medida en 2 ocasiones con más de 7 días de separación
- Sin respuesta: cuenta plaquetaria $<30 \times 10^9/L$ o menos de 2 veces la cuenta inicial o la presencia de sangrado. La medición del número de plaquetas debe hacerse en 2 ocasiones y con más de 1 día de separación.

Púrpura trombocitopénica refractaria: PTI en pacientes esplenectomizados y sin respuesta a pesar de dicho tratamiento que a diferencia de la PTI crónica es independientemente del tiempo de diagnóstico y pudiera responder a tratamientos de segunda línea.

Recaída: Pacientes con PTI que una vez lograda una respuesta completa o parcial posterior al tratamiento, disminuya la cuenta plaquetaria a $<100 \times 10^9/L$ determinada en 2 ocasiones.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se recolectó la información creando una base de datos en SPSS 19.0. Con propósitos descriptivos, las variables nominales se expresan en porciento y las numéricas en medias con límites reales mayor y menor. Las comparaciones se realizaron con Chi^2 ó ANOVA.

RESULTADOS

Se evaluaron a 116 pacientes ingresados en el periodo de enero 2001 a diciembre del 2011. Su vía de ingreso a nuestro Servicio fue: por Urgencias 56 pacientes (48%), Consulta Externa en 54 pacientes (46%) y 6 pacientes (6%) fueron transferidos de otros Servicios. La mayoría fueron del sexo femenino, con edad media 46 años. Mas de la mitad no había recibido tratamiento; en quienes ya habían sido tratados, el manejo básico fueron los corticoides. En el Cuadro 1 se detallan las características generales.

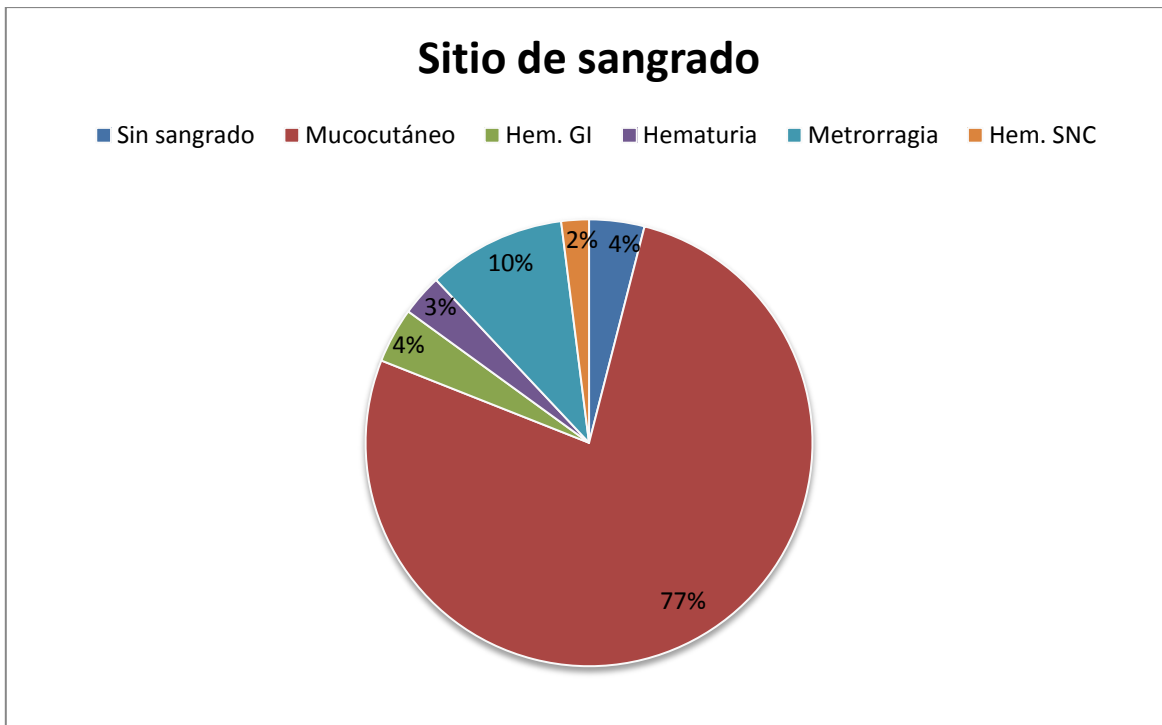
Cuadro 1: Características generales de la población

