

Uso de la IgG Anti-D (Rh) o Inmunoglobulina humana polivalente intramuscular en el tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Autoinmune Crónica.

Gilberto Vizcaíno, María Diez-Ewald, Melvis Arteaga-Vizcaíno, Enrique Torres.

Con la asistencia técnica de Nelson Fernández, Trina de Oroño y Carmen de Suárez.

Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina,
Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo, Venezuela.

Palabras claves: IgG anti-D, Inmunoglobulina, Púrpura, Trombocitopenia.

Resumen. En el presente trabajo se compara el efecto de la administración de IgG anti-D sola o en asociación con prednisona y de la Inmunoglobulina (Ig) humana polivalente, en bajas concentraciones, ambas por vía intramuscular (i.m.), en relación con la respuesta plaquetaria en pacientes con PTA crónica. Se estudiaron un total de 40 pacientes (14 niños, 26 adultos), 11 de los cuales estaban esplenectomizados: 20 pacientes recibieron una dosis única de 300 ug de IgG anti-D, a 6 pacientes se les inyectó una dosis de 300 ug de IgG anti-D + 0,5 mg/kg de peso de prednisona por vía oral durante un mes y 14 pacientes recibieron 640 mg de Ig humana polivalente. Cada paciente fue estudiado en forma secuencial mediante biometría hemática de rutina, índice de reticulocitos, prueba de Coombs directa y determinación de C₃ y C₄. Previamente se había determinado el grupo sanguíneo y el Rh. La respuesta plaquetaria al tratamiento se evaluó como: refractarios (sin respuesta), respuesta favorable (más de 50.000 plaquetas por ul en relación con el conteo inicial) y remisión prolongada si superaban el mes con conteo plaquetario superior a 50.000 /ul. Se observó respuesta favorable en el 74% de los pacientes a quienes se les inyectó IgG anti-D sola o en asociación con prednisona y en el 42,8% de los casos que recibieron Ig polivalente. Al administrar 600 ug de IgG anti-D a 7 pacientes refractarios, solo se halló respuesta favorable en un caso. Los pacientes no esplenectomizados lograron mejor respuesta inicial que los esplenectomizados (62% vs 45%) y los niños mostraron mayor incidencia de

casos favorables que los adultos ($p < 0,05$). Se obtuvo un 45% de remisiones prolongadas (uno de los pacientes era Rh negativo) cuando se empleó la IgG anti-D sola o en combinación con prednisona y 28,5% al usar la Ig polivalente. Los parámetros hematológicos y serológicos no sufrieron modificaciones importantes en ninguno de los pacientes. Se concluye que la inyección intramuscular en bajas concentraciones de IgG anti-D o de Ig polivalente produce un aumento del conteo plaquetario en ciertos pacientes con PTA crónica, especialmente niños y aquellos casos que no habían recibido tratamiento con inmunoglobulinas con anterioridad, siendo más eficaz la IgG anti-D. El tratamiento es seguro, fácil de administrar ambulatoriamente y de bajo costo.

Recibido: 09-11-92. Aceptado: 09-02-93.

INTRODUCCIÓN

La Púrpura Trombocitopénica Autoinmune (PTA) es una enfermedad caracterizada por manifestaciones hemorrágicas cuya severidad está relacionada primariamente con el conteo plaquetario. La trombocitopenia se produce por destrucción periférica de las plaquetas circulantes al intervenir una reacción inmunológica que compromete anticuerpos antiplaquetarios y receptores Fc de macrófagos del sistema reticuloendotelial (12). El tratamiento de esta enfermedad consiste en provocar un bloqueo o efecto inhibitorio del mecanismo antes mencionado mediante el uso de esteroides y/o esplenectomía con el propósito de eliminar el sitio de mayor destrucción plaquetaria y de producción de anticuerpos. Recientemente se ha estado utilizando la inmunoglobulina intravenosa como indicación terapéutica (8). Diez a 20% de los pacientes con PTA pasan a una etapa de cronicidad por no haber respondido al tratamiento en un lapso de seis meses. Se han intentado varias alternativas terapéuticas en este grupo de pacientes con resultados variables, siendo más consistentemente favora-

