

Transfusión de plaquetas en trombocitopenia inmune: revisión del estado del arte

Platelet Transfusion in Immune Thrombocytopenia: A Status Quo Review

Recibido: 13/01/2022 | Aceptado: 02/05/2022

JUAN SEBASTIÁN FRÍAS ORDÓÑEZ^a

Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Samaritana,
Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2735-2922>

RESUMEN

La trombocitopenia inmune es un trastorno autoinmunitario que lleva a la destrucción de las plaquetas y a recuentos plaquetarios bajos. Las transfusiones de plaquetas son necesarias para prevenir las complicaciones hemorrágicas, y la falla en la obtención de una cantidad adecuada de plaquetas circulantes afecta la supervivencia. Mediante la transfusión de plaquetas se puede limitar el sangrado, pero de modo transitorio (por algunas horas), al punto de llegar a requerirse transfusiones a repetición. Cada vez se ha escrito más acerca del uso de transfusión de plaquetas en pacientes hospitalizados con trombocitopenia inmune; pero sigue siendo controversial, y se cree que su beneficio clínico podría estar limitado por la supervivencia más corta de las plaquetas transfundidas. No obstante, se resalta que su uso, en la mayoría de las ocasiones, está fuera de las indicaciones, por lo que se planteó como objetivo revisar el estado del arte de las transfusiones plaquetarias en trombocitopenia inmune en población adulta, haciendo hincapié en los desenlaces intrahospitalarios.

Palabras clave

púrpura trombocitopénica idiopática; transfusión de plaquetas; pronóstico; hemorragia; mortalidad; epidemiología.

ABSTRACT

Immune thrombocytopenia is an autoimmune disorder which leads to platelet destruction and low platelet counts. Platelet transfusions are necessary to prevent bleeding complications, and failure to obtain an adequate level of circulating platelets adversely affects survival. Through platelet transfusion bleeding can be limited, but temporarily (for a few hours), so that patients may require repeated transfusions. The use of platelet transfusion in hospitalized patients with immune thrombocytopenia has been increasingly described. The role of platelet transfusions in the treatment of immune thrombocytopenia remains controversial, and it is believed that its clinical benefit could be limited by the shorter survival of transfused platelets. However, it is important to note that its use is often off-label, and therefore it is important to review the state of the art of platelet transfusions in immune thrombocytopenia in the adult population, emphasizing in-hospital outcomes.

Keywords

purpura; thrombocytopenic; idiopathic; platelet transfusion; prognosis; hemorrhage; mortality; epidemiology.

^a Autor de correspondencia: jfrias@unal.edu.co

Cómo citar: Frías Ordóñez JS. Transfusión de plaquetas en trombocitopenia inmune: revisión del estado del arte. *Univ. Med.* 2022;63(3). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed63-2.tpti>

Introducción

La trombocitopenia inmune, anteriormente llamada púrpura trombocitopénica idiopática, es un trastorno autoinmunitario caracterizado por una trombocitopenia aislada que resulta en una mayor destrucción de las plaquetas y que lleva a recuentos plaquetarios bajos (1). En individuos sanos, el conteo plaquetario normal es $150-450 \times 10^9/L$; mientras que en casos de trombocitopenia, caen a menos de $100 \times 10^9/L$ (2). La incidencia anual estimada es de 5 casos por cada 100.000 habitantes en la población general (3). Sus manifestaciones hemorrágicas comprenden un espectro variable, que va desde sangrado mucocutáneo leve, en una mayoría, hasta hemorragia de órganos internos grave y potencialmente fatal, en menor proporción de los casos (2,3,4).

Las plaquetas son indispensables en la coagulación de la sangre, y su vida útil máxima es de aproximadamente 10 ± 5 días, y se requieren cerca de 7×10^9 plaquetas por litro por día para mantener la integridad vascular (5). En el paciente trombocitopénico, este requerimiento puede llevar a un promedio más bajo de supervivencia plaquetaria, con recuentos plaquetarios más bajos como consecuencia de la mayor proporción de la reserva de plaquetas utilizada para soportar la integridad vascular basal. Las transfusiones plaquetarias pueden llegar a ser necesarias para prevenir complicaciones hemorrágicas, y la falla en la obtención de una cantidad adecuada de plaquetas circulantes afecta adversamente la supervivencia (6).