VARIABLE	RESULTADO (N=)	%
Sexo (M/F)	31/85	26/74
Edad media (límites)	46 (15-90)	-
Sin tratamiento previo	67	57
Con tratamiento previo	49	42
Corticoides	30	61
Inmunosupresores	8	16
Inmunoglobulina	2	4
Esplenectomía	9	18
Plaquetas media (límites)	28x10 ⁹ /L (2x10 ⁹ /L - 90x10 ⁹ /L)	-

Las comorbilidades presentadas fueron: Hipertensión arterial en 12 pacientes (10%), Diabetes Mellitus 11 pacientes (9%), Embarazo 10 pacientes (8%), Infección en 4 pacientes (4%), Helicobacter pylori en 4 pacientes (4%), Antecedente de neoplasia 3 pacientes (3%), Miomatosis 2(3%). En 70 (60%) de los enfermos, no se hallaron comorbilidades.

El cuadro clínico inicial observado fue sagrado mucocutáneo, metrorragia, hemorragia gastrointestinal, hematuria y hemorragia de SNC (Figura 1):

Figura 1: Sitios de sangrado al ingreso



En la evaluación del primer tratamiento se encontraron los siguientes datos:

La estancia hospitalaria fue de 2 a 35 días con una media de 10 días. El tratamiento inicial fue con corticoides en 108 pacientes (93%) e inmunoglobulina en 8 paciente (7%) con un tiempo para alcanzar respuesta de 2 semanas como media. Las plaquetas, al final del tratamiento de $100 \times 10^9/L$ a $589 \times 10^9/L$ con una media de $162 \times 10^9/L$ en los pacientes que respondieron. En los pacientes no respondedores se encontró un rango de $5 \times 10^9/L$ a $92 \times 10^9/L$ plaquetas. Se observó falla al tratamiento en 17 pacientes, normalización de la cifra plaquetaria en 96 pacientes y defunción en 3 pacientes. Las complicaciones asociadas al tratamiento fueron: hipertensión arterial en 7 pacientes, hiperglucemia en 9 e insuficiencia cardiaca en 13.

De los 96 enfermos que normalizaron su cuenta plaquetaria, permanecieron en remisión 58 y recayeron 55.

La primera recaída tuvo las siguientes características: se presentó en un lapso de 1 a 36 meses (media de 5 meses), de obtenida la remisión. Los factores asociados fueron la dependencia a

corticoides en 8 pacientes, infección en 6, embarazo en 1 y existencia de bazo accesorio en 1 paciente. No se encontró causa alguna en 26 pacientes. Las plaquetas fueron de $2 \times 10^9/L$ a $92 \times 10^9/L$ (media $34 \times 10^9/L$). El tratamiento para la primera recaída fue a base de corticoides en 11 pacientes, esplenectomía en 25 pacientes, azatioprina en 7 pacientes, rituximab en 5 pacientes, danazol en 3 pacientes, ciclofosfamida en 2 pacientes y micofenolato en 1 paciente. Las complicaciones fueron procesos infecciosos en 3 pacientes, hipertensión arterial en 2, hemorragia en 2, pancreatitis en 1, transaminasemia en 1 y citopenias en 1. No se detectaron complicaciones en 41 pacientes. Normalizaron su cuenta de plaquetas 43 pacientes y falla al tratamiento 11 pacientes, la cuenta plaquetaria fue de 20 a $720 \times 10^9/L$ con una media de $198 \times 10^9/L$, en los pacientes que recibieron esplenectomía se observó una cuenta plaquetaria menor de 20 a $365 \times 10^9/L$ con una media de $127 \times 10^9/L$. Sin embargo de los 43 pacientes que recuperaron plaquetas, 10 volvieron a recaer por lo que el resultado de ésta primera recaída fue remisión permanente en 32 pacientes y falla o recaída posterior en 21 enfermos. La respuesta se presentó en tres semanas (límites de 1 a 52).

