

Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune del adulto*

Alonso Flores López,* Elisa Orna Montero*

RESUMEN

No existe un tratamiento absolutamente eficaz y único para la púrpura trombocitopénica inmune (PTI). Gran parte de los pacientes nunca lo precisan, otros responden bien y algunos son resistentes a casi todas las terapias. Los glucocorticoides permiten resolver gran parte de los casos, mientras que las gammaglobulinas permiten respuestas inmediatas. Durante 50 años sólo existió la esplenectomía como tratamiento alternativo, aunque sigue siendo el método terapéutico más eficaz. El resto de las dispareas terapias utilizables son menos efectivas o están en fase de estudio, como es el caso del anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab y de los análogos de la trombopoietina. La gestación y el parto son las situaciones más delicadas de controlar en la PTI. Muchos de los fármacos no son utilizables durante este periodo, y son las gammaglobulinas y, en menor medida, la prednisona las terapias más utilizables.

Palabras clave: púrpura trombocitopénica inmune (PTI), glucocorticoides, esplenectomía, gammaglobulinas, análogos de la trombopoietina.

ABSTRACT

There is not any absolutely effective and unique treatment for immune thrombocytopenic purpura (ITP) in adults. Most of the patients never need it, others respond well, and some are resistant to almost all therapies. Steroids are effective in most cases, while IV immunoglobulin enables immediate responses. During 50 years splenectomy was the only alternative treatment, and remains the most effective therapeutic method. The remaining therapies are less effective or are under study. This is the case of the monoclonal antibody anti-CD20 (rituximab) and the thrombopoietin analogues. Pregnancy and childbirth are the most delicate situations to control ITP. Many drugs can not be used during this period, with IV immunoglobulin and, to a lesser extent, prednisone, being the more useful therapy.

Key words: Immune thrombocytopenic purpura (ITP). Steroids. Splenectomy. Gammaglobulin. Thrombopoietin analogues.

La definición más simple de púrpura trombocitopénica inmune (PTI) considera la trombocitopenia inmune (o primaria) (TP) cuando la cifra de plaquetas es inferior a $100 \times 10^9/L$, sin causa conocida, a diferencia de las trombocitopenias secundarias, que tienen una causa evidente (lupus eritematoso sistémico y otros trastornos autoinmunitarios, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], virus de la hepatitis C [VHC], *Helicobacter pylori*, fármacos, síndrome

antifosfolipídico, entre otras). La cronicidad de la TP se observa en 20% de los niños con trombocitopenia periférica y hasta en 60-70% de los adultos.¹ El mecanismo patogénico de la enfermedad implica la producción de autoanticuerpos, generalmente de tipo IgG dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetar, que recubren las plaquetas y condicionan su desaparición de la circulación al ser fagocitadas y destruidas por las células del sistema mononuclear fagocítico (SMF). Asimismo, existe una producción insuficiente de plaquetas, incapaz de compensar esta elevada destrucción.

La única manifestación de la enfermedad es un cuadro hemorrágico de intensidad variable, habitualmente cutáneo, aunque el proceso puede ser completamente asintomático. El riesgo de aparición de hemorragia es imprevisible. En la mayoría de las series publicadas el riesgo de muerte por hemorragia se sitúa entre el 4% y el 6%.^{2,3} En los pacientes adultos el predominio es en el sexo femenino (2:1).

• Tomado de: Flores López A, Orna Montero E. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune del adulto. *Haematológica* (edición española) 2009;94(Supl. 7):25-30.

* Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona).

Este artículo debe citarse como: Flores López A, Orna-Montero E. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune del adulto. *Rev Hematol Mex* 2010;11(2):95-100.

TRATAMIENTO

Opciones terapéuticas

La mayoría de los ensayos terapéuticos se han realizado en cohortes de pacientes no controladas, basándose en la opinión del experto, con criterios no uniformes sobre necesidad de tratamiento, ni de respuesta, duración de la misma, grado de hemorragia ni calidad de vida. Esto ha obligado a elaborar un consenso para estandarizar estos criterios (Cuadro 1).⁴

Cuadro 1. Nuevas definiciones de las fases de la PTI*

PTI de nuevo diagnóstico: durante los 3 primeros meses de diagnóstico
 PTI persistente entre 3 y 12 meses del diagnóstico
 Incluye pacientes que no mantienen una respuesta completa
 PTI crónica: a partir de los 12 meses del diagnóstico