Mediante la transfusión de plaquetas se puede limitar el sangrado, pero de modo transitorio (por algunas horas), por lo que los pacientes pueden llegar a requerir transfusiones a repetición. Cada vez se ha escrito más acerca del uso de la transfusión de plaquetas en pacientes hospitalizados con trombocitopenia inmune. Cirasino et al. (7) encontraron que ocurre en alrededor del 15% de los ingresos con trombocitopenia inmune como uno de todos los diagnósticos y en el 27% de los ingresos

con trombocitopenia inmune como diagnóstico primario.

La alta tasa de utilización en pacientes hospitalizados con un diagnóstico de trombocitopenia inmune puede reflejar en parte un mayor riesgo de hemorragia o presencia de comorbilidades. El papel de las transfusiones de plaquetas en el tratamiento de la trombocitopenia inmune sigue siendo de controversia, y se cree que su beneficio clínico podría estar limitado por la supervivencia más corta de las plaquetas transfundidas (8).

Las opciones terapéuticas en pacientes con trombocitopenia inmune para aumentar el recuento de plaquetas deben equilibrar los riesgos de hemorragia significativa con trombocitopenia versus los posibles efectos adversos del tratamiento, que de modo inicial incluyen agentes como corticosteroides o inmunoglobulina intravenosa (IgIV) (9,10,11,12). La implicación de la transfusión de plaquetas en el contexto de la trombocitopenia inmune es baja, teniendo en cuenta la fisiopatología de la enfermedad. Sin embargo, es pertinente destacar que su uso no está indicado, en la mayoría de los casos, fuera de las indicaciones. Este artículo tiene el objetivo de revisar el estado del arte de las transfusiones plaquetarias en trombocitopenia inmune en población adulta, haciendo hincapié en desenlaces intrahospitalarios.

Metodología

Se llevó a cabo una búsqueda estructurada de la literatura en las bases de datos EBSCO, ScienceDirect, PubMed, LILACS, Embase y SciELO hasta el 31 de octubre de 2021 con los términos “Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic” [MeSH] AND “Platelet transfusion” [MeSH]. Se incluyeron artículos de tipo reportes de caso, series de casos, estudios de cohorte, estudios observacionales y guías de práctica clínica, en español o inglés, sin restricción de tiempo, de preferencia de los últimos veinte años. Se excluyeron artículos que abordaran el tema en población pediátrica o

trombocitopenia por otras causas (sin cumplir la definición de trombocitopenia inmune).

Adicionalmente, los autores agregaron a la revisión algunos de los artículos mencionados en las referencias de las publicaciones seleccionadas de la búsqueda inicial, teniendo en cuenta que el artículo seleccionado cumpliera con características metodológicas similares a los mencionados y sin límite en fecha de publicación. No se encontraron ensayos clínicos relacionados con el tema propuesto.

Resultados

El proceso de selección de artículos se muestra en la figura 1. Aún hay controversia sobre si la transfusión de plaquetas puede ser administrada aisladamente o si se requiere que sea en combinación con IgIV o glucocorticoides (2).