Veintiún pacientes presentaron una segunda recaída. Se encontraron las siguientes particularidades: sucedió en 17 meses, como media (1 a 60). Los factores asociados fueron infecciones en 4 pacientes, dependencia a corticoides en 2 y bazo accesorio en 1 paciente. Las plaquetas fueron de 3 a $90 \times 10^9/L$ con una media de $40 \times 10^9/L$. Se trataron con esplenectomía 8 pacientes, corticoides en 3, danazol 3, rituximab en 2, ciclofosfamida en 2, ciclosporina en 1, azatioprina en 1 y micofenolato en 1. Presentaron como complicaciones proceso infeccioso en 2 pacientes, transaminasemia en 1 paciente, hipertensión en 1 paciente y no se observaron complicaciones en 17 pacientes. Normalizaron su cuenta de plaquetas 17 pacientes y falla en 4. La cuenta plaquetaria al final fue de 10 a $416 \times 10^9/L$ con una media de 257×10^9 en 1 a 12 semanas con una media de 4 semanas. De los 17 pacientes que presentaron recuperaron su cuenta plaquetaria, 10 presentaron recaída por lo que el resultado del tratamiento en la segunda recaída fue remisión en 7 pacientes y falla en 13 pacientes.

La respuesta al tratamiento inicial, primera y segunda recaída se puede observar en el siguiente cuadro:

Cuadro 2: Respuesta inicial a tratamiento inicial, primera y segunda recaída. Los éxitos con el tratamiento inicial y de la primera recaída superan a los de la segunda recaída ($p=0.03$).

	Inicial	Recaída 1	Recaída 2
Éxito	58	32	7
Falla	55	22	14
Defunción*	3	0	0
Eliminados	0	1	1

*La defunción tardía sucedió luego una cuarta recaída

Durante el seguimiento se eliminaron 2 pacientes, uno posterior a la primera recaída y otro en la segunda recaída. Sucedió una defunción, después de una cuarta recaída, catalogada como defunción tardía.

El estado actual de la enfermedad de los 116 pacientes evaluados es: 97 (85%) se encuentran en remisión de la enfermedad, 13 se encuentran en falla (11%), 3 presentaron defunción temprana y 1 defunción tardía, 2 pacientes fueron eliminados al interrumpir el seguimiento en nuestro Servicio.

Las causas de defunción temprana fueron 2 por Hemorragia a sistema nervioso central y 1 por insuficiencia cardíaca congestiva. La causa de defunción tardía fue infección de vías respiratorias inferiores.

Se estudiaron los factores iniciales que pudieran influir en el destino final de la enfermedad. No se encontró influencia en edad, sexo, plaquetas iniciales, o tiempo de respuesta inicial ($p > 0.20$).

Tuvieron influencia pronóstica desfavorable quienes recibieron tratamiento antes de ingresar al Servicio ($p = 0.05$). La frecuencia de sangrado y su magnitud fue mayor en quienes cursaron con posteriores recaídas ó trombocitopenia permanente (Cuadro 3).

