

Púrpura trombocitopénica trombótica

Thrombotic thrombocytopenic purpura.

Alejandra Morales-Montoya

Resumen

La púrpura trombocitopénica trombótica es una enfermedad que forma parte de las microangiopatías trombóticas causada por la deficiencia o mal funcionamiento de la proteína ADAMTS13; tiene tres manifestaciones principales: crónica, idiopática o autoinmunitaria; esta última es la más común; sus manifestaciones clínicas son variables dependiendo del tiempo de evolución; van desde fiebre, fatiga, artralgias, dolor abdominal y lumbar hasta infarto de miocardio, alteraciones neurológicas, insuficiencia renal, accidente cerebrovascular isquémico y trombosis arterial y venosa. Debido a la complejidad y diversidad de manifestaciones y complicaciones que conlleva esta enfermedad, su diagnóstico y tratamiento oportuno y eficaz aún se dificultan un poco; sin embargo, ahora se cuenta con un tratamiento de primera línea que se basa principalmente en terapia de reemplazo de plasma, que es el más prescrito en la actualidad.

PALABRAS CLAVE: Microangiopatías trombóticas; púrpura trombocitopénica; proteína ADAMTS13.

Abstract

Thrombotic thrombocytopenic purpura is a disease belongs to thrombotic microangiopathies caused by the deficiency or dysfunction of ADAMTS13 protein. It has three possible presentations: chronic, idiopathic or autoimmune, being the last one the most common. Clinical manifestations are variable depending on its time of evolution, it can cause fever, fatigue, arthralgia, abdominal and lumbar pain, as well as myocardial infarction, neurological alterations, renal failure, ischemic stroke and arterial and venous thrombosis. Given the complexity and diversity of the manifestations and complications related to this disease, early and effective diagnosis and treatment are still a little bit difficult; however, now there is a first line treatment which is mainly based on plasma replacement therapy.

KEYWORDS: Thrombotic microangiopathies; Thrombocytopenic purpura; ADAMTS13 protein.

Estudiante de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Recibido: 21 de noviembre 2018

Aceptado: 28 de enero 2019

Correspondencia

Alejandra Morales Montoya
alejandra.moralesm@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como

Morales-Montoya A. Púrpura trombocitopénica trombótica. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):906-911. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2741>

ANTECEDENTES

La púrpura trombocitopénica trombótica, también llamada enfermedad de Moschcowitz, fue mencionada por primera vez por Eli Moschcowitz en 1924,¹ es una enfermedad que forma parte de las microangiopatías trombóticas² junto con el síndrome hemolítico urémico,³ el síndrome hemolítico urémico atípico^{4,5} y las microangiopatías del embarazo.^{6,7} La púrpura trombocitopénica trombótica afecta la microcirculación de todos los órganos, principalmente el corazón, el cerebro, el aparato gastrointestinal y los riñones,¹ por lo que afecta su correcto funcionamiento y amenaza la supervivencia de las personas que padecen la enfermedad. Es causada principalmente por la deficiencia o mal funcionamiento de la proteína ADAMTS13 (una disintegrina y metaloproteasa)^{8,9} y puede manifestarse de manera congénita, autoinmunitaria o ser desencadenada por diversos factores, como infecciones,^{10,11} cirugías, embarazo,⁹ trasplantes o medicamentos.¹²⁻¹⁷

Aunque es una enfermedad poco frecuente, tiene incidencia de cuatro a trece casos por millón de habitantes por año; afecta con más frecuencia a las mujeres y su mortalidad es de, incluso, 90% si no es tratada adecuadamente;¹⁸ sin embargo, cada una de las variantes de esta enfermedad tiene distribución geográfica diferente. La púrpura trombocitopénica trombótica autoinmunitaria es la más común y, debido a que tiene comportamiento similar al de otras enfermedades autoinmunitarias, las mujeres se ven más afectadas que los hombres (2.5:1 a 3.5:1).¹

Manifestaciones clínicas

La púrpura trombocitopénica trombótica produce muchos tipos de manifestaciones debido a dos situaciones fundamentales: primero, su capacidad de afectar diversos sistemas y, segundo, el estado de inflamación y trombosis que es

promovida por la disfunción o baja actividad de la proteína ADAMTS13¹⁹ presente en las personas que la padecen, aunque esta enfermedad se caracteriza por trombocitopenia,²⁰ ya que se acompaña de la destrucción de las plaquetas en el sistema reticuloendotelial,²¹ lo que se convierte en un factor de riesgo de hemorragia, anemia hemolítica y trombosis microvascular, que propicia isquemia de los tejidos.²²⁻²⁴ Por lo general, el inicio de este trastorno es de manera súbita, por lo que no son claros los signos y síntomas iniciales; no obstante, se han descrito en varios pacientes síntomas generales, como mialgias, fiebre, dolor abdominal, artralgias, fatiga, náuseas o dolor lumbar; por lo que el cuadro clínico puede confundirse con otras enfermedades de afectación sistémica, además que pueden encontrarse hemorragias sin causas conocidas, asociadas con la trombocitopenia¹ con petequias en la piel, conocida como púrpura.²⁵

