



El papel de los estimulantes de trombopoyetina (eltrombopag y romiplostim) en trombocitopenia inmune secundaria a Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Esteban Toro-Vélez¹, Santiago Nova-Escobar¹, Daniel Jaramillo-Arroyave²

RESUMEN

Introducción: la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es una manifestación hematológica frecuente en el lupus eritematoso sistémico (LES). Los corticoesteroides son la primera línea de manejo para la trombocitopenia moderada o grave, en conjunto con antimaláricos y otros inmunosupresores. En casos particulares, en donde la respuesta a las intervenciones iniciales no sea la adecuada, se cuenta con terapias de segunda línea.

Objetivo: esta revisión narrativa se enfocará en dos medicamentos agonistas del receptor de trombopoyetina (RTPO): eltrombopag y romiplostim y en su papel en la PTI secundaria a LES. Además, se revisará su perfil farmacológico, dosis e indicaciones en el contexto de esta enfermedad.

Métodos: se realizó una búsqueda de literatura en diferentes bases de datos, se analizaron artículos científicos y guías de manejo, tanto de LES como de trombocitopenia inmune, con el fin de contestar diferentes preguntas clínicas surgidas en el escenario de la práctica cotidiana.

Resultados y conclusiones: el uso de los estimulantes de TPO es una alternativa terapéutica para escenarios particulares de pacientes con LES y trombocitopenia inmune. Sin embargo, son necesarios estudios enfocados en esta población específica para poder hacer recomendaciones acertadas acerca de su manejo. Los datos actuales son extrapolados de la trombocitopenia inmune primaria.

PALABRAS CLAVE

Lupus Eritematoso Sistémico; Púrpura Trombocitopénica Idiopática; Receptores de Trombopoyetina

¹ Médico, Universidad CES, Facultad de Medicina Universidad CES, Medellín, Colombia.

² Médico Internista, Reumatólogo, Epidemiólogo, Docente Facultad de Medicina, Universidad CES; IPS Universitaria, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Daniel Jaramillo-Arroyave; dajaramillo@ces.edu.co

Recibido: septiembre 11 de 2020

Aceptado: enero 18 de 2021

Cómo citar: Toro-Vélez E, Nova-Escobar S, Jaramillo-Arroyave D. El papel de los estimulantes de trombopoyetina (eltrombopag y romiplostim) en trombocitopenia inmune secundaria a Lupus Eritematoso Sistémico (LES). *Iatreia*. 2021 Jul-Sep;34(3):253-9. DOI 10.17533/udea.iatreia.100.

SUMMARY

Role of thrombopoietin stimulating agents (Eltrombopag and Romiplostim) in immune thrombocytopenia secondary to SLE

Introduction: Immune thrombocytopenia is a frequent hematologic manifestation in systemic lupus erythematosus (SLE). Corticosteroids are the first line of treatment for moderate to severe thrombocytopenia in this disease, in conjunction with antimalarials or other immunosuppressants. In particular cases where the response to initial interventions is not achieved, second-line therapies with different mechanisms of action are available.

Objective: This narrative review will focus on two thrombopoietin receptor agonist drugs (TPO-RA): eltrombopag and romiplostim, and their role in immune thrombocytopenia secondary to SLE. In addition, its pharmacological profile, dose and indications will be reviewed in the context of this disease.

Methods: A literature search was conducted in different databases; scientific articles and guidelines were analyzed, both for SLE and immune thrombocytopenia. With the purpose of answering different clinical questions that constantly arise in the scene of daily practice.

Results and conclusions: The use of TPO-RA stimulants is a therapeutic alternative for particular scenarios in patients with SLE and immune thrombocytopenia, however studies focused on this particular population are necessary to be able to make strong recommendations about its utility. Current data are extrapolated from primary immune thrombocytopenia.

KEY WORDS

Lupus Erythematosus, Systemic; Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic; Receptors, Thrombopoietin

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia es una manifestación hematológica frecuente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Está presente hasta en un 30 % de los pacientes al momento del diagnóstico o, como antecedente de este, en un 16 % (1,2).