Cuadro 3: Influencia de sitio de sangrado en estado final de la enfermedad ($p = 0.001$)

	REMISION (%)	FALLA (%)
Total	N=97	N=13
MUCOCUTANEO	80 (81)	6 (46)
HEM. GASTROINTESTINAL	2 (2)	1 (8)
HEMATURIA	2 (2)	1 (8)
METRORRAGIA	8 (9)	4 (30)
HEM. SNC	1 (1)	1 (8)
SIN SANGRADO	4 (5)	0

El tratamiento inicial fue a base de corticoides en 108 pacientes, de los cuales 92 presentaron remisión, 14 presentaron falla y 2 presentaron defunción; otro tratamiento empleado fue con inmunoglobulina en 8 pacientes, presentando remisión en 4 de ellos. 3 en falla y defunción en 1 pacientes; por lo que la remisión se logró en 85% de los pacientes con corticoides y 50% con inmunoglobulina $p=0.02$; sin embargo esto puede ser influenciado en la severidad del sangrado que presentaron los pacientes al ingreso en los pacientes que recibieron inmunoglobulina.

La respuesta inicial al primer tratamiento se encontró en 90% en los pacientes que se encuentran en remisión y de 65% en los pacientes que se encuentran en falla con $p=0.001$, con tiempo para lograr respuesta inicial de 2.2 semanas para los pacientes en remisión y los pacientes en falla, sin presentar diferencia significativa ($p=0.86$)

De los 97 pacientes que se encuentran en remisión, 64 (88%) recibieron corticoides como último tratamiento, el resto se muestra en el siguiente cuadro:

Cuadro 4: Relación entre último tratamiento y estado actual de la enfermedad ($p=0.001$)

	REMISIÓN (%) N= 97	FALLA (%) N= 13
Corticoides	64 (97)	2 (3)
Inmunoglobulina	3 (75)	1 (25)
Esplenectomía	20 (90)	2 (10)
Azatioprina	3 (60)	2 (40)
Micofenolato	2 (67)	1 (33)
Ciclofosfamida	0 (0)	3 (100)
Rituximab	2 (67)	1 (33)
Danazol	2 (67)	1 (33)

Fue realizado el seguimiento de la enfermedad con un mínimo de 2 y un máximo de 102 meses con lo que de acuerdo a su comportamiento se pueden clasificar en PTI habitual, PTI remitente y PTI crónica. De los 14 pacientes que se encuentran actualmente en falla, 4 no han presentado incremento en cifras de plaquetas, siendo catalogados como PTI crónica.

DISCUSIÓN

La PTI es una patología poco frecuente, con predominio de aparición en sexo femenino, en proporción 2:1 y con gran variabilidad en la edad de aparición. Los sangrados iniciales suelen ser leves y sin gran afectación a órganos blanco, sin embargo pueden presentarse sangrados fatales en el 1% lo que condiciona la necesidad de emplear tratamientos de acción rápida e incluso transfusión plaquetaria.

Es una enfermedad benigna con una mortalidad baja, documentada en la literatura de 1-4%^{2, 5}, en nuestro Servicio se observó una mortalidad temprana de 2%, asociada a hemorragia del SNC, en un caso, y la comorbilidad resultante de hipertensión arterial sistémica y no controlada. El tercer enfermo falleció por infección, luego de tres recaídas, cuando recibía tratamiento inmunosupresor.

Se han documentado un gran número de tratamientos para PTI, siendo clasificados en tratamientos de primera y segunda línea, en revisiones sistemáticas y consensos internacionales^{2, 3}. Se reporta como tratamientos de primera línea a los corticoides (principalmente prednisona) con respuestas de 70-80% con un tiempo para respuesta de hasta 4 semanas e inmunoglobulina que por tener una respuesta más rápida de entre 2 a 3 días, se emplea en casos de hemorragia severa sin embargo esta respuesta es corta por lo que al término de tratamiento se continua manejo con corticoides. En nuestro estudio los corticoides fueron empleados en el 93% de los pacientes como tratamiento inicial con una respuesta inicial de 85%, sin embargo en el seguimiento de pacientes, se observó que aquellos pacientes que recibieron corticoides como último tratamiento, 97% lograron remisión con diferencia estadística significativa y por lo tanto menor incidencia de recaída de la enfermedad. Esto indica que continúan siendo el tratamiento pivote para la enfermedad. Los efectos adversos presentados fueron falla cardíaca, hipertensión e hiperglucemia los cuales fueron controlables y mejoraron al suspender el tratamiento.