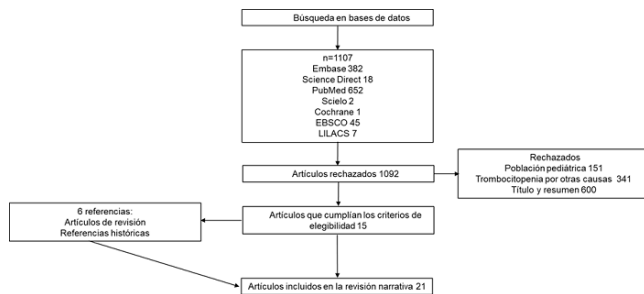


Figura 1. Proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión

Sin embargo, se han descrito resultados diversos, pero sin solidez desde el punto de vista del grado de evidencia. Algunos casos publicados informan la eficacia de las transfusiones de plaquetas solas (8,13,14), en dosis masivas (9,10,11,15), o junto con IgIV (10,11,12,15), para aumentar el recuento plaquetario, así como para prevenir o detener hemorragias potencialmente fatales en pacientes con trombocitopenia inmune (tabla 1). Las guías de la Sociedad Americana de Hematología de 2011 (4) recomiendan que las transfusiones plaquetarias en trombocitopenia inmune deben reservarse para casos catastróficos, hemorragia o en aquellos pacientes que se someten a cirugías

concurrentes, y en la actualización de 2019 no se mencionan cambios a esto.

Tabla 1. Resumen de la evidencia relacionada hasta la actualidad

Autores	Tipo	Año	Observaciones	Referencia
Stoll et al.	Estudio observacional	1985	20 sujetos con trombocitopenia inmune. Conteos plaquetarios: 35.000-110.000/ μ L. La tasa de producción plaquetaria no está aumentada en la mayoría de sujetos con trombocitopenia inmune con conteo plaquetario mayor a 35.000/ μ L; el tamaño plaquetario puede estar aumentado.	(8)
Abraham et al.	Serie de casos	1976	75 casos de trombocitopenia inmune 16/75 recibieron transfusiones. 3 casos con aumento de 15.000 a 33.000/ μ L. En un caso se logró detener el sangrado gastrointestinal, sin aumento en el conteo. La mayoría de los pacientes no mostraron aumento en el conteo plaquetario posterior a transfusión.	(13)
Carr et al.	Serie de casos	1986	11 pacientes con trombocitopenia inmune. 7/11 pacientes buena respuesta con conteos inmediatos de 20.000/ μ L o más. En el 38% de las transfusiones presentaron conteo plaquetario elevado hasta el día siguiente.	(14)
Baumann et al.	Serie de casos	1986	6 pacientes con trombocitopenia inmune. Indicación de cirugía de urgencia o sangrado severo. 2/6 refractariedad a corticoide. Se evaluó IgIV concomitante con transfusión de plaquetas. No se presentaron efectos adversos. Se lograron conteos plaquetarios metas en todos los pacientes. Control de hemorragia y obtención conteos plaquetarios metas para cirugía.	(9)
Salama et al.	Estudio observacional	2008	10 pacientes con trombocitopenia inmune refractaria, y sangrado o alto riesgo de sangrado. Transfusiones consecutivas (una unidad 30 minutos) sin la administración de medicamentos. La transfusión de plaquetas resulto en aumento del conteo a 84.000-157.000/ μ L. Control del sangrado en todos los pacientes, sin efectos adversos. Descenso progresivo de conteo plaquetarios los siguientes días.	(10)
Spahr et al.	Estudio observacional	2008	40 pacientes con trombocitopenia, con sangrado activo. necesidad de anticoagulación o cirugía de urgencia. IgIV y transfusión de plaquetas concomitante (1 aféresis cada 8 horas). Conteo plaquetario medio 10.000/ μ L. Aumento de conteos a 55.000/ μ L después de 24 horas, y 69.000/ μ L después de 48 horas. Control de sangrado en todos los pacientes. 52,5% de todos los pacientes requirieron de otros tratamientos por refractariedad.	(11)