La etiología de la trombocitopenia en LES es variada y puede ser secundaria a fenómenos autoinmunes, inducida por medicamentos, microangiopática, por coagulación intravascular diseminada o por secuestro esplénico, entre otras (3). En la relacionada con fenómenos de autoinmunidad, el principal mecanismo de destrucción plaquetaria se debe a la presencia de anticuerpos antiplaquetarios que están presentes hasta en el 60 % de los pacientes (3).

Se sabe que existen dos tipos de anticuerpos dirigidos contra las plaquetas: anticuerpos contra el receptor de trombopoyetina (RTPO) y aquellos contra la glicoproteína IIb/IIIa de membrana (3,4).

Aquellos pacientes con anticuerpos anti GP IIb/IIIa presentan densidad megacariocítica normal o aumentada, mientras que aquellos que exteriorizan anticuerpos dirigidos contra RTPO, frecuentemente presentan hipoplasia megacariocítica (3,4). Estos últimos tienden a tener una peor respuesta al tratamiento con corticoesteroides y gammaglobulinas, ya que tienen un bloqueo en la señal de la trombopoyetina (TPO), lo que inhibe la megacariogénesis en la médula ósea. Lo anterior sustenta la racionalidad biológica del uso de medicamentos que actúan directamente en el RTPO como alternativa terapéutica (2,4). Por lo tanto, esta revisión busca recopilar y exponer las indicaciones actuales de los agonistas del RTPO para la PTI en LES.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura publicada entre enero del año 1999 y diciembre 31 de 2019 en los motores de búsqueda PubMed, Embase y Google Scholar, limitada a los idiomas inglés y español. Esta incluyó artículos de diferente tipo (revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, guías y recomendaciones de sociedades científicas, ensayos clínicos, estudios observacionales) que facilitaran contestar diferentes preguntas clínicas surgidas en el escenario de la práctica cotidiana. En los escenarios en donde las intervenciones no tenían evidencia suficiente respecto a los pacientes con LES, se decidió presentar los datos concernientes a trombocitopenia inmune primaria con el fin de contar con un punto de partida que permite comprender el papel de los fármacos mencionados en la resolución del problema propuesto.

¿Qué son eltrombopag y romiplostim? ¿Cómo actúan? ¿Qué efectos adversos presentan?

Existen dos medicamentos agonistas del RTPO (eltrombopag y romiplostim) aprobados por el Invima, European Medicines Agency (EMA) y Food and Drug Administration (FDA) (5-10). Su uso ha ido en aumento durante los últimos años para el manejo de trombocitopenia inmune primaria y en LES, particularmente en los casos refractarios a la terapia convencional (11).

Eltrombopag es una molécula no peptídica que se une al dominio transmembrana del RTPO, activando el crecimiento y la diferenciación de los megacariocitos, con el consecuente aumento del conteo plaquetario. Se administra por vía oral en tabletas de 25, 50 y 75 mg, sabiendo que la absorción se ve afectada con los alimentos y cationes divalentes como el calcio, por lo que se recomienda su administración dos horas antes o después de ingerir alimentos (3).

Romiplostim es un péptido con alta afinidad al sitio de unión de la trombopoyetina en el RTPO. A diferencia del eltrombopag, este se une directamente con el sitio de unión de TPO en el RTPO, activándolo y llevándolo finalmente a la proliferación y diferenciación del megacariocito. Su administración es por vía subcutánea con una frecuencia semanal, la dosis varía de 1 a 3 mcg/kg y con un máximo de 10 mcg/kg (12).

El aumento plaquetario se empieza a observar a partir del quinto día con un pico aproximadamente a los 15. Si este acrecentamiento no se ve en cuatro semanas, se debe discontinuar el medicamento. Dado que esta molécula no tiene homólogos endógenos, el riesgo de desarrollar anticuerpos contra la TPO es bajo (3).

Los efectos adversos reportados para ambos han sido cefalea leve, artralgias, nasofaringitis, fatiga, diarrea y náuseas; por lo general son leves y es poco común que lleven a la suspensión del medicamento. Eltrombopag se ha asociado con la elevación de transaminasas y bilirrubinas en el 2 % de los casos, además de cataratas en algunos pacientes (13,14); la anterior asociación no se ha reportado con el romiplostim. Adicionalmente, se han descrito eventos tromboembólicos en el 6,5 % y 4 % con romiplostim y eltrombopag, respectivamente. Es importante anotar que en dichos reportes se concluyó que estos eventos no se asocian

con la dosis ni el conteo plaquetario y que se encuentra al menos un factor adicional, ya sea adquirido o heredado, que aumenta el riesgo de trombosis en la mayoría de los pacientes con estos eventos (3). Así mismo, hay reportes anecdóticos de la presencia de un compromiso renal microangiopático en pacientes tratados con romiplostim y LES como diagnóstico de base (15).