Los tratamientos catalogados como de segunda línea son esplenectomía, inmunosupresores y anticuerpos monoclonales como Rituximab y andrógenos como danazol.

La esplenectomía ha mostrado ser un tratamiento eficaz con respuestas prolongadas, sin embargo se han documentado fallas en el 30-40% de los pacientes, siendo más frecuentemente presentadas en los primeros 2 años^{9,10}, lo cual varía con los resultados obtenidos en nuestro estudio ya que muestra un porcentaje de falla del 10%, y actualmente el 90% de los pacientes se encuentran en remisión a un seguimiento de 120 meses. Las complicaciones asociadas a éste tratamiento se encuentran en el 10% de los casos^{9, 10}, dentro de las que se encuentran hemorragias de las cuales solo se presentaron en 2 pacientes, infecciones tardías la cual se presentó en un paciente esplenectomizado y otras complicaciones documentadas son trombosis y

complicaciones pleuropulmonares las cuales no se encontraron en nuestro Servicio. En nuestra revisión se encontró como un tratamiento eficaz, seguro y económico.

Los tratamientos inmunosupresores son controvertidos, reportándose respuestas variables entre el 40-95% en diversos estudios^{2, 5}, En el Servicio se han empleado azatioprina, micofenolato, y ciclofosfamida, cuya respuesta no ha sido mayor al 67% y con un tiempo para la respuesta no significativo, por lo que su uso es en pacientes con comportamiento remitente y no respondedores a corticoides.

Uno de los tratamientos que se encuentran en gran uso para ésta patología es el anticuerpo monoclonal anti CD20, rituximab, el cual se ha utilizado con respuestas del 40-60%. En un estudio en población mexicana se encontraron respuestas completas y parciales de 28%¹⁸; sin embargo se trata de un estudio con solo 18 pacientes. El uso de rituximab en nuestro Servicio no mostró superioridad con respecto a otros inmunosupresores ya que 2/3 de los pacientes que recibieron dicho tratamiento permanecen en remisión, mientras que el tercero fue una falla. Corresponde con lo mencionados en la literatura internacional.

Algunos factores parecen predecir, en este estudio, la existencia de recaídas. Se encontró, como factor de mal pronostico el haber recibido tratamiento previo; sin embargo esto puede indicar, mas bien, que llegaron despues de una falla a ese tratamiento. La frecuencia y magnitud de las hemorragias, tambien indicativas de mal pronóstico, parecen relacionarse con el mismo hecho. Si bien se ha documentado en la literatura que la presencia de H. Pylori y otros procesos infecciosos (principalmente virales) en pacientes condicionan recaída⁵, en nuestro estudio no se encontró una asociación como causa de recaídas con diferencia significativa.

En los pacientes adultos, la PTI pueden tener un comportamiento crónico con tendencia a las recaídas, esto es observado principalmente en los pacientes que presentan 2 o más recaídas, ya que la frecuencia de remisión disminuye al cursar con más de una recaída, independientemente del tratamiento recibido como se observa en los 13 pacientes que actualmente se encuentra en falla y de los cuales 4 tienen un comportamiento crónico al no presentar incremento de plaquetas, durante el seguimiento de la enfermedad. Se comenta una frecuencia de PTI crónica en 5-11% de los pacientes y en los cuales se han utilizado esteroides a dosis altas o la combinación de diversos inmunosupresores, sin embargo en estos pacientes la baja cuenta plaquetaria no representa un riesgo de sangrado importante en la mayoría de los casos dada su cronicidad¹¹.

