



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

**RESPUESTA AL USO DE RITUXIMAB EN PACIENTES
CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA**

TESIS DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DR MARINO MENDOZA OLIVA

ASESORES DE TESIS:
DR. MAURICIO GARCIA VAZQUEZ
DR JOSE VICENTE ROSAS BARRIENTOS
DR ALEJANDRO IBARRA GUILLEN.

CIUDAD DE MEXICO NOVIEMBRE 2019



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

**RESPUESTA AL USO DE RITUXIMAB EN PACIENTES
CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA**

TESIS DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DR MARINO MENDOZA OLIVA

ASESORES DE TESIS:
DR. MAURICIO GARCIA VAZQUEZ
DR JOSE VICENTE ROSAS BARRIENTOS
DR ALEJANDRO IBARRA GUILLEN.

CIUDAD DE MEXICO NOVIEMBRE 2019

Dr. Ricardo Juárez Ocaña
Coordinador de Enseñanza e Investigación

Dr. José Vicente Rosas Barrientos
Jefe de Investigación

Dr. Antonio Torres Fonseca
Jefe de enseñanza

Dr. Alejandro Ibarra Guillen
Profesor titular del curso de Medicina Interna

Dr. Mauricio García Vázquez
Asesor de Tesis

Dedicatoria

Esta tesis la dedico a mi madre quien siempre estuvo a mi lado brindándome su mano, dándome a cada instante una palabra de apoyo para llegar a culminar mi profesión. Eres una mujer que me llena de orgullo, te amo y no existe manera de devolverte todo lo que me has ofrecido.

Te doy mis sinceras gracias, mamá

INDICE

1. Resumen.....	6
2. Introducción.....	7
3. Antecedentes.....	10
4. Planteamiento del problema.....	20
5. Justificación.....	20
6. Objetivo principal.....	20
7. Objetivos secundarios.....	20
8. Metodología.....	21
8.1 Materiales y métodos.....	21
8.2 Diseño y tipo de estudio.....	21
8.3 Población de estudio.....	21
8.4 Universo de trabajo.....	21
8.5 Criterios de inclusión.....	21
8.6 Criterios de exclusión.....	22
8.7 Criterios de eliminación.....	22
8.8 Descripción operacional de las variables.....	22
8.9 Procesamiento y análisis estadístico.....	23
9. Aspectos éticos.....	24
10. Resultados.....	25
10.1 Características de la población.....	25
10.2 Respuesta al tratamiento	26
10.3 Eventos adversos y complicaciones asociadas al uso de Rituximab.....	27
11. Conclusiones.....	28
12. Bibliografía.....	30

1 RESUMEN

Introducción: La Trombocitopenia inmune primaria (TIP) es un desorden autoinmune que se define como una reducción del conteo plaquetario $< 100 \times 10^3/\mu\text{L}$, sin ninguna causa identificable. Actualmente el tratamiento de referencia lo constituyen los glucocorticoides sistémicos y el uso de inmunoglobulina intravenosa cuando se requiere un incremento rápido del número de plaquetas. Con este tratamiento se obtienen respuestas clínicas favorables en la mayoría de los casos. Los pacientes con TIP que no resuelven al tratamiento de primera línea son candidatos para recibir tratamiento con Rituximab, o esplenectomía, Rituximab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al antígeno CD20 expresado en los linfocitos B.

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es describir la respuesta terapéutica, las características clínicas, así como las complicaciones asociadas a el uso de Rituximab en los pacientes con TIP en recaída, tratados en el Hospital Regional 1° de Octubre.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo de 19 pacientes con TIP que presentaban recaída y que fueron tratados con Rituximab en el Hospital Regional 1° de Octubre.

Resultados: En cuanto a la respuesta terapéutica de los 19 pacientes que se analizaron 78% presentaron algún tipo de respuesta con Rituximab, 26% presentaron respuesta completa y 52% presentaron respuesta parcial, sin embargo, no se observó respuesta en el 21% de los pacientes. No se observaron eventos adversos graves durante la administración del fármaco, así mismo no se observaron complicaciones al uso de Rituximab.

