



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**"EFICACIA DE RITUXIMAB COMO SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO  
EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA AUTOINMUNE  
CON FALLA AL TRATAMIENTO CON ESTEROIDE."**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN "HEMATOLOGIA"**

**PRESENTA:**

**DR. GUILLERMO MENDOZA CALDERON**

**ASESORES :**

**DR. JORGE VELA OJEDA**

**DR. JAIME GARCIA CHAVEZ**

**MEXICO,DF.**

**2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS**

---

**Dr. Jesús Arenas Osuna**  
**Jefe de la División de Educación en Salud**

---

**Dr. Jorge Vela Ojeda**  
**Profesor Titular del Curso de Hematología**

---

**Dr. Guillermo Mendoza Calderón**  
**Médico Residente de Tercer Año**

**Número de Registro: R-2011-3501-78**

## **AGRADECIMIENTOS :**

**A Dios :** por permitirme llegar a completar estas instancias de mi vida.

**A mis Padres:** por su apoyo incondicional, amor y consejos siempre pensando en mi mejor desarrollo integral como persona y como ser humano.

**A mis Asesores:** por darme la oportunidad de aprender de ellos, transmitirme sus conocimientos y ser un modelo a seguir como maestros y como seres humanos.

## **INDICE**

- I. Resumen.**
- II. Abstract.**
- III. Introducción.**
- IV. Material y Método.**
  - 1. Pacientes y Diseño.**
  - 2. Análisis Estadístico**
- V. Resultados.**
- VI. Discusión.**
- VII. Conclusiones.**
- VIII. Bibliografía.**
- IX . Anexos**

## RESUMEN

**Título:** Eficacia de Rituximab como segunda línea de tratamiento en pacientes con Púrpura Trombocitopénica Autoinmune con falla al tratamiento con esteroide.

**Objetivo:** Evaluar la proporción de respuesta lograda con Rituximab como segunda línea de tratamiento en pacientes con PTI con falla a esteroide que no aceptaron esplenectomía.

**Material y Método:** Se trata de un estudio piloto en el que se investigará la eficacia y seguridad del Rituximab como segunda línea de tratamiento, se administró 4 veces semanal por un mes, incluyó pacientes mayores de 18 años, fueron motivo de no inclusión pacientes con embarazo, infección por VIH, hepatitis B o C, LES, síndrome antifosfolípidos. Se consideró como RC a la cifra plaquetaria superior a  $100 \times 10^9/L$ . Se calculó la incidencia de RC con Intervalos de Confianza al 95% (IC<sub>95%</sub>) y se comparó el nivel plaquetario basal y a los 90 días.

**Resultados :** Se incluyeron 13 pacientes el promedio de edad fue de 37.8  $\pm$  2.7 años y 61.5% mujeres. La incidencia de RC fue de 15.4% (IC<sub>95%</sub> 1.9%-45.4%). Pacientes con respuesta completa y sostenida presentaron niveles menores de plaquetas al inicio del tratamiento en comparación con aquellos con respuesta parcial o sin respuesta ( $13,142 \pm 2,737/L$  vs.  $31,666 \pm 8,093/L$ ,  $p=0.041$ ). No se encontraron diferencias en la edad ni en el sexo entre ambos grupos.

**Conclusiones:** La respuesta a la administración de Rituximab en pacientes refractarios a esteroides, alcanza una respuesta global del 77%.

**Palabras Claves :** Purpura Trombocitopénica Autoinmune, Rituximab, eficacia .

## **ABSTRACT**

**Title :** Effectiveness of Rituximab as second line treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with steroid treatment failure.

**Goal :** Evaluate the response rate achieved with Rituximab as second line treatment in ITP patients with steroid fault who refused splenectomy.

**Methods:** This is a pilot study to investigate the efficacy and safety of rituximab as second-line treatment was administered 4 times weekly for a month, included patients over 18 years, were no reason for patients including pregnancy, infection 100 HIV, hepatitis B or C, antiphospholipid syndrome. CR was considered as platelet counts greater than  $100 \times 10^9 / L$ . We calculated the incidence of CR with confidence intervals at 95% (95%) and platelet levels were compared at baseline and 90 days.

**Results:** It included 13 patients with a mean age of  $37.8 \pm 2.7$  years and 61.5% women. The incidence of CR was 15.4% (95% CI 1.9% -45.4%). Patients with complete and sustained response had lower levels of platelets at baseline compared with those with partial response or no response ( $13.142 \pm 2.737 / L$  vs.  $31.666 \pm 8.093 / L$ ,  $p = 0.041$ ). There were no differences in age or sex between the two groups.