bles los estudios sobre el uso de inmunoglobulinas bien sea en la forma intravenosa a altas dosis (4, 7, 21) o como inmunoglobulina anti-D (Rhesus) (1, 3, 14, 17, 19, 20.). El empleo de inmunoglobulina (gammaglobulina) humana polivalente por vía intramuscular no está bien documentado como alternativa terapéutica en PTA. Uno de los posibles mecanismos de acción de las inmunoglobulinas sería un efecto bloqueador de receptores Fc del macrófago (9), pero en el caso de la IgG anti-D se ha propuesto una inmunocompetencia con los anticuerpos antiplaquetarios, sustituyéndolos por anticuerpos de globulos rojos sensibilizados (3, 16).

El objetivo del presente estudio es comparar el efecto de la IgG anti-D y de la Inmunoglobulina (Ig polivalente) humana por vía intramuscular (i.m.), en bajas concentraciones, sobre el conteo plaquetario de pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 40 pacientes, de edades comprendidas entre 4 y 65 años, que fueron seleccionados por reunir criterios clínicos y de labora-

torio de PTA. Se catalogaron como

PTA crónica por ser refractarios al tratamiento inmunosupresor con esteroides después de un lapso de seis meses desde el inicio de su enfermedad, algunos pacientes habían recibido otras modalidades terapéuticas que incluían inmunosupresores no esteroideos, esplenectomía, hormonas masculinas (Danazol) y altas dosis de IgG endovenosa. Al comenzar este estudio todos los pacientes estaban sin medicación alguna desde más de un mes previo al estudio y se obtuvo el consentimiento de cada sujeto o familiar directo para ser incluido en la investigación.

Veinte pacientes (14 de sexo femenino, 6 del masculino) y 5 de los cuales habían sido esplenectomizados, recibieron 300 ug de IgG anti-D (Rhogam Ortho) en dosis única i.m.

Un segundo grupo compuesto por seis pacientes (3 de cada sexo, 4 de ellos esplenectomizados), recibieron un esquema de una dosis única de 300 ug de IgG anti-D i.m. más 0,5 mg/Kg de peso de prednisona por vía oral durante un mes.

Catorce pacientes (10 de sexo femenino y 4 de sexo masculino), 3 de ellos esplenectomizados, recibieron 320 mg diarios por 2 días de Inmunoglobulina (Gammaglobulina) humana polivalente i.m. (Berna).

A siete pacientes (6 de sexo femenino) que incluían 3 esplenectomizados y que no respondieron a la IgG anti-D después de un mes de observación, se les administraron 600 ug de IgG anti-D i.m. (300 ug diarios por 2 días).

Todos los pacientes fueron estudiados previamente y en forma se-

cuencial mediante pruebas de bio-

metría hemática de rutina, reticulocitos, prueba de Coombs directo y niveles séricos de C₃ y C₄, además se determinó el grupo sanguíneo y el Rh. Los pacientes fueron evaluados de la siguiente manera: respuesta plaquetaria inicial durante dos semanas después del tratamiento; en este caso fueron catalogados como refractarios (sin respuesta) y respuesta favorable (aumento del conteo plaquetario en más de 50.000/ul en relación con el conteo inicial). Si la respuesta fue favorable y tuvo una duración mayor de un mes, el paciente se consideraba como remisión prolongada.

El análisis estadístico consistió en el cálculo de probabilidad (p) mediante la t de Student y la prueba del χ^2 .

RESULTADOS

En la Tabla I puede observarse la respuesta plaquetaria inicial (7º día) a los distintos esquemas de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas entre las modalidades terapéuticas empleadas y tampoco se halló diferencia entre los pacientes fueran o no esplenectomizados, a pesar de que hubo mayor respuesta en los no esplenectomizados (62% vs 45%). Uno de los pacientes que respondió favorablemente pertenecía al grupo sanguíneo O Rh negativo, el cual recibió 300 ug de IgG anti-D.