* Fuente: modificado de Rodeghiero et al.⁴

Desde el punto de vista terapéutico, se considera como primer tratamiento estándar el uso de glucocorticoides en la fase aguda (de nuevo diagnóstico) de la enfermedad y siempre que el paciente presente clínica hemorrágica,⁵ a dosis de entre 0.5 mg/kg/día y 2 mg/kg/día. En dos ensayos aleatorizados no hubo diferencias significativas entre los resultados obtenidos con dosis altas y dosis bajas.^{6,7} Pueden utilizarse también pulsos con altas dosis de metilprednisolona (15-30 mg/kg). En nuestra experiencia, los resultados se superponen a los obtenidos con dosis estándar, y la respuesta es casi tan inmediata como la observada con la administración de inmunoglobulinas. Igualmente utilizable es la dexametasona en altas dosis.

La inmunoglobulina intravenosa a dosis altas es una buena opción terapéutica, con la que únicamente se consiguen respuestas de corta duración en la mayoría de los adultos. Para ello, su empleo se reduce casi exclusivamente a casos en los que sea necesario conseguir una normalización muy rápida de la cifra de plaquetas.

La esplenectomía es la terapéutica que ha dado hasta el momento mejores resultados, con un 70% de respuestas completas, pero va ligada a morbilidad quirúrgica, riesgo incrementado de sepsis por gérmenes capsulados y necesidad de vacunación contra ellos, así como de profilaxis antibiótica de por vida.⁸ Por tanto, sería lógico realizar la esplenectomía sólo a pacientes con resistencia

a la terapia corticoidea y que presentaran cronicidad de su PTI, medida como persistencia de la misma durante 12 meses o más.

Otras pautas terapéuticas han utilizado diferentes tipos de inmunodepresores, anabolizantes, quimioterápicos, con resultados ampliamente variables, lo que indica que no existe una buena terapia para todos los casos de PTI.

Para actuar sobre la enfermedad, cabe tener presente siempre unos principios terapéuticos que permitan actuar sin sobretratar al paciente (Cuadro 2). Teniendo en cuenta dichos principios, cabe distinguir diferentes situaciones clínicas y proceder de acuerdo con ellas.

Cuadro 2. Principios terapéuticos en la PTI*

1. La hemorragia en pacientes con PTI es rara y la función plaquetar suele ser correcta.
2. Deben tomarse decisiones terapéuticas sólo si pueden mejorar la situación del paciente.
3. La meta terapéutica es eliminar el riesgo de hemorragia. No es necesario conseguir una cifra normal de plaquetas.
4. Con los nuevos tratamientos se puede diferir o eliminar la necesidad de realizar esplenectomía.
5. Se deben evitar los fármacos que interfieren con el funcionamiento plaquetar.

* Fuente: modificado de Rodeghiero et al.⁴

Casos estándar

PTI estable y asintomática

Los pacientes con enfermedad estable y asintomática y cifra de plaquetas igual o superior a $30 \times 10^9/L$ se deben controlar periódicamente, sin administrar tratamiento, siempre y cuando no presenten clínica hemorrágica.

PTI de riesgo elevado

Comprende los pacientes con clínica hemorrágica de alto riesgo o con valores extremadamente bajos de plaquetas. Si son pacientes de nuevo diagnóstico y hasta el primer año de enfermedad deberán iniciar tratamiento con glucocorticoides, dejando las inmunoglobulinas, danazol, rituximab, agentes trombotocíticos y esplenectomía como opciones en caso de mala respuesta y en dependencia de la gravedad del proceso. En pacientes con enfermedad crónica, tras la esplenectomía, si la respuesta es insuficiente, deberemos probar tratamientos menos usuales (inmunodepresores, quimioterápicos) o evaluar el empleo de los nuevos agentes trombotocíticos.

PTI secundaria o con otros procesos concomitantes

En este grupo se incluyen los pacientes con PTI secundaria a enfermedades graves como lupus eritematoso sistémico, infección por *H. pylori*, VHC, VIH, u asociada a otros procesos como diabetes, osteoporosis, cardiopatías, úlcera gastroduodenal y otros cuadros potencialmente hemorrágicos. En todos ellos se debe discutir el tratamiento de forma individualizada, pues en algunos está indicada una terapia más específica. En caso de asociación de PTI y síndrome antifosfolípido, se debe tratar la PTI, al menos hasta conseguir valores de $40-50 \times 10^9$ plaquetas/L para poder utilizar entonces tratamiento anticoagulante o antiagregante.