**Conclusions:** The response to the administration of Rituximab in patients refractory to steroids is successful, obtain for us an overall response of 77%.

**Key Words:** ITP, Rituximab, effectiveness.

## INTRODUCCION

La Purpura Trombocitopénica Autoinmune o también conocida como Purpura Trombocitopénica Idiopática es una enfermedad adquirida autoinmune del adulto y el niño caracterizada por un decremento plaquetario transitorio o persistente, en el cual dependiendo del grado de trombocitopenia se incrementa el riesgo de hemorragia (1), y cuya incidencia se estima en 100 casos por 1 millón de individuos por año (2), con una mayor afección por el sexo femenino, su clasificación se basa en su tiempo de evolución siendo Aguda si es menor a 6 meses o bien Crónica si se mantiene con una evolución mayor a seis meses(2); la importancia de ello conlleva a que el 70-80% de la población adulta tienen una evolución a la cronicidad (1).

La fisiopatología de este padecimiento es mediada por anticuerpos plaquetarios que aceleran la destrucción plaquetaria e inhiben su producción (3), de los cuales su principal blanco es la glicoproteína de superficie IIb-IIIa (GPIIb-IIIa), sin embargo también se unen a otros antígenos como Ib-IX, Ia-IIa, IV y V, así como otros determinantes antigénicos, las plaquetas cubiertas se unen a células presentadoras de antígenos (macrófagos o células dendríticas) a través de receptores Fc gamma y son entonces internalizadas y degradadas siendo así la señal es amplificada generando Epitopos Críticos a partir de otras glicoproteínas plaquetarias, por último las células presentadoras de Antígenos activadas facilitan y expresan estos péptidos la superficie de Células T produciendo por lo tanto proliferación de células T clonas que posteriormente los receptores de Inmunoglobulinas B reconocen y así amplifican la producción de anticuerpos antiglicoproteína IIb-IIIa (2).

Las manifestaciones clínicas en este padecimiento son por lo general petequias en piel y mucosas, la epistaxis y la gingivorragia, otras como la hematuria, la hemorragia de tubo digestivo o del sistema nervioso central son menos frecuentes, pero cuando ocurren ponen en peligro la vida de los pacientes.(4)

Inicialmente las decisiones terapéuticas en este padecimiento se basaban, en experiencias previas o de forma individual para cada paciente; actualmente con la evolución del conocimiento de la enfermedad ha llevado a establecer inclusive guías de tratamiento para pacientes con PTI, con base a estudios controlados, publicados hace al menos 10 años, siendo la orientación actual los estudios hacia la evaluación de respuestas a manejo, gravedad de la hemorragia, afecciones secundarias a tratamientos, calidad de vida del paciente (4).

Los esteroides constituyen la primera línea de tratamiento para este padecimiento, en caso de falla la esplenectomía induce el 70 al 80% de respuesta, sin embargo cerca del 30% de los adultos con Purpura Trombocitopénica Autoinmune fallan a la respuesta convencional con esteroide y esplenectomía o drogas inmunosupresoras desarrollando eventualmente enfermedad crónica refractaria (5).

Con base a ello un gran número de agentes inmunosupresores citotóxicos han sido empleados para eliminar la población de linfocitos productores de anticuerpos, sin embargo la mayoría han producido respuestas transitorias y ninguno se ha establecido como estándar de oro hasta la fecha (6); ante el riesgo de episodios de hemorragia, se ha establecido la necesidad de intervención quirúrgicas como la esplenectomía, tratamientos prolongados con inmunosupresores, citotóxicos, esteroides, que sin embargo al no ser siempre efectivos, tóxicos, o bien contraindicados por edad o presencia de comorbilidades del paciente han establecido la necesidad de intervenciones terapéuticas más efectivas(7), siendo la mortalidad a 10 años para el grupo de pacientes refractarios en un rango del 10 al 20%(8).