Si en el curso de la enfermedad no es diagnosticada en su etapa inicial, se pueden encontrar manifestaciones relacionadas con el problema microvascular, como infarto de miocardio, alteraciones neurológicas como cefalea o convulsiones, insuficiencia renal²⁶ y trombosis arterial y venosa.²⁴

Diagnóstico

El diagnóstico de la púrpura trombocitopénica trombótica es difícil en etapas tempranas porque los síntomas son muy inespecíficos, lo que da poco espacio a la sospecha diagnóstica, por lo que ésta se hace en etapas muy avanzadas reduciendo de esta manera las oportunidades para un tratamiento eficaz y oportuno. Para el diagnóstico debe considerarse: un recuento de plaquetas generalmente bajo ($< 100 \times 10^9$ células a $< 30 \times 10^9$ células por litro)¹ sin causa conocida,²⁷ baja actividad de la proteína ADAMTS13 ($< 10\%$ - $< 5\%$),²⁸⁻³¹ anticuerpos tipo IgG, IgM o IgA contra esta misma proteína (en los casos de

la manifestación autoinmunitaria),¹⁸ pruebas genéticas en el caso de que se sospeche púrpura trombocitopénica trombótica crónica para conocer el tipo de mutación que se presenta.³²

Se han utilizado otro tipo de pruebas para reconocer las alteraciones que la enfermedad produce en etapas avanzadas, como la elevación de la DHL en suero, troponinas cardíacas, electrocardiograma con evidencia de un infarto de miocardio sin elevación del ST¹ o afectación neurológica,¹⁸ aunque estas alteraciones dependen más de los órganos o sistemas afectados en cada caso. Asimismo, también deben tenerse en cuenta otros diagnósticos diferenciales, como el síndrome hemolítico urémico, el síndrome hemolítico urémico atípico, algunas neoplasias o medicamentos antineoplásicos como la gemcitabina, entre otros; sin embargo, la única enfermedad con tan baja actividad de la proteína ADAMTS13 es la púrpura trombocitopénica trombótica.¹

Aspectos genéticos

La causa fundamental de esta enfermedad es la deficiencia de la proteína ADAMTS13,⁹ que se encarga de dividir el factor von Willebrand (FVW)³³ para que se pueda unir al colágeno expuesto en el endotelio dañado,³⁴ esta deficiencia produce acumulación de multímeros del factor von Willebrand y de plaquetas que, a su vez, condicionan trombos por hiperreactividad del factor von Willebrand,⁹ ello se asocia con isquemia en los sitios afectados.¹ También, por este mecanismo, se produce la destrucción mecánica de los eritrocitos, lo que resulta en anemia hemolítica.³⁵ Esta enfermedad puede ser congénita causando púrpura trombocitopénica trombótica crónica, conocida como síndrome de Upshaw-Schulman o por mecanismos autoinmunitarios adquiridos, relacionada con la producción de autoanticuerpos (IgG4, IgG1, IgG2 y IgG3) anti-ADAMTS13, esta forma de

la púrpura trombocitopénica trombótica puede coexistir con otros procedimientos autoinmunitarios, lo que complica la elección de un tratamiento adecuado y su efectividad.³³

El gen alterado en la forma congénita es el ADAMTS13 C9ORF8 que se encuentra en el cromosoma 9q34, de 37 Kb y 29 exones, los que después de la transcripción y traducción originan una proteína que incluye un péptido señal y un propéptido;²⁵ la actividad de esta proteína puede regularse por su conformación y las interacciones entre sus dominios.³⁶ El trastorno genético se expresa con la deficiencia o disfunción de la proteína ADAMTS13 secundaria a mutaciones que pueden ser homocigotas o heterocigotas y son altamente variables,³⁷ habiéndose descrito las de tipo *missense*, del sitio de empalme, de marco de lectura, deleciones o inserciones. Estas mutaciones pueden encontrarse en varias generaciones de una familia; sin embargo, es posible que no se manifieste en todas porque son autosómicas recesivas, exceptuando las mutaciones c.4143_4144dupA en el exón 29 (marco de lectura) y c.3178C> T (p.R1060W) en el exón 24 (*missense*), por esto la púrpura trombocitopénica trombótica crónica afecta de igual manera a hombres y mujeres y se manifiesta principalmente en países como Escandinavia, Francia, Italia, Turquía y en personas residentes de Estados Unidos que tengan ascendencia europea.¹