Tabla 1.
Resumen de la evidencia relacionada hasta la actualidad

Chandramouli et al.	Reporte de caso	de 2000	Reporte de caso 2 pacientes, refractariedad a corticoide. IgIV en infusión continua de 24 horas con transfusión concomitante de plaquetas. Respuesta sostenida y rápida en ambos pacientes. Obtención de conteos plaquetarios de 100.000 μ L en los siguientes días. Sin efectos adversos.	(15)
Danese et al.	Estudio de cohortes	de 2009	Se analizaron egresos hospitalarios de pacientes con trombocitopenia inmune, 2003-2006. Mortalidad intrahospitalaria del 2,5 % con o sin transfusión de plaquetas. Mayor mortalidad en relación a mayor edad y género masculino (tasa de mortalidad 1,5; IC95 %:1,4-1,6; $p < 0,05$).	(12)
Goel et al.	Estudio de cohortes	de 2019	78.376 pacientes con trombocitopenia inmune, desde 2010 a 2014 En los que se realizó transfusión plaquetaria. El 26 % reportó complicaciones hemorrágicas, y el 11 % tuvo algún procedimiento o cirugía mayor. El 65 % de los pacientes transfundidos no presentó sangrado ni requirieron de procedimientos o cirugías mayores durante la hospitalización. La transfusión plaquetaria se asoció con mayor media de estancia intrahospitalaria: 2,2 días (IC95 %: 1,96-2,41; $p < 0,001$); costos intrahospitalarios: USD 31.150 (IC95 %: 27,64-34,65; $p < 0,001$). El requerimiento de transfusión plaquetaria no se asoció con mortalidad intrahospitalaria (OR ajustado: 1,02; IC95 %: 0,73-1,45; $p = 0,892$).	(16)
Solis et al.	Estudio observacional	2019	55 pacientes con trombocitopenia inmune y con seguimiento durante seis meses 43/55 pacientes (78,2 %) con sangrado presentaron sangrado menor. En 17/55 pacientes (31 %) no hubo indicación correcta de transfusión plaquetaria. En los casos con indicación acertada para transfusión plaquetaria hubo tendencia al ascenso en el conteo con el paso del tiempo. En los casos sin indicación acertada de transfusión se encontró mayor tendencia a recaídas de la enfermedad. Se encontró mayor conteo plaquetario en el grupo de los no transfundidos respecto a los que recibieron terapia transfusional en su estancia hospitalaria. Todos los pacientes multitransfundidos mostraron resistencia.	(17)

inmune se conoce a partir de series de casos y estudios observacionales (3,17,18). Desde el punto de vista fisiopatológico, la presencia de autoanticuerpos genera cuestionamientos acerca la efectividad de la trasfusión plaquetaria, y los estudios realizados hasta la actualidad han documentado escasos efectos terapéuticos y supervivencia corta de las plaquetas transfundidas *in vivo* (8).

Las series de casos han informado aumentos mínimos en los conteos plaquetarios luego de la transfusión de plaquetas, con mejoría de la hemorragia masiva y la prevención de sangrado durante cirugía invasiva, y así han justificado su uso en pacientes con hemorragia o alto riesgo de sangrado (10,11). Sin embargo, a partir de estudios observacionales, con mayor número de sujetos, se ha demostrado que en un gran porcentaje de casos no hay indicación adecuada para realizar la transfusión, ni asociación para mortalidad intrahospitalaria, y en cuanto a la administración de trasfusión plaquetaria, los resultados son disimiles: en multitransfundidos, una mayor proporción ha presentado refractariedad de la enfermedad, y en no transfundidos, mayor tendencia a mejores conteos plaquetarios a largo plazo (8,10,17). Por lo anterior, las guías de práctica clínica recomiendan su uso particular en pacientes con hemorragia que compromete la vida o en aquellos en quien se planea una cirugía invasiva (2,19).

En el estudio observacional de Spahr y Rodgers (11) se consideraron pacientes con trombocitopenia inmune tratados con infusiones prolongadas de IgIV (1g/kg por infusión continua en 24 h) y transfusión de plaquetas concomitante (una aféresis cada 8 h). Se incluyeron 40 pacientes que presentaban sangrado activo, necesidad de anticoagulación o de procedimiento quirúrgico. Y se documentó control del sangrado en todos los pacientes: el 62,7% de los pacientes presentaba conteo plaquetario mayor a 50.000/ μ L después de 24 horas postransfusión, y aquellos que requirieron procedimientos no presentaron complicaciones hemorrágicas.