Casos especiales**Hemorragias graves**

El tratamiento en caso de una hemorragia aguda grave (digestiva, visceral y/o con necesidad inminente de transfusión o con riesgo inminente de ello), se efectuará con dosis altas de inmunoglobulinas (1 g/kg/día durante 2 días), recomendando un ritmo de infusión no superior a 1 mL/min. También pueden efectuarse transfusiones de plaquetas (de forma ideal inmediatamente después de la infusión de inmunoglobulinas) y/o pulsos de metilprednisolona a altas dosis. En casos extremos, debe valorarse asimismo la esplenectomía precoz.

Embarazo y parto

En la mujer gestante con PTI estable y asintomática, con trombocitopenia leve no se administrará ningún fármaco y se efectuará un control analítico secuencial. Si se trata de una trombocitopenia gestacional (habitualmente de aparición en el tercer trimestre) la cifra de plaquetas no suele descender por debajo de $60-70 \times 10^9/L$ y se recuperará en poco tiempo después del parto. Si es un proceso inmune, *de novo*, se procederá a controlarla como una PTI.

En la mujer gestante con PTI de riesgo elevado (por ejemplo, PTI esplenectomizadas, aunque tengan una cifra normal de plaquetas), se valorará administrar inmunoglobulinas y/o glucocorticoides a dosis estándar. No está bien definido el momento en que debe iniciarse el tratamiento, pero puede favorecerles el hecho de llegar al parto con administración muy cercana en el tiempo de inmunoglobulinas.

En los neonatos hijos de gestantes con PTI (casos considerados de alto riesgo pediátrico) se puede efectuar

un control de la cifra de plaquetas en cuanto se tenga acceso capilar, aun a sabiendas de las muchas falsas trombocitopenias que presenta la técnica. No se aconseja la funiculocentesis, excepto en caso de historia fetal previa de trombocitopenia mediana o intensa. Ante la evidencia de ésta, está indicado utilizar inmunoglobulinas a las mismas dosis que en el adulto.⁹

FÁRMACOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE**Glucocorticoides**

Pueden utilizarse de diversos modos. Uno sería tratar con metilprednisolona, en bolos de administración rápida, a dosis de 15-30 mg/kg, por vía intravenosa a pasar en 60 minutos, pudiendo repetir la terapia en días sucesivos. Es un tratamiento rápidamente eficaz (cerca del 75% de respuestas inmediatas), pero no parece conseguir respuestas más duraderas que la prednisona estándar, aunque sí tiene efectos secundarios más ligeros. Un efecto poco conocido es la visión hiperlumínica pasajera que presentan algunos pacientes (observación personal).

La dexametasona administrada en dosis de 20 mg/día oral o IV durante 4 días cada 4 semanas, hasta un máximo de 6 ciclos, obtiene un número de respuestas en PTI refractarias que, aunque es menor de lo expresado en la primera publicación, sigue siendo altamente efectivo.¹⁰

La pauta más utilizada es 1 mg/kg/día de prednisona, durante un periodo de 3 semanas. Responden hasta un 70% de los pacientes, aunque no todos de forma duradera. Si no hay respuesta, se aumentará la dosis a 2 mg/kg/día durante otras 3 semanas. Si ha habido buena respuesta, se disminuirá lenta y gradualmente la dosis de prednisona durante 2-3 semanas hasta llegar a dosis cero o a la dosis de mantenimiento precisa para el paciente (aunque esto es considerado un fracaso de tratamiento). En pacientes añosos o con diagnósticos de osteoporosis o diabetes mellitus, es aconsejable utilizar deflazacort en lugar de prednisona por su menor actividad sobre estas dianas corticoideas.