Asimismo, en la variable autoinmunitaria de la enfermedad pueden encontrarse cierto tipo de alteraciones genéticas que predisponen a la aparición de esta enfermedad, por ejemplo, el polimorfismo c.1858C> T del gen PTPN22 que codifica una proteína tirosina fosfatasa importante en el proceso de activación de los linfocitos, también los locus que codifican las moléculas de antígenos leucocitarios humanos (HLA) DR y DQ juegan un papel en el aumento de la probabilidad de padecer este trastorno, éstos son

heredados como haplotipos y se han reportado en la bibliografía varios haplotipos asociados con el aumento o disminución de la susceptibilidad para padecer la enfermedad.³⁸

Tratamiento

No existe un tratamiento que sea cien por ciento efectivo o que resulte igual en todos los pacientes; sin embargo, la terapia de remplazo de plasma³⁹ disminuye la mortalidad en 10 a 20%²⁵ debido a que la remoción de parte del plasma del paciente ayuda a la eliminación de los multímeros de FVW, de los anti-ADAMTS13 y aumenta la acción de la proteína ADAMTS13, con lo que se obtiene mejoría notoria.¹ Asimismo, pueden prescribirse corticoesteroides como tratamiento coadyuvante de la terapia de remplazo de plasma en los casos en que la causa de la enfermedad sea autoinmunitaria,^{40,41} ya que se ha mostrado que este tipo de medicamentos disminuye la respuesta del sistema inmunitario. Se ha sugerido la administración de anticuerpos monoclonales, como el eculizumab, un inhibidor del factor 5 del complemento, prescrito inicialmente en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con resultados alentadores en SUH.⁴²⁻⁴⁵ El rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20 que propicia disminución de las concentraciones de inmunoglobulinas,⁴⁶ puede tener utilidad en casos de púrpura trombocitopénica trombótica autoinmunitaria y caplacizumab, un nanocuerpo anti-FVW probado en ensayos clínicos que evita la unión de las plaquetas al FVW defectuoso evitando de esta manera que se formen los trombos,²⁴ mostrando buenos resultados en la terapia. También se ha administrado el eltrombopag (agonista del receptor de trombopoyetina) en los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica crónica para incrementar la producción de plaquetas⁴⁷ con mejoría en el recuento de éstas y alivio de las manifestaciones clínicas. Asimismo, en estudios clínicos se ha demostrado que la N-acetilcisteína (NAC), un mucolítico,

reduce los enlaces disulfuro en el FVW, lo que disminuye el tamaño del multímero, lo que representa nuevas opciones de tratamiento.⁴⁸

REFERENCIAS

1. Kremer JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17020. doi: 10.1038/nrdp.2017.20.
2. Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo* 2017;11:220-226. doi: 10.1007/s12254-018-0429-6.
3. Birlutiu V, Birlutiu RM. Haemolytic-uremic syndrome due to infection with adenovirus: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(7). doi: 10.1097/MD.00000000000009895.
4. Yap Y, Sathar J, Law KB, Zulkurnain PA, Edmund SC, Chang KM, et al. Clinical characteristics and outcomes of thrombotic microangiopathy in Malaysia. *Blood Research* 2018;53(2):130-137. doi: 10.5045/br.2018.53.2.130.
5. Sridharan M, Go RS, Willrich MAV. Atypical hemolytic uremic syndrome: Review of clinical presentation, diagnosis and management. *J Immunol Methods* 2018;461:15-22. Doi: 10.1016/j.jim.2018.07.006.
6. Neave L, Scully M. Microangiopathic hemolytic anemia in pregnancy. *Transfus Med Rev* 2018;32(4):230-236. doi: 10.1016/j.tmr.2018.08.002.
7. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens* 2018;12:29-34. doi: 10.1016/j.preg.2018.02.007.
8. Plautz WE, Raval JS, Dyer MR, Rollins-Raval MA, Zuckerman BS, Neal MD. ADAMTS13: origins, applications, and prospects. *Transfusion* 2018;58(10):2453-2462. doi: 10.1111/trf.14804.
9. Schelpe A, Orlando C, Ercig B, Geeroms C, Pareyn I, Vandepitte N, et al. Child-onset thrombotic thrombocytopenic purpura caused by p.R498C and p.G259PfsX133 mutations in ADAMTS13. *Eur J Haematol* 2018 May 15. doi: 10.1111/ejh.13094.
10. Joseph A, Rafat C, Zafrani L, Mariani-Kurkdjian P, Veyradier A, Hertig A, et al. Early differentiation of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome in critically ill adults with thrombotic microangiopathy syndromes. *Crit Care Med* 2018;46(9):e904-e911. doi: 10.1097/CCM.0000000000003292.
11. Caeiro Alves F, Aguiar R, Pessegueiro P, Pires C. Thrombotic microangiopathy associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *BMJ Case Rep* 2018. doi: 10.1136/bcr-2017-222582.
12. Jodele S. Complement in pathophysiology and treatment of transplant-associated thrombotic microangiopathies. *Semin Hematol* 2018;55(3):159-166. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.04.003.