Los niños mostraron una respuesta inicial significativamente mayor a los esquemas de tratamiento empleados, en comparación con los adultos (p < 0,05); cuando se usó

TABLA I

RESPUESTA PLAQUETARIA INICIAL A LOS DIFERENTES ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINAS EN PACIENTES CON PTA CRONICA. EFECTO DE LA ESPLENECTOMIA

TRATAMIENTO	GRUPOS		TOTAL DE CASOS CON RESPUESTA
	Con esplenectomía n/RF*	Sin esplenectomía n/RF	
IgG anti-D 300 µg (20)	5/3	15/10	13
IgG anti-D 300 µg + 0,5 mg/kg PRED (6)	4/2	2/2	4
Ig polivalente 640 mg (14)	2/0	12/6	6
TOTAL (40)	11/5 (45%)	29/18 (62%)	23 (57,5%)

() Número de casos

* Número de casos /Respuesta favorable

la IgG anti-D, el porcentaje de respuestas fue significativamente diferente en los niños, que al emplear Ig polivalente ($p < 0,05$) (Tabla II).

El máximo contaje plaquetario se logró entre los 4,6 y 14,4 días dependiendo del esquema utilizado, encontrándose solo diferencia signi-

TABLA II

RESPUESTA PLAQUETARIA INICIAL EN NIÑOS Y ADULTOS CON PTA CRONICA A LOS DIFERENTES ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

TRATAMIENTO	NIÑOS n/RF*	ADULTOS n/RF	TOTAL n/RF
IgG anti-D 300 µg (20)	6/6	14/7	20/13
IgG anti-D 300 µg + 0,5 mg/kg PRED (6)	2/2	4/2	6/4
Ig polivalente 640 mg (14)	6/3**	8/3	14/6
TOTAL (40)	14/11 (78,5%)*	26/12 (46,1%)	40/23 (57,5%)

() Número de casos

* Número de casos/ Respuesta favorable

** $P < 0,05$ comparada con IgG anti-D

*** $p < 0,05$ comparada con adultos.

ficativa al emplear la asociación de IgG anti-D con prednisona (Tabla III).

grupos que recibieron IgG anti-D, respondieron en mayor proporción y la duración de la respuesta plaque-

TABLA III
RESPUESTA PLAQUETARIA AL TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINAS POR VIA INTRAMUSCULAR EN PACIENTES CON PTA CRONICA

TRATAMIENTO	MAX. CONTAJE PLAQUETARIO (PLAQUETAS $\times 10^3/\mu\text{l}$)	TIEMPO EN ALCANZAR EL MAX. CONT. PLAQ. (DIAS)
IgG anti-D 300 μg (20)	146,3 \pm 11,6	9,6 \pm 0,9
IgG anti-D 300 μg + 0,5 mg/kg PRD (6)	189,3 \pm 55,6	4,6 \pm 0,9*
Ig polivalente 640 mg (14)	97,6 \pm 30,5	14,4 \pm 3,0

Los valores están expresados en $\bar{x} \pm \text{EE}$

() Número de casos

* $p < 0,01$ IgG anti-D + prednisona vs Ig polivalente

La Tabla IV muestra la evolución de los pacientes en relación a los esquemas de tratamiento empleados. Puede observarse que los

taria fue significativamente más prolongada que el grupo que recibió Ig polivalente.

TABLA IV
EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON PTA CRONICA TRATADOS CON INMUNOGLOBULINAS POR VIA INTRAMUSCULAR

TRATAMIENTO	REMISIONES PROLONGADAS (%)	DURACION (DIAS)*
IgG anti-D 300 μg (20)	40	146,7 \pm 26,3**
IgG anti-D 300 μg + 0,5 mg/kg PRD (6)	50	142,0 \pm 42,8***
Ig polivalente 640 mg (14)	28,5	38,0 \pm 15,8

() Número de casos

* Valores expresados en $\bar{x} \pm \text{EE}$

** $p < 0,01$ comparado con Ig polivalente

*** $p < 0,05$ comparado con Ig polivalente

De siete pacientes que no habían respondido inicialmente a 300 ug de IgG anti-D y que se les inyectó de nuevo pero en dosis de 600 ug, se observó respuesta prolongada solamente en un paciente adulto esplenectomizado, quien elevó el conteo plaquetario en más de 50.000/ul durante 56 días.