El bazo juega un rol importante en la eliminación de plaquetas dañadas siendo por lo tanto la esplenectomía considerada el manejo de elección en muchos países para el tratamiento de la PTI crónica con cifras menor a 30,000 (9); sin embargo aproximadamente el 30 al 40% de los adultos no tienen respuesta o bien cursan con recaída tras la misma, estos pacientes son por lo generalmente tratados con esteroide nuevamente, pero muy pocos pueden tolerarlo a largo plazo, siendo necesario tomar medidas especiales en ellos, tal como para retardar la osteoporosis entre otras complicaciones, inclusive la presencia de un bazo accesorio como causa de recaída requerirá

su detección ya sea por estudios de imagen tal como resonancia magnética, u otras técnicas de imagen, sin embargo la respuesta a largo plazo tras su resección son poco comunes, por otro lado los riesgos de sepsis bacteriana se incrementan sustancialmente en pacientes esplenectomizados(2), constituyendo una preocupación importante el riesgo por lo tanto de sepsis por neumococos que se puede producir inclusive varios años después de la esplenectomía (10), por lo que al menos dos semanas antes del procedimiento los pacientes deben ser vacunados contra Haemophilus influenzae tipo b, neumococo inclusive meningococo, recomendándose profilaxis con penicilina diaria para pacientes menores de 5 años, o incluso en países como Reino Unido para adultos(2).

Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 creado genéticamente, quimérico murino/humano, el anticuerpo es una IgG1 kappa, cuyo blanco es el antígeno CD20, una proteína transmembrana encontrada en la superficie de las células B normales y malignas, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro B, células plasmáticas normales o en células de otros tejidos normales(8).

El antígeno CD 20 surgió como blanco adecuado para la terapia dirigida por que no se desprende de la superficie celular y no se internaliza tras la unión de los anticuerpos(11).

En la PTI, las células B son las responsables de la producción de autoanticuerpos y de la subsecuente opsonización plaquetaria que permite su destrucción (5), por lo que de este modo, Rituximab causa una rápida depleción de células B(12), siendo el dominio Fab de Rituximab el que se une al antígeno B de los linfocitos y el dominio Fc recluta funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de células B(8).

Los resultados recientes de publicaciones como de reportes de casos, ensayos clínicos, han reportado una tasa de respuesta global hasta en el 50% de los casos (12).

-Los esteroides constituyen la primera línea de tratamiento para este padecimiento, en caso de falla la esplenectomía induce el 70 al 80% de respuesta sin embargo aproximadamente el 30 al 40% de los adultos no tienen respuesta o bien cursan con recaída tras la misma, así mismo algunos pacientes rechazan esta opción terapéutica por los factores de riesgo

concomitantes a la intervención quirúrgica, el riesgo de sepsis o por voluntad propia; el anticuerpo monoclonal antiCD20 Rituximab cuya respuesta ya ha sido evaluada en pacientes con PTI refractarios a varios esquemas terapéuticos ha logrado mejores tasas de respuesta que los tratamientos con inmunosupresores y otros medicamentos, pudiéndose por lo tanto considerar como una opción terapéutica de segunda línea para este grupo de pacientes.

-Por lo anterior, en este estudio se analiza, cual es la respuesta al tratamiento que han tenido los pacientes que no aceptaron ser esplenectomizados y se les dio como segunda opción terapéutica el tratamiento con Rituximab.

## **MATERIAL Y METODO.**

### **Pacientes y diseño del estudio:**

Se trata de un ensayo clínico tipo estudio piloto, cuyo objetivo fue investigar la eficacia y seguridad de la utilización de Rituximab en pacientes con PTI que no aceptan la esplenectomía como segunda opción de tratamiento. Para el análisis del presente ensayo, se incluyó un grupo de estudio constituido por pacientes adultos con diagnóstico de Purpura Trombocitopénica Inmune de acuerdo a los criterios de la ASH, los cuales habían recibido como manejo previo esteroide, y que no aceptan la esplenectomía como segunda línea de tratamiento, y que habían sido manejados por el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, del Centro Médico Nacional la Raza.

El grupo se constituyó de forma heterogénea, incluyó hombres y mujeres mayores de 18 años, refractarios al tratamiento con esteroide, que no aceptaron la esplenectomía como segunda línea de tratamiento, y que aceptaron el tratamiento con Rituximab previa firma de consentimiento informado. Fueron criterios de no inclusión el embarazo, infección por VIH o Hepatitis B o C, cirrosis hepática, LES, síndrome antifosfolípidos y aquellos con procesos infecciosos activos.

Fue motivo de exclusión aquellos pacientes que no aceptaron el tratamiento con Rituximab, o bien aquellos pacientes que presentaron efectos adversos (anafilaxia, disnea severa, rash severo).