13. Özdemir BH, Ok Atılgan A, Yılmaz Akçay E, Özdemir G, Ayvazoğlu Soy E, Akdur A, et al. *De novo* thrombotic microangiopathy in renal transplant patients. *Exp Clin Transplant* 2018;16 Suppl 1(Suppl 1):131-135. doi: 10.6002/ect.TOND-TDTD2017.P27.
14. Atallah-Yunes SA, Soe MH. Drug-induced thrombotic microangiopathy due to cumulative toxicity of ixazomib. *Case Rep Hematol* 2018; 2018:7063145. doi: 10.1155/2018/7063145.
15. Wang X, Zhang S, Li L, Hua J, Zhu L, Li L, Zhang G. Ticagrelor-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(26):e11206. doi: 10.1097/MD.00000000000011206.
16. Baysal M, Ümit EG, Sarıtaş F, Kodal NS, Demir AM. Drug induced thrombotic microangiopathy with certolizumab pegol. *Balkan Med J* 2018;35(5):398-399. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.1224.
17. Demirsoy ET, Mehtap O, Atesoglu EB, Tarkun P, Eren N, Gedük A, et al. Dasatinib-induced immune mediated-thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci* 2018;57(2):222-224. doi: 10.1016/j.transci.2018.02.003.
18. Alwan F, Vendramin C, Vanhoorelbeke K, Langley K, McDonald V, Austin S, et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood J* 2017;130(4):466-471. doi: 10.1182/blood-2016-12-758656.
19. Masias C, Cataland SR. The role of ADAMTS13 testing in the diagnosis and management of thrombotic microangiopathies and thrombosis. *Blood* 2018;132(9):903-910. doi: 10.1182/blood-2018-02-791533.
20. Bennett CM, Neunert C, Grace RF, Buchanan G, Imbach P, Vesely SK, et al. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: Data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatr Blood Cancer* 2017;65(1). doi: 10.1002/pbc.26736.
21. Barbosa AM, Albuquerque R, Simoes CI, Saraiva FW, Gomes O, Da Silva MH, et al. Platelet count response to *Helicobacter pylori* eradication for idiopathic thrombocytopenic purpura in northeastern Brazil. *Braz J Hematol Hemotherapy* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.09.005>.
22. Cybulska A, Meintker L, Ringwald J, Krause SW. Measurements of immature platelets with haematology analysers are of limited value to separate immune thrombocytopenia from bone marrow failure. *Br J Haematol* 2017;177(4):612-619. doi: 10.1111/bjh.14628.
23. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic anemia: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician* 2018;98(6):354-361.
24. Peyvani F, Scully M, Kremer JA, Knöbl P, Cataland S, De Beuf K, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemostasis* 2017;15(7):1448-1452. doi: 10.1111/jth.13716.
25. Ercig B, Wichapong K, Reutelingsperger CPM, Vanhoorelbeke K, Voorberg J, Nicolaes GAF. Insights into 3D structure of ADAMTS13: A stepping stone towards novel therapeutic treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 2018;118(1):28-41. doi: 10.1160/TH17-06-0404.
26. Atrash S, Sasapu A, Pandey S, Cottler-Fox M, Motwani P. Complement regulatory genetic mutations in the setting of autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: a case series. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2017;2(1):69-73. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2017.11.004.
27. Arnold DM, Nazy I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N, et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Advances* 2017;1(25):2414-2420. doi: 10.1182/bloodadvances.2017010942.
28. Jia X, He Y, Ruan CG. Research advances of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2018;26(4) :1230-1234. <http://dx.doi.org/10.7534/j.issn.1009-2137.2018.04.048>.
29. Pandey S, Cottler-Fox M. ADAMTS13 testing methodologies and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): Conflicting results can pose a clinical dilemma. *Ann Clin Lab Sci* 2018;48(3):373-376.
30. Bommer M, Wölfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The differential diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(19) :327-334. doi: 10.3238/arztebl.2018.0327.
31. Oka S, Nohgawa M. EB virus reactivation triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in a healthy adult. *Leuk Res Rep* 2017;8:1-3. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.lrr.2017.06.001>.
32. Conboy E, Partain PI, Warad D, Kluge ML, et al. A severe case of congenital thrombotic thrombocytopenia purpura resulting from compound heterozygosity involving a novel ADAMTS13 pathogenic variant. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40(1):60-62. doi: 10.1097/MPH.0000000000000895.
33. Roose E, Schelpe AS, Joly BS, Peetermans M, Verhamme P, Voorberg J, et al. An open conformation of ADAMTS13 is a hallmark of acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2018;16(2):378-388. doi: 10.1111/jth.13922.
34. South K, Freitas MO, Lane DA. A model for the conformational activation of the structurally quiescent metalloprotease ADAMTS13 by von Willebrand factor. *J Biol Chem* 2017;292(14):5760-5769. doi: 10.1074/jbc.M117.776732.
35. Schapkaitz E, Schickerling TM. The diagnostic challenge of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in children: case report and review of the literature. *Lab Med* 2018;49(3):268-271. doi: 10.1093/labmed/lmy015.
36. Nowak AA, O'Brien H, Henne P, Doerr A, Vanhoorelbeke K, Laffan MA, et al. ADAMTS13 glycans and conformation-dependent activity. *J Thromb Haemost* 2017;15(6):1155-1166. doi: 10.1111/jth.13688.