También, más de la mitad de los pacientes (52,5%) requirió tratamientos adicionales por recurrencia o refractariedad, y no se observaron

Discusión

En ausencia de estudios intervencionistas, el entendimiento actual de la utilidad de la transfusión de plaquetas en trombocitopenia

efectos colaterales por la terapia combinada. Por lo que este esquema se asoció con mínimos efectos adversos, resolución del sangrado, seguridad para procedimientos y rápida restauración de los conteos plaquetarios. Sin embargo, considerando que se trató de un estudio observacional, la evidencia no es sólida y no hay claridad sobre el efecto de cada intervención realizada de forma individual (11).

De modo más reciente, en el artículo de cohortes de Goel et al. (16) se estudiaron ingresos hospitalarios de 78.376 pacientes con trombocitopenia inmune como diagnóstico primario, en centros hospitalarios de Estados Unidos, desde 2010 a 2014. Los autores documentaron por regresión logística que dentro de los factores más asociados con la severidad de la enfermedad, así como con transfusión plaquetaria, estuvieron la edad adulta (OR ajustado: 9,03; IC95%: 7,4-11,02), género masculino (OR ajustado: 1,21; IC95%: 1,11-1,31), presentación con sangrado (intracraneano/gastrointestinal/genitourinario/epistaxis) (OR ajustado: 1,78; IC95%: 1,61-1,96), admisión a hospital rural (OR ajustado: 1,85; IC95%: 1,52-2,22) y hospital con baja capacidad de camas (OR ajustado: 1,23; IC95%: 1,05-1,45). De las admisiones que necesitaron transfusión plaquetaria, solo en el 26% hubo complicaciones hemorrágicas, y el 11% tuvo algún procedimiento o cirugía mayor.

En general, el 65% de los pacientes transfundidos no presentó sangrado ni requirió procedimientos o cirugías mayores durante la hospitalización. La transfusión plaquetaria se asoció con un mayor tiempo de estancia hospitalaria: 2,2 días (IC95%: 1,96-2,41; $p < 0,001$), así como con mayores costos intrahospitalarios: 31.150 dólares (IC95%: 27,644-34,656; $p < 0,001$). Sin embargo, sin asociación estadísticamente significativa para mortalidad intrahospitalaria (OR ajustado: 1,02; IC95%: 0,73-1,45; $p = 0,892$).

En el contexto de trombocitopenia inmune refractaria, el efecto terapéutico ha sido pobremente documentado, y los estudios de supervivencia de plaquetas han demostrado corta supervivencia, tanto en plaquetas autólogas

como en alogénicas (8). En algunos casos, las plaquetas han sido transfundidas con o sin administración de medicamentos para la trombocitopenia inmune (13), y ello ha llevado a dificultades para obtener resultados auténticos. La mayoría de los pacientes reciben plasma rico en plaquetas, con contenido relativamente bajo de plaquetas ($<1 \times 10^{11}$ /unidad) (20), alto número de leucocitos y grandes volúmenes de plasma.

En un estudio prospectivo se describió la experiencia anecdótica en tres pacientes, en quienes la IgIV en conjunto con transfusión de una aféresis de concentrado de plaquetas o 6-8 unidades de plasma rico en plaquetas fueron inefectivas; pero la transfusión de plaquetas usando plasma rico en plaquetas cada hora por un periodo de 24 horas mostró mejores resultados (21). Con los resultados observados en este estudio, no hay claridad sobre si el incremento del conteo plaquetario estuvo en relación con la administración de alta dosis de IgIV.

En otro estudio observacional, 10 pacientes con trombocitopenia inmune refractaria y sangrado o alto riesgo de sangrado fueron transfundidos consecutivamente (1 unidad/30 min) con aféresis plaquetaria sin la administración de nuevos medicamentos. Las aféresis plaquetarias (en promedio 3-7 unidades) contenían $2,7 \times 10^{11}$ plaquetas (media) y eran desleucocitadas. Se observó que la transfusión de plaquetas llevaba el conteo plaquetario a $84-157 \times 10^3/\mu\text{L}$, y cese del sangrado en todos los pacientes, sin ningún efecto adverso. A pesar de esto, también se encontró que el conteo plaquetario descendía de modo progresivo algunos días después de la transfusión, pero sin presentar sangrado (10).