A todos los pacientes se les tomó una muestra de Biometría hemática basal, la cual se procesó en un Equipo modelo Advia 120 de la marca Siemens, en muestra de sangre venosa obteniendo 5cc, por venopunción siendo vertida en tubos de Biometría Hemática con anticoagulante EDTA (Anticoagulante-Etilen Diamino tetracético), obteniendo tras su procesamiento el número de plaquetas por L.

El medicamento Rituximab se administró en todos los pacientes, en infusión, a una dosis de 375mg m<sup>2</sup> del paciente, 4 veces semanal por 1 mes, previa premedicación con 30mg de Difenhidramina, 50mg de Hidrocortisona y 1 gramo de paracetamol, la infusión de Rituximab se inició a una velocidad de

50mg/hora, posteriormente la velocidad se pudo incrementarse en 50mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora, de acuerdo a la presentación o no de efectos adversos en el paciente, en caso de reacciones leves a moderadas se administró, inmediatamente por el personal de enfermería adscrito a la Unidad de Terapia Infusional Ambulatoria, el medicamento Hidrocortisona a razón de 50 a 100 mg, y Difenhidramina 30 mg, siendo suspendido temporalmente la infusión de Rituximab, o bien definitiva en caso de reacciones Anafilácticas graves tal como disnea grave, y rash severo.

Se tomó una nueva determinación de Biometría hemática, para determinar la cifra plaquetaria por L, 90 días posterior a la primera infusión del medicamento Rituximab, para con ello determinar la proporción de respuesta en el grupo de pacientes en estudio.

El tipo de respuesta se determinó de acuerdo al último consenso internacional de Purpura Trombocitopénica Inmune, siendo clasificado en tres categorías: en remisión completa si la cifra plaquetaria era superior a  $100 \times 10^9$ , parcial si la cifra plaquetaria se encontraba entre  $50 \times 10^9/L$  y  $100 \times 10^9/L$ , y sin respuesta, si la cifra absoluta plaquetaria no tenía cambios respecto a la cifra basal obtenida medida en el día 90.

Se obtuvieron los datos en una hoja de Excel del programa Office 2007, para recabar los datos y obtener la cifra de respuestas de acuerdo a cada paciente en estudio.

### **Análisis Estadístico:**

Utilizamos estadística descriptiva como proporciones, media y mediana y se realizó un análisis descriptivo utilizando proporciones para variables cualitativas y medidas de tendencia central y de dispersión para las cuantitativas.

Se calculó la incidencia de respuesta completa con Intervalos de confianza al 95% (IC95%) y se comparó la distribución de las variables independientes en función a la respuesta completa consideramos un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo

## RESULTADOS

Existe diversidad de criterios entre varios autores como indicador de respuesta por lo que el tipo de respuesta se determino de acuerdo a los criterios del último consenso Internacional de investigación y tratamiento de pacientes con trombocitopenia inmune primaria.

### -Características de la población

Se incluyeron un total de 13 participantes, el 61.5% fueron mujeres y el promedio de edad ( $\pm$  error estándar) fue de  $37.8 \pm 2.7$  años.

La cuenta plaquetaria basal fue de  $21,692 \pm 4,660$  /L mientras que la cuenta plaquetaria a 90 días fue de  $70,461 \pm 18,481$  /L , notándose un incremento que fue estadísticamente significativo ( $p=0.025$ ). [Tabla 1]

**Tabla1. Características clínicas de los pacientes**

<b>Característica</b>	<b>n=23</b>
Edad (años)	$37.8 \pm 2.7$
Sexo femenino	5 (61.5)
Cuenta plaquetaria basal /L	$21,692 \pm 4,660$
Cuenta plaquetaria a 90 días /L	$70,461 \pm 18,481$

Los datos se presentan con número (%) ó promedio  $\pm$  error estándar.