Danazol

Si no hay buena respuesta a los tratamientos previos, puede administrarse danazol, un derivado semisintético de la progesterona, con efecto anabolizante androgénico atenuado y que se utiliza en pacientes con PTI desde 1983. Las dosis oscilan entre 50 mg/día y 800 mg/día, administradas

durante un periodo de 8 semanas, como mínimo, aunque se aconseja mantener el tratamiento durante 3-6 meses antes de asegurar su falta de respuesta.¹¹ Este fármaco se empleará solo o con dosis bajas de prednisona. Su administración puede comenzar cuando el paciente todavía está en fase de retirada de la prednisona. Está contraindicado durante el periodo gestacional. Según parece, hay mejores respuestas en ancianos esplenectomizados y en síndromes intermedios PTI-lupus. Los resultados obtenidos con este tratamiento son controvertidos, y no está exento de efectos secundarios.¹²

Esplenectomía

Prácticamente proscrita en menores de 10 años, es el tratamiento con mayor número de respuestas y más duraderas y con menor índice de fracasos y recidivas (15%) a los 3 años. Aun así, la mayoría lo son por existencia de bazos accesorios. Se propondrá esta terapia ante la falta de respuesta a los tratamientos previos. Conviene proceder a la realización de una gammagrafía isotópica, si es posible, con hematíes labilizados con tecnecio (99Tc), y siempre debe haberse realizado un aspirado medular, así como vacunación antineumocócica, antimeningocócica y anti-*Haemophilus* (Cuadro 3) antes de la esplenectomía. Es conveniente discutir en sesión clínica la indicación quirúrgica en cada paciente y evaluar la utilización de la vía laparoscópica, que se está consolidando como la más aceptada por pacientes y cirujanos, por su menor morbilidad respecto a otros tipos de anulación esplénica. También viene cobrando auge la embolización de la arteria esplénica. Los pacientes esplenectomizados son tributarios de movilización precoz y administración de heparina profiláctica en prevención de posibles fenómenos tromboembólicos durante el postoperatorio. La sepsis y la meningitis postesplenectomía pueden llegar a afectar al 1% de los pacientes, por lo que todos deben vacunarse. Las vacunas deben administrarse por vía subcutánea y preferiblemente 15-20 días antes de realizar la esplenectomía. En caso de mala respuesta a la esplenectomía, está descrita una mejor respuesta a la corticoterapia tras ella, con lo que en estos pacientes se debería reiniciar el tratamiento con prednisona. El valor del estudio de la vida media plaquetar y de detecciones externas para valorar las posibilidades de éxito de la esplenectomía no está probado hasta la actualidad.

Cuadro 3. Comentarlos sobre la farmacoterapia en la PTI del adulto

Todos los pacientes en tratamiento con glucocorticoides deben recibir tratamiento de protección gástrica con almagato, cimetidina, ranitidina u omeprazol
 La vacunación antineumococo y anti-*Haemophilus* debe realizarse cada 5 años
 La vacunación antimeningococo debe realizarse cada 2 años en niños
 En adultos sólo debe realizarse si éstos visitan áreas o países de riesgo
 Se debe tener presente la profilaxis antibiótica en pacientes esplenectomizados, así como la antibioterapia precoz ante procesos febriles

Inmunoglobulina G (IgG) a altas dosis

Tiene una alta efectividad inmediata (6-72 horas), a dosis de 0.4 g/kg/día durante 5 días o bien 1 g/kg/día durante dos días por vía intravenosa. La respuesta suele ser poco duradera, por lo que se emplea habitualmente en situaciones de alto riesgo, donde debemos conseguir una respuesta inmediata o bien para dilatar el periodo de espera hasta la esplenectomía. Aunque no está exenta de efectos secundarios, como fiebre, manifestaciones vasomotoras, insuficiencia renal, complicaciones trombóticas y hasta anafilaxia, éstos suelen ser bien conocidos, por lo que, en general, se previenen con relativa comodidad. Es tratamiento de elección en pacientes pediátricos.

OTROS TRATAMIENTOS

Anti-CD20 (rituximab)

Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el receptor CD20 de los linfocitos B. Depleciona el organismo de células B, responsables de la producción de autoanticuerpos, amén de provocar un bloqueo del SMF. Administrado en dosis de 375 mg/m² cada semana durante 4 semanas (debe premedicarse al paciente con acetaminofen y un antihistamínico, y monitorizar la presión arterial, el pulso, la respiración y la temperatura), consigue un 50% de respuestas de larga duración, tanto en pacientes esplenectomizados como en no esplenectomizados, por lo que se va afianzando como una buena terapia previa a la esplenectomía. Sin embargo, no tiene la autorización de uso por parte de las autoridades sanitarias para esta indicación médica. Son conocidos los efectos secundarios, la hipotensión, escalofríos, fiebre, náuseas y prurito, entre otros. Es aconsejable no suministrar antihipertensivos el día de la infusión. No es aconsejable administrar rituximab

a pacientes con hepatitis activa.¹³ Actualmente están en curso estudios que intentan demostrar el valor de utilizarlo a dosis de 100 mg solamente. En mayo de 2009 se publicó en la revista *Blood* un artículo con 57 casos de leucoencefalopatía multifocal (LMP) tras el tratamiento con rituximab.¹⁴ La ficha técnica americana y la europea de rituximab incluyen en su texto la LMP como un riesgo del tratamiento con rituximab.^{15,16} Excepcionalmente puede inducir una hipogammaglobulinemia secundaria. Si ello ocurriera, está indicado administrar gammaglobulinas cada 3-4 semanas a dosis de 0.4 g/kg.