¿Cuál es la terapia estándar y en qué momento se inician los agonistas del RTPO en pacientes con LES y trombocitopenia inmune?

La gravedad de la trombocitopenia en esta enfermedad se clasifica en leve si el recuento plaquetario supera los 50.000/ μl , moderada entre 50.000/ μl -20.000/ μl y grave menor a 20.000/ μl (16). Además, se define como aguda (menos de un año de evolución) o crónica (más de un año desde su aparición) y, de acuerdo con esto, se establece el manejo y las metas en los recuentos de plaquetas. La presentación aguda en LES tiene un comienzo abrupto, el cual es grave y está asociado, en la mayoría de los casos, con actividad de la enfermedad en otros órganos. La forma crónica es de menor gravedad, llegando en algunos casos a ser la única manifestación de actividad de la enfermedad. Ambas presentaciones responden a los corticosteroides; sin embargo, la aguda tiende a cursar con una mejor respuesta a esta intervención (11,17,18).

Usualmente, se recomienda iniciar el manejo farmacológico si el paciente cursa con un conteo plaquetario menor a 50.000/ μl , sangrados o equimosis (11), buscando alcanzar una respuesta satisfactoria que se describe como el recuento total de plaquetas superior a 100.000/ μl y el control de sangrados, en caso de estar presentes (16).

La primera línea del tratamiento son los corticosteroides, los cuales se administrarán en diferentes dosis dependiendo del recuento plaquetario y las manifestaciones hemorrágicas asociadas (19).

La primera fase del tratamiento busca alcanzar de manera rápida los recuentos plaquetarios en rango de seguridad (menor riesgo de sangrado espontáneo grave), para esto se recomienda el uso de dosis altas de glucocorticoides. En este escenario, en donde la PTI es secundaria, el uso del esquema con metilprednisolona 500 mg/IV/día por tres días (previa

desparasitación) es preferible al propuesto para PTI primaria basado en dexametasona 40 mg/IV/día por cuatro días (20,21).

En pacientes cuyos recuentos plaquetarios no están gravemente disminuidos y en ausencia de sangrado, puede utilizarse prednisona oral en dosis de 0,5-1 mg/kg/día. La segunda línea del tratamiento incluye opciones terapéuticas variadas como los agonistas RTPO, inmunoglobulina Anti-D, Rituximab, esplenectomía o belimumab, entre otros (16,19,22).

En la actualidad, ha venido tomando un papel importante el uso de eltrombopag y romiplostim en trombocitopenias inmunes refractarias al tratamiento convencional de LES, logrando así, un rápido incremento del conteo de plaquetas y disminuyendo el riesgo de sangrado (1,2). No está contraindicado administrar agonistas del RTPO concomitantemente con otros medicamentos cuyo objetivo sea el control de esta manifestación hematológica (5,10,23). Las guías actuales en LES no establecen un momento claro para iniciar estos medicamentos (17,19,20,24).

Asimismo, existen reportes de pacientes con LES y PTI donde se usaron los agonistas del RTPO como ahorradores de esteroides. En algunos de estos se suspendió la terapia esteroidea totalmente al iniciar eltrombopag o romiplostim, en monoterapia o en combinación con otros medicamentos (hidroxicloroquina, micofenolato mofetil, rituximab) (1). En todos los casos se alcanzó la resolución de la trombocitopenia.

De lo anterior, se puede concluir que en casos de refractariedad de la citopenia o dependencia a las dosis altas de glucocorticoides, los estimulantes de TPO pueden ser una alternativa en el manejo de la trombocitopenia secundaria a LES, pudiendo ahorrar esteroides y alcanzando metas de recuentos plaquetarios seguros (1,25-27).

¿Cómo se administran y ajustan las dosis?