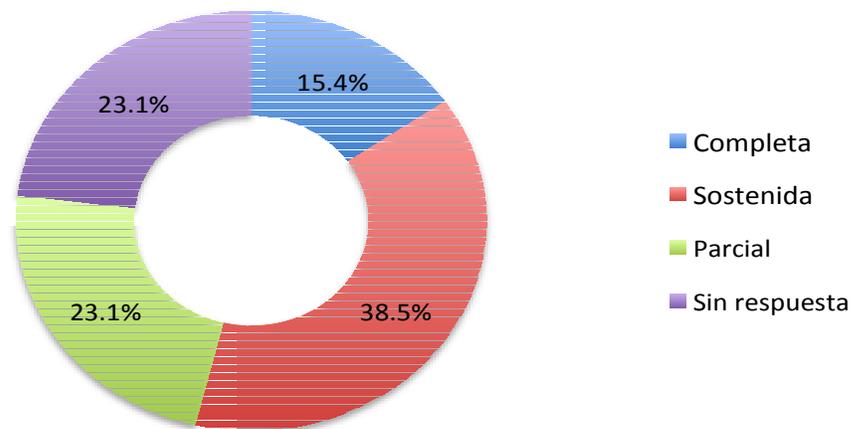
### **-Incidencia de respuesta completa al tratamiento con Rituximab**

Se encontró respuesta completa en 2 pacientes, con una incidencia de 15.4% (IC95% 1.9%-45.4%).

El 23.1% de los participantes no tuvieron respuesta o presentaron respuesta parcial respectivamente, mientras que 38.5% presentaron respuesta sostenida. [Figura 1]

Por lo tanto contamos con una respuesta ya sea completa o parcial en el 38.5% de los pacientes, y al agregar la sostenida una respuesta global en el 77% de los pacientes.

Figura 1. Incidencia de repuesta completa al tratamiento con Rituximab



### **-Características de la población de acuerdo a la presencia de respuesta completa al tratamiento con Rituximab**

Los pacientes con respuesta completa y sostenida presentaron niveles menores de plaquetas al inicio del tratamiento en comparación con aquéllos con respuesta parcial o sin respuesta (13,142±2,737/L vs. 31,666±8,093/L ,p=0.041). No se encontraron diferencias en la edad ni en el sexo entre ambos grupos [Tabla 2]

Tabla2. Características de la población de acuerdo al tipo de respuesta

<b>Característica</b>	<b>Respuesta completa y sostenida</b>	<b>Respuesta parcial y sin respuesta</b>	<b>P</b>
N	7	6	
Edad (años)	32.9± 4.7	34.8± 2.5	0.734
Sexo femenino	5 (71.4)	3 (50.0)	0.592
Cuenta plaquetaria basal /L	13,142 ± 2,737	31,666 ± 8,093	0.041*

Los datos se presentan con número (%) ó promedio ± error estándar. Valor de *P* mediante prueba *t* de Student o Prueba exacta de Fisher. \* p<0.05.

## DISCUSION

La Purpura Trombocitopénica Autoinmune es un padecimiento hematológico en el cual existe una disminución de la cuenta plaquetaria circulantes por la fagocitosis de células opsonizadas por un auto-anticuerpo, el manejo de primera línea con esteroide ofrece una respuesta en el 70 al 80% de los pacientes, sin embargo cerca del 30% de los adultos desarrollan enfermedad crónica refractaria(5), está demostrado que la cifra plaquetaria baja persistente en este tipo de pacientes trae consigo consecuencias graves, por lo que los esfuerzos por mantener una cifra plaquetaria de al menos  $30 \times 10^9/l$ , han incluido la utilización de inmunosupresores citotóxicos, inmunoglobulina anti-D, inclusive algunos régimen de quimioterapia, la mayoría de ellos con respuestas transitorias y ninguno se ha establecido como estándar de oro hasta la fecha para su utilización, utilizando estas terapias la cifra de respuesta es baja y el paciente es expuesto a riesgos innecesarios(6).

Cuando los primeros casos de pacientes con PTI refractarios tratados con Rituximab fueron reportados, vislumbro la alternativa de un tratamiento que ofrecía altas cifras de respuesta y una baja toxicidad, en subsecuentes reportes los resultados fueron similares.

El objetivo de este estudio fue evaluar la cifra de respuesta alcanzada en 13 pacientes con PTI refractaria que no aceptaron la esplenectomía, como segunda opción de tratamiento.

En nuestro medio únicamente existen escasos reportes en pacientes con PTI refractarios, siendo la mayoría multirefractarios incluyendo a la esplenectomía, por lo que nuestro estudio plantea la posibilidad de conocer el impacto de Rituximab en etapas más tempranas y por lo tanto como segunda opción de tratamiento.

En nuestro estudio incluimos 13 pacientes con un predominio de sexo femenino,(61.5%),utilizando la fórmula para la estimación del tamaño mínimo de muestra para la estimación de una proporción en población infinita y considerando una  $p=0.5$ , un nivel alfa de 95% y una precisión de 30%, el resultado es de 11 pacientes.