37. Fidalgo T, Martinho P, Pinto CS, Oliveira AC, Salvado R, Borràs N, et al. Combined study of ADAMTS13 and complement genes in the diagnosis of thrombotic microangiopathies using next-generation sequencing. *Res Pract Thromb Haemost* 2017;1(1):69-80. <https://doi.org/10.1002/rth2.12016>.
38. Sinkovits G, Szilágyi A, Farkas P, Inotai D, Szilvási A, Tordai A, et al. The role of human leukocyte antigen DRB1-DQB1 haplotypes in the susceptibility to acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Human Immunol* 2016. doi: 10.1016/j.humimm.2016.11.005.
39. Momtaz M, Fayed A, Marzouk K, Shaker A. Therapeutic plasma exchange outcomes in Cairo university hospitals: 6 years experience. *Ther Apher Dial* 2018. doi: 10.1111/1744-9987.12710.
40. Takase K, Kada A, Iwasaki H, Yoshida I, Sawamura M, Yoshio N, et al. High-dose dexamethasone therapy as the initial treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura: protocol for a multicenter, open-label, single arm trial. *Acta Med Okayama* 2018;72(2):197-201. doi: 10.18926/AMO/55863.
41. Joly BS, Vanhoorelbeke K, Veyradier A. Understanding therapeutic targets in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med* 2017;43(9):1398-1400. doi: 10.1007/s00134-016-4662-3.
42. Olson SR, Lu E, Sulpizio E, Shatzel JJ, Rueda JF, DeLoughery TG. When to stop eculizumab in complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Am J Nephrol* 2018;48(2):96-107. doi: 10.1159/000492033.
43. Tagle R, Rivera G, Walbaum B, Sepúlveda RA. Atypical hemolytic uremic syndrome. Report of two cases treated with eculizumab. *Rev Med Chil* 2018;146(2):254-259. doi: 10.4067/s0034-98872018000200254.
44. Vondrák K, Seeman T. Successful 7-year eculizumab treatment of plasmapheresis-resistant recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome due to complement factor h hybrid gene: a case report. *Transplant Proc* 2018;50(3):967-970. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.012.
45. Sasapu A, Cottler-Fox M, Motwani P. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2017;30(2):182-183.
46. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, Roose E, Provôt F, Galicier L, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2018. doi: 10.1182/blood-2018-04-840090.
47. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MS, Burgess P, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 2017;130(23):2527-2536. doi: 10.1182/blood-2017-04-748707.
48. Tersteeg C, Roodt J, Van Rensburg WJ, Dekimpe C, Vandeputte N, Pareyn I, et al. N-acetylcysteine in preclinical mouse and baboon models of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017;129:1030-1038. doi: 10.1182/blood-2016-09-738856.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.