Las recomendaciones actuales en LES no son diferentes a las establecidas para PTI primaria. Para el romiplostim: si el conteo plaquetario es menor a 50.000/ μ l se inicia una pauta de 1 mcg/kg y se incrementa en 1 mcg/kg cada semana; si el recuento plaquetario persiste menor a 50.000/ μ l se continúa con el aumento de la dosificación semanalmente sin exceder el máximo de 10 mcg/kg.

Cuando el conteo plaquetario es mayor a 150.000/ μ l por dos semanas consecutivas, se debe reducir la dosis por 1 mcg/kg cada semana hasta encontrar la menor cantidad que garantice la estabilidad del conteo de plaquetas. Si el recuento supera los 250.000/ μ l se puede suspender el medicamento temporalmente, con seguimiento de los recuentos plaquetarios semanales para definir la necesidad o no de dosis adicionales. Si las plaquetas vuelven a estar por debajo de 150.000/ μ l, se reinicia el medicamento con la dosis de 1 mcg/kg. El romiplostim puede ser utilizado en combinación con otras terapias como los corticosteroides, inmunoglobulina IV, inmunoglobulina anti-D, danazol, antimaláricos, ciclosporina, azatioprina y rituximab (5,24).

Con eltrombopag tampoco hay modificaciones en su manejo respecto a lo que se establece para PTI: se inicia con una dosis de 25mg/día, con incrementos de 25 mg hasta un máximo de 75 mg/día si el conteo plaquetario es inferior a 50.000/ μ l por al menos dos semanas. Entre 50.000/ μ l y 150.000/ μ l plaquetas, se debe buscar la menor dosis con la cual se mantenga un conteo estable y además con un bajo riesgo de sangrado. Entre 150.000/ μ l y 250.000/ μ l plaquetas se puede reducir la dosis diaria a 25 mg, mientras se observa por dos semanas para evaluar la respuesta de la modificación. Si las plaquetas superan los 250.000/ μ l se debe suspender el medicamento y monitorear el paciente, por lo menos dos veces por semana y reiniciarlo con una dosis de 25 mg cuando las plaquetas estén por debajo de 100.000/ μ l (10). Eltrombopag puede ser administrado concomitantemente con otras terapias en el manejo de PTI, igual que el romiplostim (10).

¿Existen indicaciones para preferir uno de estos medicamentos sobre el otro o se deben sustituir entre ellos en alguna situación específica?

No existen indicaciones claras, ni guías, acerca de cuándo se debe seleccionar un medicamento sobre otro. Uno de los motivos principales de cambio es ocasionado por la comodidad del paciente, unos prefieren la vía oral sobre la subcutánea, mientras que otros optan por una sola dosis semanal de romiplostim.

Hay reportes donde el paciente experimenta efectos adversos o no alcanza una respuesta adecuada de plaquetas, por lo que se cambia de medicamento y,

posterior a esto, se alcanza la respuesta terapéutica deseada o se disminuyen las reacciones adversas (28,29). Aunque, los autores de estos estudios lo consideran como una práctica segura, estos no fueron realizados en pacientes con PTI secundaria a lupus.

¿Existen consideraciones especiales para su uso en pacientes con LES y síndrome antifosfolípido?

LaMoreaux *et al.* (30), en el 2016, reportaron dos casos clínicos de individuos que presentaron eventos tromboticos graves relacionados con el uso de agonistas de TPO para el tratamiento de trombocitopenia. De estos, a uno de los pacientes se le diagnosticó LES y síndrome antifosfolípido (SAF) y al otro únicamente SAF, luego de realizar estudios exhaustivos (30).

El primer caso se trató de un paciente de 14 años diagnosticado con LES, SAF y PTI que, tras múltiples terapias con esteroides, inició manejo con romiplostim.

Al recibir tres dosis, desarrolló una trombosis demostrada por angiografía y se le diagnosticó síndrome antifosfolípido catastrófico. Sin embargo, la presencia de una enfermedad autoinmune grave subyacente podría explicar la aparición de dicho evento más que la exposición al medicamento. Los autores de dicha publicación sugieren que es prudente realizar un cribado para buscar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en los pacientes que cursan con trombocitopenia de origen inmune, antes de iniciar la terapia con estos agentes; pero no generan una recomendación particular al respecto (30).