Así, el tamaño mínimo de muestra estimado fue de 11 pacientes, El promedio de edad fue de  $37.8 \pm 2.7$  años, por lo tanto contando con un estudio en población joven, en el cual observamos 2 respuestas completas (15.4%), respuesta parcial en 3 (23.1%) considerando ambas del 38.5% y respuesta sostenida en 5 (38.5%), para obtener una respuesta global en el 77% de los pacientes en estudio.

El único estudio previo por Bertrand Godeau y colaboradores en el 2008(9), cuyo objetivo por igual fue el conocer el respuesta como segunda opción de tratamiento reporto una respuesta global del 33%, contando con una cifra mayor a  $30 \times 10^9/l$  en el 40% de los mismos, por lo que con nuestro estudio equiparamos cifras, en contraparte a población mexicana, y considerando por lo tanto que la respuesta fue satisfactoria, siendo bien tolerado el medicamento, y predominando en nuestros pacientes la respuesta sostenida, a 90 días de la primera administración del medicamento intravenoso, no contamos con los datos de otras variables que sin embargo si pudieron haber influido en el patrón de respuesta a Rituximab, por ejemplo no contamos con información acerca de la cifra de células B, o inclusive anticuerpos antiplaquetarios antes de la administración de Rituximab, dos variables que pueden influenciar la respuesta y que ha sido demostrado en otros reportes(6), sin embargo, aun asi consideramos que aunque la n es pequeña en nuestro grupo en estudio esto podría justificar los resultados menores de RC, sin también consideramos que en estudios previos de incluyen no mas de 33 pacientes, y en los cuales se considera la Remision Global como la parte significativa, nuestro reporte debe ser considerado significativo.

## **CONCLUSIONES**

La Purpura Trombocitopénica Autoinmune se encuentra dentro de la enfermedades hematológicas, de atención frecuente en la población adulta, mostrando un predominio de afección por el sexo femenino.

En su fisiopatología participan mecanismos inmunes de tipo humoral, y varios subtipos celulares que constituyen blancos terapéuticos.

El presente estudio demostró que cuando se administra Rituximab antes de la esplenectomía en pacientes que la rechazan, se alcanza una respuesta de 38.5%, entre remisión completa y parcial, y global del 77% incluyendo respuesta sostenida.

Se requieren estudios con una población mayor, seguimiento y análisis de variables, para explicar mejor la respuesta alcanzada con Rituximab.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS :

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children : report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386-2393.
2. Cines BD, Blanchette VS, Chir B. Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995-1007.
3. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005; 90: 72-77.
4. Gernsheimer TB, The pathophysiology of ITP revisited: Ineffective thrombopoiesis and the emerging role of thrombopoietin receptor agonists in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *American Society of Hematology. Hematology* 2008; 210-226.
5. Garcia-Chavez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, Esparza MG, Garcia – Ruiz E, Vela-Ojeda J, and the Mexican Hematology Study Group. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann of Hematol.* 2007; 86:871–877.
6. Kuwana M, Ikis S, Urabe A. The role of autoantibody-producing plasma cells in immune thrombocytopenic purpura refractory to rituximab. *Am. J. Hematol.* 2007; 82: 846-848.
7. Zaja F, Vianelli N, Sperotto A, et al. The B-cell compartment as the selective target for the treatment of immune thrombocytopenias. *Haematologica* 2003; 88: 538-546.
8. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98: 952-957.
9. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008; 112: 999-1004.

10. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura : long term results of 402 cases. *Haematologia* 2005;90:72-77.
11. Einfeld DA, Brown JP, Valentine MA, et al. Molecular cloning of the human B cell CD20 receptor predicts a hydrophobic protein with multiple transmembrane domains. *EMBO J.* 1988; 7:711-717.
12. Braendstrup P, Bjerrum O, Nielsen, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2005;78:275-280.
13. Hasan A, Michel M, Patel V, et al. Repeated courses of rituximab in chronic ITP: three different regimens. *Am J Hematol.* 2009; 84(10):661-665.

**ANEXO 1 :**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

<b>PACIENTE/EDAD/GENERO</b>	<b>CIFRA PLAQUETARIA BASAL POR/L</b>	<b>CIFRA PLAQUETARIA 90 DIAS POR/L.</b>
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		