Conclusiones: la terapia con Rituximab es efectiva y segura en pacientes adultos con TIP crónica en recaída. La tasa de respuesta global alcanzada es alta, a largo plazo y sin riesgo de eventos adversos.

Palabras clave: Trombocitopenia, Inmune, Anticuerpo, Rituximab, Respuesta,

SUMMARY

Introduction: Primary immune thrombocytopenia (TIP) is an autoimmune disorder that is defined as a reduction in platelet count $<100 \times 10^3 / \mu\text{L}$, without any identifiable cause. Currently the reference treatment is systemic glucocorticoids and the use of intravenous immunoglobulin when a rapid increase in the number of platelets is required. With this treatment, favorable clinical responses are obtained in most cases. Patients with TIP who do not resolve to first-line treatment are candidates for treatment with Rituximab, or splenectomy, Rituximab is a monoclonal antibody that specifically binds to the CD20 antigen expressed in B lymphocytes.

Objective: The objective of this study is to describe the therapeutic response, the clinical characteristics, as well as the complications associated with the use of Rituximab in patients with relapsing TIP, treated at the Regional Hospital October 1st.

Material and methods: A descriptive study of 19 patients with TIP who had relapse and who were treated with Rituximab at the Regional Hospital October 1st was conducted.

Results: Regarding the therapeutic response of the 19 patients analyzed, 78% presented some type of response with Rituximab, 26% presented a complete response and 52% presented a partial response, however, no response was observed in 21% of the patients. No serious adverse events were observed during the administration of the drug, likewise no complications were observed when using Rituximab.

Conclusions: Rituximab therapy is effective and safe in adult patients with chronic relapse TIP. The overall response rate achieved is high, long term and without risk of adverse events.

Keywords: Thrombocytopenia, Immune, Antibody, Rituximab, Response,

2 INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune primaria es una trombocitopenia adquirida causada por la presencia de autoanticuerpos contra antígenos plaquetarios. se caracteriza por Trombocitopenia aislada que a menudo ocurre en ausencia de causas identificables.

La principal decisión inicial con respecto al tratamiento es si el paciente necesita alguna terapia, de ser así, qué terapia utilizar. Esta decisión puede ser un reto, porque el objetivo del tratamiento es prevenir una hemorragia grave, pero el riesgo de sangrado puede ser difícil de estimar para un paciente en particular. La hemorragia grave es rara y es más probable que los pacientes desarrollen complicaciones a causa de los efectos de la terapia.

Usamos el tratamiento de "primera línea" para referirnos a los glucocorticoides y la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) porque generalmente se usan para el tratamiento inicial de pacientes recién diagnosticados. Históricamente, la terapia de segunda línea significaba esplenectomía. Sin embargo, el uso de terapias con agentes biológicos como Rituximab y los agonistas del receptor de trombopoyetina son agentes útiles de segunda línea. La mayoría de los pacientes serán tratados secuencialmente con un período de observación si es posible, seguido de tratamiento de primera línea, segunda línea y, si es necesario, otras terapias, hasta que se logre un recuento de plaquetas seguro.

La terapia con esplenectomía, Rituximab, agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA) o terapia inmunosupresora es apropiada para pacientes que continúan teniendo hemorragia clínicamente significativa o pacientes con recuentos de plaquetas <10,000 a 20,000 / microlitro, y algunos pacientes que tienen un conteo de plaquetas en el rango de 20,000 a 30,000 / microlitro después de la terapia de primera línea.

3 ANTECEDENTES

La terapia para la trombocitopenia inmune difiere para diferentes pacientes: algunos no requieren ningún tratamiento; otros tienen una remisión espontánea o responden a la terapia de primera línea con glucocorticoides; y otros continúan teniendo trombocitopenia severa que requiere terapia adicional.

Terminología

Usaremos los siguientes términos en este trabajo; (1).

TIP primaria: es una trombocitopenia adquirida debido a la destrucción autoinmune de plaquetas, no desencadenada por una afección asociada.