Posteriormente, en abril del 2018, Guitton Z. *et al.* (31) publicaron un estudio observacional en donde se evaluó el riesgo de trombosis en pacientes con SAF y LES tratados con los agonistas del RTPO. Encontraron que el 28 % de los pacientes presentaron eventos tromboticos, tanto arteriales como venosos de manera inesperada, y el 80 % de ellos tenían diagnóstico de SAF. A pesar de lo anterior, es importante tener presente que la mayoría de ellos cursaban con una anemia hemolítica inmune concomitantemente, lo que también es un factor de riesgo para la trombosis y que hace difícil considerar la exposición al agonista de RTPO como único disparador del evento. De acuerdo con esta experiencia, los autores sugieren que en presencia de múltiples factores de riesgo para la trombosis (anemia

hemolítica o positividad para anticuerpos antifosfolípidos, entre otros) se debe tener precaución con el uso de los estimulantes TPO para no incrementar la posibilidad de que se presenta esta potencial complicación (31).

Puntos para llevar a casa

- La trombocitopenia inmune secundaria a LES es una manifestación frecuente de la enfermedad, pudiendo ser una causa importante de morbilidad y mortalidad.
- Ciertos mecanismos inmunológicos favorecen la respuesta a las intervenciones convencionales (esteroides, inmunoglobulinas). Sin embargo, la complejidad inmunológica en LES implica que algunos pacientes no respondan a la terapia convencional.
- En casos de darse una respuesta a las terapias de primera y segunda línea para la trombocitopenia inmune en LES o, en pacientes con contraindicación o eventos adversos a las intervenciones estándar, los estimulantes de TPO (eltrombopag y romiplostim) pueden considerarse para su uso, extrapolando los resultados a partir de información ya conocida para PTI primaria.
- Las dosis y esquemas para estos medicamentos no difieren de lo planteado para PTI primaria.
- No existe una contraindicación absoluta o relativa para utilizar estos medicamentos en pacientes con LES y SAF (o seropositividad para anticuerpos antifosfolípidos). Sin embargo, dados ciertos reportes de casos en donde se han relacionado con la trombosis, debe tenerse precaución en su uso prefiriendo otras alternativas, exceptuando en los casos en donde estas ya se han agotado y ponderando los riesgos sobre los beneficios.

CONCLUSIÓN

La trombocitopenia inmune secundaria a LES es un hallazgo frecuente y su tratamiento es dependiente de factores relacionados con la gravedad y el tiempo de evolución. En la mayoría de los casos, la meta en los recuentos plaquetarios se alcanza con las terapias convencionales; sin embargo, en aquellos pacientes en

donde a pesar de múltiples intervenciones no se llega a los objetivos terapéuticos definidos, los agonistas de RTPO son una alternativa a considerar como parte del arsenal farmacológico en este grupo de pacientes.