Conclusiones

La transfusión de plaquetas en el paciente hospitalizado con trombocitopenia inmune no se adhiere a lo establecido por guías de práctica clínica, la evidencia no es fuerte, y en lo descrito no se ha mostrado disminución de la mortalidad.

Se ha descrito mejoría en los desenlaces de control de hemorragia o prevención de sangrado en caso de alto riesgo de sangrado y cirugía concurrente a partir de la administración de IgIV con transfusión de plaquetas; sin embargo, se requieren estudios intervencionistas que corroboren esta aseveración con solidez.

Considerando que su realización representa aumento en los costos y riesgos, se necesitan estudios intervencionistas prospectivos que ofrezcan una mejor aproximación acerca de su eficacia y seguridad.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002;346(13):995-1008. <https://doi.org/10.1056/NEJMra010501>
2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780-3817. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>
3. Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(5):515-9. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3282ab98c7>
4. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-4207. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984>
5. Hanson SR, Slichter SJ. Platelet kinetics in patients with bone marrow hypoplasia: evidence for a fixed platelet requirement. *Blood*. 1985;66(5):1105-9. <https://doi.org/10.1182/blood.v66.5.1105.1105>
6. Storb R, Prentice RL, Buckner CD, Clift RA, Appelbaum F, Deeg J, et al. Graft-versus-host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from HLA-identical siblings. Beneficial effect of a protective environment. *N Engl J Med*. 1983;308(6):302-307. <https://doi.org/10.1056/NEJM198302103080602>
7. Cirasino L, Robino AM, Cattaneo M, Pioltelli PE, Pogliani EM, Terranova L, et al. Appropriate hospital management of adult immune thrombocytopenic purpura patients in major Italian institutions in 2000-2002: a retrospective analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(1):77-84. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e328332dbb6>
8. Stoll D, Cines DB, Aster RH, Murphy S. Platelet kinetics in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and moderate thrombocytopenia. *Blood*. 1985;65(3):584-8. <https://doi.org/10.1182/blood.v65.3.584.584>
9. 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;104(6):808-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-104-6-808>
10. Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in

- patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2008;100(5):762-5. <https://doi.org/10.1160/TH08-06-0418>
11. 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):122-5. <https://doi.org/10.1002/ajh.21060>
 12. Danese MD, Lindquist K, Gleeson M, Deuson R, Mikhael J. Cost and mortality associated with hospitalizations in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2009;84(10):631-635. <https://doi.org/10.1002/ajh.21500>
 13. Abraham J, Ellman L. Platelet transfusion in immune thrombocytopenic purpura. *JAMA.* 1976;236(16):1847.
 14. Carr JM, Kruskall MS, Kaye JA, Robinson SH. Efficacy of platelet transfusions in immune thrombocytopenia. *Am J Med.* 1986;80(6):1051-4. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90664-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90664-9)
- Chandramouli NB, Rodgers GM. Prolonged immunoglobulin and platelet infusion for treatment of immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2000;65(1):85-6. [https://doi.org/10.1002/1096-8652\(200009\)65:1<85::aid-ajh17>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/1096-8652(200009)65:1<85::aid-ajh17>3.0.co;2-9)
16. Goel R, Chopra S, Tobian AAR, Ness PM, Frank SM, Cushing M, et al. Platelet transfusion practices in immune thrombocytopenia related hospitalizations. *Transfusion.* 2019;59(1):169-176. <https://doi.org/10.1111/trf.15069>
 17. Solís M, Rivera A. Solís-Mancilla M, Rivera-Trujillo A, Hernández-Rodríguez S, Carranza Madrigal J. Idoneidad de la transfusión plaquetaria en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria. *Hematol Méx.* 2019;20(3):189-97. <https://doi.org/10.24245/rhema>
 18. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-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;160(11):1630-8. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.11.1630>
 19. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(23):3829-3866. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>
 20. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M, editores. *Blood transfusion in clinical medicine.* 10.^a ed. Malden (MA): Blackwell Science; 1997.
 21. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 1997;126(4):307-14. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-4-199702150-00007>