TIP secundaria: es una TIP asociada con otra afección (VIH, virus de la hepatitis C, lupus eritematoso sistémico, leucemia linfocítica crónica).

Trombocitopenia inmune inducida por fármacos: es una reacción farmacológica debida a anticuerpos plaquetarios dependientes de fármacos que causan la destrucción de plaquetas.

TIP Recién diagnosticada: tiempo de evolución hasta tres meses desde el diagnóstico.

TIP Persistente: de 3 a 12 meses desde el diagnóstico.

TIP Crónica: más de 12 meses desde el diagnóstico.

TIP severa: se refiere a la TIP con síntomas de sangrado suficientes para requerir iniciar el tratamiento; esto ocurre típicamente cuando los recuentos de plaquetas están por debajo de 20,000 / microlitro.

TIP refractaria: se refiere a la PTI que no ha respondido (o recaído después) de la esplenectomía y es grave (es decir, está asociada con hemorragia o riesgo de sangrado).

Respuesta: una respuesta se define como un recuento de plaquetas superior a 30,000 / microlitro y al menos el doble del recuento de plaquetas basal de inicio.

Respuesta completa: una respuesta completa se define como un recuento de plaquetas $\geq 100,000$ / microlitro.

La trombocitopenia inmune primaria (TIP), también llamada púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica inmune, es una trombocitopenia adquirida causada por autoanticuerpos contra antígenos plaquetarios. Es una de las causas más comunes de trombocitopenia en adultos asintomáticos.

La falta de una prueba diagnóstica sensible o específica para la TIP y la gran cantidad de otras posibles causas de trombocitopenia, algunas de las cuales pueden pasarse por alto también contribuyen a los desafíos en el diagnóstico de la TIP.

Patogenia

La patogenia de la TIP se entiende de manera incompleta. La vida media reducida de las plaquetas debido a la destrucción mediada por anticuerpos es la hipótesis predominante; sin embargo, es probable que otros mecanismos sean importantes, incluidas las células T citotóxicas autorreactivas, así como la autoinmunidad humoral y celular dirigida a los megacariocitos, que causa una producción de plaquetas deficiente. Se cree que el mecanismo principal involucra autoanticuerpos específicos de inmunoglobulina G (IgG) producidos por las células B del paciente, la mayoría de las veces dirigidas contra las glicoproteínas de la membrana plaquetaria como GPIIb / IIIa (2,3).

También se ha postulado como alternativa de los mecanismos inmunológicos, que las células T se involucren en la patogenia de TIP, al incluir citotoxicidad mediada por células T y defectos en el número y/o función de las células T reguladoras (CTR) Este último mecanismo es respaldado por un estudio que muestra un número reducido y la defectuosa capacidad supresora de (CTR) en pacientes con PTI versus pacientes controles y la observación de restablecimiento de los números de (CTR) y la función reguladora, especialmente en pacientes que respondieron, después del tratamiento con Rituximab (4).

Producción de anticuerpos: la producción de anticuerpos en la TIP parece estar impulsada por las células T cooperadoras CD4-positivas que reaccionan a las glucoproteínas de superficie de las plaquetas, posiblemente con la estimulación CD40. Los macrófagos esplénicos parecen ser las principales células presentadoras de antígeno (5).

A pesar de este probable mecanismo, los anticuerpos antiplaquetarios no se encuentran en muchos pacientes con TIP (es decir, la sensibilidad de los anticuerpos antiplaquetarios es baja). Por lo tanto, no se utilizan determinaciones de anticuerpos antiplaquetarios en el diagnóstico de esta enfermedad (6).

Epidemiología

La TIP es un trastorno hemorrágico adquirido común, en una revisión de los Estados Unidos, la prevalencia fue de aproximadamente 8 por 100,000 en niños y 12 por 100,000 en adultos entre un quinto y un tercio de las personas con TIP estarán asintomáticas en el momento del diagnóstico (7).