La concentración de hemoglobina, el hematocrito y el índice de reticulocitos no sufrieron cambios significativos en ninguno de los pacientes. La prueba de Coombs se hizo positiva en todos los pacientes que recibieron IgG anti-D con excepción del paciente Rh negativo, regresando a la negatividad después de un período aproximado de un mes. Los valores de C₃ y C₄ no sufrieron modificaciones durante el curso del tratamiento a excepción de un paciente que mostró hipocomplementemia transitoria después de la inyección de Ig polivalente.

De los 11 pacientes que alcanzaron remisiones prolongadas con la IgG anti-D, 6 aun mantienen conteo plaquetario normal después de dos años y 2 permanecen estables, sin tratamiento y conteo plaquetario superior a 100.000/ul. Los cuatro pacientes que obtuvieron remisiones prolongadas con la Ig polivalente humana recayeron en un lapso de 2 meses.

DISCUSION

La inyección de 300 ug de IgG anti-D por vía intramuscular, sola o combinada con prednisona por vía oral, produjo un efecto inmediato con un aumento del conteo plaquetario superior a 50.000/ul en el 74%

de los casos y logró el 45% de respuesta prolongada después de un mes, 8 pacientes (30,7%) actualmente están en remisión. Al duplicar la dosis (600 ug de IgG anti-D) y administrársela a 7 pacientes refractarios a la dosis de 300 ug, solo se observó una respuesta plaquetaria significativa en un paciente. Con respecto a la Inmunoglobulina polivalente humana intramuscular, a pesar de que se produjo un incremento del conteo plaquetario inicial en el 42,8% de los pacientes, el máximo conteo plaquetario se obtuvo a las dos semanas, respuesta más tardía que la encontrada con IgG anti-D. El porcentaje de pacientes en remisión prolongada fue menor (28,5%) y la duración del efecto muy corta (aprox. 2 meses).

Como ha sido señalado en otras publicaciones(3, 8, 20), las inmunoglobulinas provocan dos modalidades de respuesta en relación con el aumento del conteo plaquetario: inicialmente, durante las dos primeras semanas, se produce un incremento máximo que afecta a la mayoría de los pacientes y posteriormente un grupo de pacientes recae, mientras que otros mantienen remisión prolongada. Este patrón de respuesta plaquetaria en pacientes con PTA crónica permite sospechar que el mecanismo de acción de la IgG anti-D es complejo, en primer lugar se produciría interacción de los receptores Fc del macrófago con anticuerpos anti-globulos rojos sensibilizados, lo que establecería una inmunocompetencia con los anticuerpos antiplaquetarios (16). Posteriormente, por mecanismos no bien definidos se produce una inmunomo-

dulación (3, 10) que ocasiona un efecto anti-idiotípico con disminución de la síntesis de anticuerpos; además se describen modificaciones de subpoblaciones linfocitarias, como aumento de linfocitos CD8 (11).

La buena respuesta en un paciente Rh negativo, apoya el criterio de que existen acciones distintas a la provocación de un bloqueo del macrófago (13, 14, 15). Las preparaciones intramusculares de IgG anti-D contienen además de los anticuerpos específicos, inmunoglobulinas no específicas; algunos autores atribuyen el efecto beneficioso observado en estos pacientes, a esta fracción no específica de IgG (18).

El efecto de las inmunoglobulinas sobre el aumento del contejo plaquetario aparentemente no es dosis dependiente (3), así como tampoco influye la vía de administración (6), en el caso de la IgG anti-D de este estudio, al emplear la vía intramuscular, el máximo incremento plaquetario se logró a los nueve días, similar a cuando se usa la vía intravenosa (3). Al parecer, la asociación de esteroides con inmunoglobulina en el tratamiento de estos pacientes, ejerce un efecto sinérgico en algunos casos, acortando el tiempo del máximo incremento plaquetario y permitiendo una respuesta favorable en la mitad de los pacientes. En relación a su mecanismo de acción, aparentemente esta asociación no produce bloqueo del sistema reticulo-endotelial (2), probablemente estaría involucrada una disminución en la síntesis de anticuerpos.

La IgG anti-D fue especialmente efectiva en niños y en aquellos pacientes que no habían recibido

con anterioridad inmunoglobulinas,

A pesar que algunos autores mencionan que los pacientes esplenectomizados no responden bien a la terapia con IgG anti-D (16, 17), en el presente trabajo 5 de 11 pacientes esplenectomizados (45%) lograron remisiones prolongadas.