FINANCIACIÓN

Ninguna declarada por los autores.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maroun MC, Ososki R, Andersen JC, Dhar JP. Eltrombopag as steroid sparing therapy for immune thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015 Jun;24(7):746-50. DOI 10.1177/0961203314559632.
2. Magnano L, Enríquez H, Esteve J, Cervera R, Espinosa G. Effectiveness of thrombopoietin-receptor agonists in the treatment of refractory immune thrombocytopenia associated to systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2014 Sep;41(9):1895-6. DOI 10.3899/jrheum.140080.
3. Diz-Küçükaya R, López JA. Thrombocytopenia. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al, editors. *Williams Hematology*, 9e [internet]. New York: McGraw-Hill Education; 2015 [cited 2019 Jan 4]. Available from: <https://cutt.ly/bkj59jb>
4. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, Miyazaki H, Ikeda Y. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jul;45(7):851-4. DOI 10.1093/rheumatology/ke1010.
5. Nplate. Epar - Product Information Ema.europa.eu. 2019 [internet]. [Cited 2019 Jan 9]. Available from: <https://cutt.ly/6kUWf7D>
6. Colombia. Comisión revisora sala especializada de medicamentos y productos biológicos. Bogotá: INVIMA; 2017.
7. Nplate – Label. Accessdata.fda.gov. 2009 [internet]. [Cited 2019 Jan 9]. Available from: <https://cutt.ly/dkUQKY5>
8. Promacta FDA. Accessdata.fda.gov. 2015 [internet]. [Cited 2019 Jan 9]. Available from: <https://cutt.ly/QkUW7pB>
9. Colombia. Resolución No. 2017026251 DE 28 de junio de 2017 Por la cual se concede La renovación de un Registro Sanitario. Bogotá: INVIMA; 2017.
10. Revolade, INN-eltrombopag. Ec.europa.eu. 2017 [internet]. [Cited 2019 Jan 9]. Available from: <https://cutt.ly/rkUW7zo>
11. Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Dec;49(12):2243-54. DOI 10.1093/rheumatology/keq269.
12. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood*. 2016 Sep 22;128(12):1547-54. DOI 10.1182/blood-2016-03-603365.
13. Novartis drug Promacta® receives FDA Breakthrough Therapy designation for first-line use in severe aplastic anemia (SAA) [internet]. [Cited 2019 Jan 4]. Available from: <https://cutt.ly/MkkgnPd>
14. Scheinberg P, Singulane CC, Barbosa LSG, Scheinberg M. Successful platelet count recovery in lupus-associated thrombocytopenia with the thrombopoietin agonist eltrombopag. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep;33(9):1347-9. DOI 10.1007/s10067-014-2600-8.
15. Tomov S, Lazarchick J, Self SE, Bruner ET, Budisavljevic MN. Kidney-limited thrombotic microangiopathy in patients with SLE treated with romiplostim. *Lupus*. 2013 Apr;22(5):504-9. DOI 10.1177/0961203313477900.
16. Jung JH, Soh MS, Ahn YH, Um YJ, Jung JY, Suh CH, et al. Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Manifestations, Treatment, and Prognosis in 230 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(6):e2818. DOI 10.1097/MD.0000000000002818.
17. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1;57(1):e1-e45. DOI 10.1093/rheumatology/kex286.
18. Zhao H, Li S, Yang R. Thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: significant in the clinical implication and prognosis. *Platelets*. 2010;21(5):380-5. DOI 10.3109/09537101003735564.

19. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190-207. DOI 10.1182/blood-2010-08-302984.
20. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017 May 25;129(21):2829-35. DOI 10.1182/blood-2017-03-754119.
21. Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical Practice Updates in the Management of Immune Thrombocytopenia. *P T Peer-Rev J Formul Manag*. 2017 Dec;42(12):756-63.
22. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussell JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168-86. DOI 10.1182/blood-2009-06-225565.
23. Lusa A, Carlson A. Safety and efficacy of thrombopoietin mimetics for refractory immune thrombocytopenia purpura in patients with systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome: a case series. *Lupus*. 2018 Sep;27(10):1723-1728. DOI 10.1177/0961203318770023.
24. Portal.guiasalud.es. 2018. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico [internet]. [Cited 2019 Jan 4]. Available from: <https://cutt.ly/FkUEvV>
25. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2003;12(8):630-2. DOI 10.1191/0961203303lu417cr.
26. Blasco L. Hydroxychloroquine alone for severe immune thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013 Jun;22(7):752-3.
27. Lee JW, Kim HA, Sung JM, Suh CH. Successful treatment of refractory immune thrombocytopenia with anti-CD20 antibody in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010 Feb;19(2):227-8. DOI 10.1177/0961203309345723.
28. Gudbrandsdottir S, Frederiksen H, Hasselbalch H. Thrombopoietin-receptor agonists in haematological disorders: the Danish experience. *Platelets*. 2012;23(6):423-9. DOI 10.3109/09537104.2011.634931.
29. Alkaabi JK, Alkindi S, Riyami NA, Zia F, Balla LM, Balla SM. Successful treatment of severe thrombocytopenia with romiplostim in a pregnant patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012 Dec;21(14):1571-4. DOI 10.1177/0961203312463621.
30. LaMoreaux B, Barbar-Smiley F, Ardoin S, Madhoun H. Two cases of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies during treatment of immune thrombocytopenia with romiplostim, a thrombopoietin receptor agonist. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4):e10-2. DOI 10.1016/j.semarthrit.2015.07.008.
31. Guitton Z, Terriou L, Lega JC, Nove-Josserand R, Hie M, Amoura Z. Risk of thrombosis with anti-phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus treated with thrombopoietin-receptor agonists. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Aug 1;57(8):1432-1438. DOI 10.1093/rheumatology/key119.