Manifestaciones clínicas:

Muchos pacientes con TIP son asintomáticos. Para aquellos que tienen síntomas, estos se relacionan principalmente con trombocitopenia y hemorragia el sangrado por trombocitopenia puede ocurrir en hasta dos tercios de los pacientes. Cuando está presente, el sangrado generalmente ocurre en la piel o las membranas mucosas, un patrón que a veces se denomina hemorragia tipo "plaquetas". La gravedad es variable, desde una hemorragia grave, que es rara, hasta petequias leves en las extremidades. Aunque la aparición de los síntomas puede ser abrupta, con frecuencia es insidiosa.

Petequias: las petequias son lesiones planas, rojas y discretas que no desaparecen bajo presión; estos a menudo ocurren en áreas en declive del cuerpo (extremidades inferiores en pacientes ambulatorios, área sacra en pacientes hospitalizados)

Púrpura - Púrpura se refiere a una lesión causada por coalescencia de petequias. La púrpura en la piel a veces se denomina "púrpura seca"; esto no se considera un predictor de hemorragia más grave.

Hemorragia severa: a diferencia de los hallazgos comunes como petequias y púrpura, hemorragias más graves, como la hemorragia intracraneal, la hemorragia gastrointestinal, hemorragia menstrual y la hematuria, son poco comunes.

Los predictores de sangrado severo en estudios individuales incluyen el grado de trombocitopenia (de $<10,000$ a $<20,000$, según el estudio), hemorragia leve previa y TIP crónica (8).

Diagnostico

TIP es un diagnóstico de exclusión que se realiza en pacientes con trombocitopenia aislada (es decir, sin anemia ni leucopenia). Por lo tanto, la evaluación diagnóstica incluye excluir otras posibles causas de trombocitopenia e identificar las afecciones que pueden ser responsables de TIP secundaria.

El diagnóstico de TIP requiere que se excluyan otras posibles causas de trombocitopenia. Muchas causas posibles serán evidentes a partir de la historia clínica, el examen físico y la revisión del recuento sanguíneo completo.

Una vez que se han excluido otras afecciones asociadas con la trombocitopenia, las investigaciones diagnósticas mínimas que se deben realizar en pacientes con sospecha de PTI son las siguientes (9,10,11)

Frotis de sangre periférica: revisamos el frotis de sangre periférica (o solicitamos su revisión por personal de laboratorio experimentado) para confirmar que la trombocitopenia no es un artefacto debido a la aglutinación plaquetaria (es decir, pseudotrombocitopenia y que no hay anomalías plaquetarias morfológicas como la falta de gránulos de plaquetas o plaquetas uniformemente grandes o pequeñas, lo que podría sugerir un trastorno plaquetario hereditario).

Pruebas de VIH y VHC: se examina a todos los pacientes para detectar infección por VIH y virus de hepatitis C porque la trombocitopenia es un hallazgo común para estas afecciones y el tratamiento de la infección subyacente podría mejorar el recuento de plaquetas

Otras pruebas

Prueba de Helicobacter pylori: la prueba de H. pylori es apropiada en pacientes con síntomas gastrointestinales que sugieren infección debido a una asociación informada entre la TIP y la

infección por *H. pylori*. Sin embargo, no se realizan exámenes sistemáticos de *H. pylori* en todos los pacientes con sospecha de TIP.

Pruebas de función tiroidea: las pruebas de la función tiroidea son adecuadas en pacientes con síntomas de hipertiroidismo o hipotiroidismo. no se evalúa de forma rutinaria la disfunción tiroidea en pacientes con TIP que carecen de síntomas de disfunción tiroidea. Una excepción es un paciente que requiere cirugía como la esplenectomía para tratar la enfermedad o una cirugía no relacionada. En estos individuos, evaluamos la presencia de hipotiroidismo o hipertiroidismo oculto antes del procedimiento, si es posible (12)

Los pacientes que recibirán Rituximab deben analizarse para detectar el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBSAg) y el anticuerpo central contra la hepatitis B (anti-HBc); esta prueba debe realizarse temprano en el curso de la enfermedad del paciente debido a la preocupación de que el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) pueda causar resultados falsos positivos debido a la adquisición pasiva de anticuerpos anti-HBc.