En acuerdo con otros autores (1), en este trabajo se demuestra que, dosis únicas y en bajas concentraciones de IgG anti-D son efectivas; al comparar éstas con altas dosis de inmunoglobulina intravenosa, se observa un efecto similar en lo referente a respuesta plaquetaria, porcentaje de remisiones iniciales y prolongadas y duración de las mismas (8, 9), con la diferencia que la respuesta plaquetaria es más rápida en esta última. Los resultados también son similares cuando se utiliza la IgG anti-D en dosis mayores y mantenidas a los obtenidos en este estudio (3, 14, 17). La administración de Ig polivalente, no obstante haberse obtenido respuesta en algunos pacientes, no alcanzó la efectividad lograda con la IgG anti-D.

Se debe tener especial cuidado en no consumir innecesariamente las reservas de este producto, ya que también se utiliza en la prevención de la enfermedad hemolítica del recién nacido (5).

El presente estudio demuestra que la administración de IgG anti-D por vía intramuscular y en bajas concentraciones es útil para el tratamiento ambulatorio de la PTA crónica porque es efectiva, segura, fácil de administrar y de bajo costo (aproximadamente 5% del costo de la IgG intravenosa), recomendándose solo

en pacientes seleccionados y nunca como tratamiento de emergencia.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo ha sido financiado por CONDES-LUZ y CONICIT, Venezuela.

ABSTRACT

Intramuscular IgG Anti-D or human polivalent Immunoglobulin in the treatment of chronic Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. Vizcaino G. (Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo, Venezuela), Diez-Ewald M., Arteaga-Vizcaino M., Torres, E. *Invest Clin* 33(4): 165-174, 1992.

The present study compares the effect of the intramuscular injection of low doses of IgG anti-D or human polivalent immunoglobulin (Ig) on the platelet count of patients with CATP. Forty patients (14 children, 26 adults), 11 who had undergone splenectomy, were divided in the following groups of treatment: 20 patients received a single injection of 300 ug of IgG anti-D, 6 patients received the same dose as above plus 0,5 mg/kg daily of prednisone v.o and 14 patients received 640 mg of polivalent Ig. Each patient was sequentially studied by measuring peripheral blood parameters, reticulocyte index, direct Coombs' test and C₃- C₄ determinations. Their blood group and Rh factor had been previously determined. The platelet response was evaluated as refractory (no response) and favorable (platelet

increment over 50.000/ul compared

with initial platelet count). Patients with a favorable response over a month were considered as a prolonged remission. The results showed a favorable platelet response in 74% of the patients that received a single injection of IgG anti-D alone (one of the patients was Rh negative) or associated to prednisone, and 42,8% of the cases when polivalent Ig was used. The patients who had not undergone splenectomy obtained better results than the group with splenectomy (62% vs 45%) and children showed a better response than adults (78,5% vs 46,1%). Forty five percent of prolonged remissions (including the Rh negative patient) were obtained with both schemes of IgG anti-D administration and only 28,5% when polivalent Ig was used. The remissions were significantly longer with IgG anti-D ($p < 0,01$). The hematological and serological parameters did not show any significant modifications in all the cases and there was no adverse effects with the treatment. In conclusion, the intramuscular injection of immunoglobulins, especially IgG anti-D, produce an increase in the platelet count in some patients with CATP, several of them can obtain prolonged remissions, particularly children and patients that had not received immunoglobulins previously. This treatment is safe, ambulatory, easy to administer, and relatively inexpensive.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- BAGLIN T.P., SMITH M.P., BOUGHTON B.J.: Rapid and complete response of immune