Inmunoglobulina anti-D intravenosa (IgG anti-D)

Se utiliza en lugar de la IgG por su rapidez de perfusión, economía y relativamente escasos efectos secundarios. Se emplea en pacientes con mala respuesta a glucocorticoides y para obviar o dilatar el tiempo hasta la esplenectomía. Precisa que los pacientes sean Rh positivos con valores de hemoglobina superiores a 100 g/L y se infunde en 5-30 minutos a dosis de 50- 75 mg/kg. Son efectos secundarios los escalofríos, fiebre, hematuria, ictericia y anemia, aunque suelen ser de escasa duración. Está contraindicada en pacientes esplenectomizados. Se han descrito anemias hemolíticas intravasculares graves y coagulación intravascular diseminada.

Estimuladores del receptor de la trombopoyetina (romiplostim, eltrombopag)

Parecen ser métodos terapéuticos eficaces, pero hasta ahora las respuestas conseguidas son transitorias (mientras dura el tratamiento), cosa que se debe al propio mecanismo de acción de estos fármacos. De momento, sólo el romiplostim tiene la indicación de uso aceptada en Europa. Son útiles en pacientes sin respuesta a la esplenectomía, o incluso antes de la esplenectomía si ésta estuviera contraindicada. No se tienen datos de uso en pediatría ni en el embarazo o la lactancia. Los efectos secundarios aún están en estudio. El más controvertido hasta ahora es la posible fibrosis medular, reversible al retirar el fármaco. En otros artículos de esta monografía se trata ampliamente de su mecanismo de acción, eficacia y efectos secundarios.

Dapsona

A dosis de 1-2 mg/kg/día se consiguen hasta un 60% de respuestas. Hay riesgo de hemólisis y de erupción cutánea como posibles efectos secundarios más importantes.

Interferón alfa

En pacientes que, tras utilizar todas las opciones terapéuticas a nuestra disposición, no presenten una respuesta satisfactoria, se puede iniciar tratamiento con interferón- α ^{17,18} a dosis de 3×10^6 unidades en días alternos y bajo control clínico los primeros días, dado su potencial trombocitopenizante al inicio de la terapia. Prácticamente sólo se utiliza en pacientes que presentan infección por el VHC.

Ciclosporina y otros inmunomoduladores

Es un inhibidor de la proliferación de las células T, que se ha utilizado a dosis de 5 mg/kg/día, junto con prednisona. Hemos utilizado dosis de 2-3 mg/kg, con cierta eficacia. Gran parte de las respuestas se mantienen sólo por un periodo limitado tras la suspensión del fármaco. Puede presentar efectos secundarios graves, como la aparición de insuficiencia renal, hirsutismo, infecciones oportunistas, inducción de neoplasias linfoides, entre otros, que pueden limitar la dosis y el tiempo de empleo del fármaco. Queda a criterio del médico y del paciente la utilización del mismo en caso de falta de respuesta terapéutica a otros fármacos.¹⁹ También podría utilizarse el micofenolato mofetilo (1.5-2 g/día), que puede combinarse con otros inmunodepresores, aunque puede incrementar el riesgo de padecer aplasia pura de serie roja. También cabe pensar que las globulinas antilinfocítica y antitimocítica podrían ser tan eficaces como la ciclosporina en el tratamiento de esta enfermedad, pero no existen experiencias sólidas al respecto.

Quimioterápicos

Alcaloides de la vinca

Administrados en bolos intravenosos o infusión continua o vehiculados en transfusiones de plaquetas, inducen respuestas en un número cercano al 50%, aunque frecuentemente esta terapia está limitada por la alta frecuencia de neuropatía periférica. Se puede administrar vincristina IV 1 mg/m²/semana durante 4 semanas²⁰ o vimblastina (10 mg) en pauta estándar.