Tratamiento

El objetivo de la terapia en TIP es reducir el riesgo de hemorragia clínicamente importante; por lo tanto, muchos pacientes no requieren intervenciones para aumentar el recuento de plaquetas. La necesidad de intervenciones se guía por los síntomas de sangrado y el recuento de plaquetas (es decir, si es lo suficientemente bajo como para conferir un riesgo de hemorragia grave). La elección de la terapia depende de qué tan rápido se necesita elevar el recuento de plaquetas y de los diferentes perfiles de toxicidad de las terapias disponibles (13,14).

Para todos los pacientes con hemorragia grave (Intracraneal, gastrointestinal) y un recuento de plaquetas $<30,000$ / microlitro, se recomienda la transfusión inmediata de plaquetas junto con la terapia específica de PTI con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y glucocorticoides en dosis altas.

Para todos los pacientes con un nuevo diagnóstico de PTI y cualquier hemorragia clínicamente importante, está recomendada la terapia específica de PTI, en lugar de la observación, para reducir el riesgo de empeorar las complicaciones hemorrágicas. También se sugiere la terapia

específica de PTI para pacientes con un nuevo diagnóstico y un recuento de plaquetas $<20,000$ / microlitro, incluso en ausencia de síntomas de sangrado.

Un recuento de plaquetas por encima de $20,000$ / microlitro proporciona un margen de seguridad, ya que típicamente no se produce una hemorragia grave a menos que el recuento de plaquetas sea $<10,000$ / microlitro.

Algunos pacientes con recuentos de plaquetas $> 30,000$ / microlitro pueden requerir tratamiento si tienen un mayor riesgo de hemorragia (Úlcera péptica, alto riesgo de caídas),

otros defectos hemostáticos (Uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes), una historia de hemorragia a un recuento de plaquetas más alto, o una necesidad de cirugía / procedimientos invasivos (15,16).

Para pacientes que requieren terapia, pero no tienen una hemorragia severa que requiera transfusión de plaquetas, sugerimos glucocorticoides en lugar de IGIV porque los glucocorticoides son fáciles de administrar, efectivos y menos costosos. La administración a corto plazo de glucocorticoides generalmente es segura y bien tolerada.

La IGIV se puede utilizar para algunos pacientes que no toleran las toxicidades de glucocorticoides o que se agregan al tratamiento con glucocorticoides para pacientes que requieren un aumento más rápido en el recuento de plaquetas.

Generalmente no se administra terapia específica de PTI en la mayoría de los pacientes con recuentos de plaquetas > 30,000 / microl, estos pacientes pueden ser monitoreados regularmente.

El tratamiento innecesario de pacientes asintomáticos con trombocitopenia de leve a moderada debe evitarse porque existe un riesgo de toxicidad potencial con poca o ninguna mejoría en el riesgo de hemorragia.

Tratamiento del sangrado

Para pacientes con hemorragia grave y un recuento de plaquetas <30,000 / microlitro, se recomienda una terapia inmediata que podría incluir todo lo siguiente (17,18).

Transfusión de plaquetas.

Inmunoglobulina intravenosa (IGIV: 1 g / kg), repetida al día siguiente si el recuento de plaquetas permanece <50,000 / microlitro

Glucocorticoides (Metilprednisolona, 1 g por vía intravenosa, repetida diariamente por tres dosis, o dexametasona, 40 mg por vía oral o intravenosa, repetida diariamente durante cuatro días.

Terapias de primera línea

Los agentes más utilizados para el tratamiento inicial de la PTI para quienes lo requieren son los glucocorticoides y la inmunoglobulina intravenosa (IGIV)

Para los pacientes que requieren terapia, sugerimos glucocorticoides en lugar de IGIV porque los glucocorticoides son fáciles de administrar y de menor costo; la administración de glucocorticoides a corto plazo generalmente es segura y efectiva,

La IGIV aumenta el recuento de plaquetas más rápidamente que los glucocorticoides; Por lo tanto, la IGIV se usa a menudo en pacientes con hemorragia activa, pacientes que necesitan

un procedimiento invasivo urgente o pacientes que experimentan efectos secundarios con glucocorticoides.