El uso de nuevos fármacos como Eltrombopag y Romiplostrim han mostrado reducción de otros tratamientos en el 25% de los pacientes y retiro de fármacos concomitantes hasta en el 100% de los pacientes refractarios, sin embargo el tiempo de remisión es corto y presentando nuevas recaídas al suspender el tratamiento lo que condiciona a altos costos por periodos largos en

pacientes con bajo riesgo de sangrado ^{20, 21} y que en nuestra población sólo podría beneficiar al bajo porcentaje de pacientes con PTI crónica.

CONCLUSIONES

La PTI es una enfermedad poco frecuente en el Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre, con una mortalidad baja pero con tendencia a la cronicidad que condiciona internamientos de repetición y el empleo de diversos inmunosupresores con un bajo riesgo de sangrado.

Los tratamiento en pacientes por PTI son diversos y presentan una gran variabilidad de respuestas sin embargo el tratamiento con corticoides continua siendo el que presenta menos índice de fallas al demostrarse que el 97% de los pacientes presentaron respuesta al tratamiento y permanecen en remisión de la enfermedad por lo que es considerado el tratamiento de primera línea para ésta enfermedad con efectos adversos permisibles y tratables. De presentar recaída de la enfermedad posterior al uso de corticoides el comportamiento de la enfermedad es remitente por lo que es necesario emplear tratamientos de segunda línea

La esplenectomía ofrece una respuesta de 90%, con un muy aceptable 10% de fallas al tratamiento que puede ser secundaria a bazo accesorio presente en el 6% de los pacientes esplenectomizados. Continuando siendo un tratamiento seguro con frecuencia baja de complicaciones.

El tratamiento con inmunosupresores ofrece bajas respuestas comparadas con los corticoides, sin embargo es necesario su uso una vez presentando falla o dependencia a corticoides sin observar gran diferencia de respuesta entre ellos.

El presentar sangrado al ingreso, no presentar respuesta a corticoides, falla al tratamiento inicial y presentar 2 o más recaídas impacta desfavorablemente el pronóstico de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenia purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11); 2386-2393
2. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117; 4190-4207
3. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2); 168-186
4. Psaila B, Bussel JB. Immune Thrombocytopenic Purpura. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2007; 21; 743759
5. Palau J, Jarque I, Sanz MA. Long-term management of chronic immune thrombocytopenic purpura in adults. *Int J Gen Med*. 2010. 3; 305-311
6. George JN, el-Harake MA, Raskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1994;331(18):1207-1211.
7. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*. 2007;109(4):1401-1407.
8. Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune mediated Thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol*. 2008;83(2):122-125
9. Johansson E, Engervall P, Landgren O, et al. Response to splenectomy is durable after a certain point in time in adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2006;77(1):61-66.
10. Han JJ, Baek SK, Lee JJ, et al. Long-term outcomes of a 5-year follow up of patients with immune thrombocytopenic purpura after splenectomy. *Korean J Hematol*. 2010; 45; 197-204
11. Arnold DM, Nazi I, Santos A, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. 2010; 155: 29-31

12. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, et al. Reevaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol.*1990;74(2):223-228
13. Emilia G, Morselli M, Luppi M, et al. Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2002;99(4):1482-1485
14. Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2006;81(1):19-25.
15. Godeau B, Pocher R, Fain O. Rituximab and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenia purpura: results of prospective multicenter phase 2 study. *Blood;* 112: 999-1004
16. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007;146(1):25-33.
17. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, et al. Lower dose rituximab is active in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2008; 93: 930-933
18. Chavez JG, Cruz AM, Cervantes LM. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: long-term follow-up analysis. *Ann Hematol.* 2007; 86:871-877
19. Zaja F, Bacarani M, Mazza P, et al. Dexametasone plus rituximab yield hier sustained response rates tha dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. 2010; 115: 2755-2762
20. Kuter DJ, Phil D, Rummel M, et al. Romiplostim or Standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1889-99
21. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN. Eltrobopag for the treatment of chronic idiopatic thrombocytopenia purpura. *N Engl J. Med.* 2007; 357:2237-47