Ciclofosfamida o azatioprina

Pueden administrarse a dosis de 1-3 mg/kg/día y 150- 300 mg/día, respectivamente, durante un periodo no inferior a 1 mes. Es discutible su administración dado su potencial riesgo cancerígeno. También se han utilizado combinaciones de ciclofosfamida y vincristina con procarbina

y con etopósido. Incrementan la toxicidad y la carcinogénesis. También se ha utilizado la ciclofosfamida como acondicionamiento para un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos, con depleción de linfocitos B y T en PTI extremadamente graves y refractarias a todo tratamiento, con un altísimo costo tóxico, sobre todo por infecciones.

Vitamina C

Entre los fármacos poco habituales como tratamiento de la PTI se encuentra la vitamina C a dosis altas,²¹ aunque hay estudios que indican una falta de respuesta a esta terapia.²² Como ventaja, presenta el hecho de que es un tratamiento absolutamente inocuo para los pacientes.

Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*

Se han observado algunas respuestas terapéuticas tras un tratamiento erradicador de *H. pylori*. La enfermedad es muy prevalente en los países donde se ha mostrado efectivo el tratamiento erradicador, y muy poco en los que no han evidenciado este efecto, por lo que no queda clara la necesidad de proceder a la realización del mismo en ausencia de una evidencia de infección. Los estudios serológicos no son diagnósticos de infección activa. Sólo los cultivos o muestras biópsicas lo son.

Inmunoadsorción sobre columnas de proteína A esta-filocócica

Esta prácticamente abandonado por su elevado costo y la alta incidencia de efectos secundarios.

REFERENCIAS

- McMillan R. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1981;304:1135-1147.
- Pizzutto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: multicentric trial of the Cooperative Latin American Group. *Blood* 1984;64:1179-1183.
- Karpartkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1985;22:260-288.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386-2393.
- Belluci S. Autoimmune thrombocytopenias. *Balliere's Clin Haematol* 1989;2(3):695-718.
- Mazzucconi MG, Francesconi M, Fidani P, Di Nucci G, Gandolfo GM, Afeltra A, et al. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): results of a multicentric protocol. *Haematologica* 1985;70:329-336.
- Belluci S, Charpak Y, Chastang C, Tobelem G; the French Cooperative Group on ITP. Low doses versus conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP). Results of a randomized clinical trial (in 160 children and 233 adults). *Blood* 1988;71:1165-1169.
- Kaznelson P. Verschwinden der hamorrhagischen Diathese bei einem Falle von essentieller Thrombopenie nach Milzex-tirpation. *Wien Clin Wochenschr* 1916;29:1451-1454.
- Flores A. Trombocitopenia y gestación. *Med Clin (Barc)* 1996;107:735-737.
- Cheng Y, Wong RSM, Soo YOY, Chui CH, Lau FY, Chan NP, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexametasone. *N Engl J Med* 2003;349(9):831-836.
- Ahn YS, Harrington WI, Simon SR, Mylvaganam R, Pah LM. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1983;308:1396-1399.
- Flores A, Carles J, Junca J, Abella E. Danazol therapy in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 1990;45:109-110.
- Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699-712.
- Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour IF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009;113:4834-4840.
- Rituxan (rituximab). Ficha técnica americana. <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/rituxan-prescribing.pdf>. Fecha de acceso: 7 oct 2009.
- MabThera (rituximab). Ficha técnica europea. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Mabthera/H-165-PI-es.pdf>. Fecha de acceso: 7 oct 2009.
- Proctor SJ, Jackson G, Carey PS. Short course of alpha interferon therapy in severe unresponsive immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1988;74:1894-1897.
- Belluci S, Bordessoule D, Coiffier B, Tabha I. Interferon alpha-2β therapy in adult chronic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1989;73:578-579.
- Emilia G, Luppi M, Morseli M, Forghieri F, Potenza L, Torelli G. A possible role for low-dose cyclosporine in refractory immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008;93(7):1113-1115.
- Ahn YS, Harrington WI, Mylvaganam R, Allen LM, Pah LM. Slow infusion of vinca alkaloids in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1984;100:192-196.
- Brox AG, Howson-Jan K, Fauser AA. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with ascorbate. *Br J Haematol* 1988;70:341-344.
- Flores A, Juncá J, Millá F, Roncalés J. Ácido ascórbico en el tratamiento de la púrpura trombopénica idiopática. *Sangre* 1990;35:331-332.