- thrombocytopenic purpura to a single injection of Rhesus anti-D immunoglobulin. *The Lancet* I:1329-1330, 1986.
- 2- BUDDE U., AUCH D., NIESE D., SCHFER C., RESKE S.N., SCHMIDT R.E.: Reticuloendothelial system Fc-receptor in patients with immune thrombocytopenia after treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Scand J Haematol* 37:124-128, 1986.
 - 3- BUSSEL J.B., GRAZIANO J.N., KIMBERLY R.P., PAHWA S., ALEDORT L.M.: Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: analysis of efficacy, toxicity, and mechanism of effect. *Blood* 77:1884-1893, 1991.
 - 4- CARROLL R.R., NOYENS N.D., KITCHENS C.S.: High-dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with immune thrombocytopenic purpura. *JAMA* 249:1748-1750, 1983.
 - 5- GABRA G.S., MITCHELL R.: Anti-D immunoglobulin and immune thrombocytopenia. A problem of ethics in blood transfusion practice. *Vox Sang* 54:246, 1988.
 - 6- GRINGERI A., CATTANEO M., SANTAGOSTINO E., MANUCCI P.M.: Intramuscular anti-D immunoglobulins for home treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 80:337-340, 1992.
 - 7- IMBACH P., D'APPUZZO V., HIRT A., BAUMGARTNER C.: High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *The Lancet* I:1227-1231, 1981.
 - 8- IMBACH P.: Intravenous immunoglobulin therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune-related disorders: review and update of our experiences. *Pediatr Infect Dis J* 7:120-125, 1988.
 - 9- IMBACH P., LUNGIT.W.: Possible mechanisms of action of intravenous immunoglobulin treatment in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blut* 46:117-124, 1983.
 - 10- KIMBERLY R.P., SALOMON J.E., BUSSEL J.B., KUNTZ-GROW M., HILGARTNER M.W.: Modulation of mononuclear phagocyte function by intravenous gammaglobulin. *J Immunol* 132:745-750, 1984.
 - 11- MACEY M.G., NEWLAND A.C.: CD4 and CD8 subpopulation changes during high dose intravenous immunoglobulin treatment. *Br J Haematol* 76:513-520, 1990.
 - 12- Mc MILLAN R.: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *New Eng J Med* 304:1135-1147, 1981.
 - 13- MOISE K.J., CANO L.E., SALA D.J.: Resolution of severe thrombocytopenia in a pregnant patient with rhesus-negative blood with autoimmune thrombocytopenic purpura after intravenous rhesus immune globulin. *Am J Obstet Gynecol* 162:1237-1238, 1990.
 - 14- OKSENHENDLER E., BIERLING P., BROSSARD Y., SHENMETZLER C., GIRARD P.M., SELIGMANN M., CLAUVEL J.P.: Anti-Rh immunoglobulin therapy for human immunodeficiency virus-related immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 71:1499-1502, 1988.
 - 15- ROSSI E., DAMASIO E.E., CERRI R., SOGNO G., LERCARI G., INCAGLIATO M., MARMONT A.: Rhesus antibody treatment for idiopathic thrombocytopenic

- purpura in Rh-negative patient. *Hematologica* 73:521-523, 1988.
- 16- SALAMA A., MUELLER-ECKHARDT C., KEIFEL V.: Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia. Competitive inhibition of reticulo endothelial system function by sequestration of autologous red blood cells. *The Lancet* II: 193-195, 1983.
- 17- SALAMA A., KEIFEL V., AMBERG R., MUELLER-ECKHARDT C.: Treatment of Autoimmune thrombocytopenic purpura with rhesus antibodies (Anti-RhoD). *Blut* 49:29-35, 1984.
- 18- SMITH N.A., CHAKRAVERTY R.K., BOUGHTON B.J.: The successful treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with the low dose non specific IgG component of anti-D immunoglobulin. *Clin Lab Haematol* 12:131-136, 1990.
- 19- SMITH W.C.: Effect of IgG anti-Rho (D) in adult patients with Chronic autoimmune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 24:463-464, 1987.
- 20- VIZCAINO G., DIEZ-EWALD M., LEON M., RUBIO M., LEON-AVILA E., URDANETA-RAMOS B., GARCIA-BOSCAN L.: Respuesta plaquetaria a bajas dosis de inmunoglobulina G anti-D (Rhesus) en Púrpura trombocitopénica autoinmune crónica. Estudio de 18 casos. *Invest Clin* 29:3-10, 1988.
- 21- WARRIER I.A., FISHER J.M.: Intravenous gammaglobulin (Gamma Immune) for treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). A two year follow-up. *Am J Hematol* 23:323-328, 1986.