Los glucocorticoides aumentan el recuento de plaquetas en aproximadamente dos tercios de los pacientes, y la mayoría de los pacientes responden dentro de dos a cinco días.

Se han notificado remisiones completas a largo plazo con glucocorticoides en aproximadamente el 20 por ciento de los pacientes, según estudios no controlados (19).

Los regímenes de tratamiento más comunes son dosis altas de dexametasona, administradas típicamente como 40 mg por vía oral por día durante cuatro días sin disminución, o prednisona por vía oral a razón de 1 mg / kg por día durante una a dos semanas, seguidas de una reducción gradual.

Si el recuento de plaquetas disminuye durante la reducción o después de la interrupción de la prednisona, preferimos utilizar otras terapias en lugar de aumentar la dosis de prednisona y / o continuar un curso prolongado de prednisona. Los ejemplos de otras terapias que usaríamos incluyen IGIV si se necesita un aumento rápido en el recuento de plaquetas, o terapias de segunda línea,

Aproximadamente una quinta parte de los adultos que inicialmente responden a los glucocorticoides mantendrá un recuento de plaquetas estable una vez que se complete la terapia, se debe evitar la administración prolongada de glucocorticoides, ya que las consecuencias pueden ser graves y existen varias alternativas disponibles.

Las toxicidades de los glucocorticoides incluyen efectos a corto y largo plazo (Hiperglucemia, insomnio, síndrome de Cushing, osteoporosis, infecciones, labilidad emocional y cataratas)

La IVIG puede elevar el recuento de plaquetas en 24 a 48 horas en la mayoría de los pacientes con PTI;

El efecto de la IVIG generalmente persiste de dos a seis semanas; por lo tanto, la IGIV es más útil para pacientes que requieren un aumento rápido y temporal del recuento de plaquetas (para el tratamiento urgente de hemorragias asociadas con trombocitopenia o antes de un procedimiento invasivo urgente) o aquellos que no pueden tolerar los glucocorticoides y están esperando el inicio de terapia de segunda línea.

La IGIV aumenta el recuento de plaquetas al interferir con la captación de macrófagos de plaquetas recubiertas de autoanticuerpos (20).

Normalmente administramos IgIV a 1 g / kg diariamente durante uno o dos días; 1 g / kg por un día a menudo es suficiente.

La IVIG se puede detener cuando se produce una respuesta, incluso si el curso completo no se ha completado.

Anti-D - Anti-Rh (D) es una alternativa a la IVIG convencional para pacientes cuyos glóbulos rojos son Rh (D) positivos (es decir, que tienen un tipo de sangre Rh +). Anti-D es una inmunoglobulina dirigida contra el antígeno D del eritrocito; se cree que eleva el recuento de plaquetas mediante la saturación de receptores Fc de macrófagos con glóbulos rojos recubiertos anti-D. Se espera algo de hemólisis, pero la eficacia no se correlaciona con el grado de hemólisis (20,21). Los efectos adversos comunes de anti-D incluyen reacciones de infusión similares a IGIV, junto con anemia hemolítica leve a moderada predecible por hemólisis extravascular de glóbulos rojos recubiertos anti-D.

Anti-D debe evitarse en pacientes con hemólisis preexistente.

Indicaciones para terapia de segunda línea

La terapia de segunda línea generalmente se reserva para pacientes con trombocitopenia que se asocia con síntomas hemorrágicos significativos (Púrpura de la mucosa, hemorragia más grave) o trombocitopenia grave, persistente o recurrente (Recuento de plaquetas <20,000 / microlitro) después de la administración correcta de glucocorticoides.

Para las terapias de segunda línea, se recomienda la esplenectomía, el Rituximab o un agonista del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA) en lugar de los glucocorticoides crónicos (23)

Se han reportado Mayores tasas de respuesta y respuestas sostenidas más prolongadas a la esplenectomía en comparación con Rituximab.

La directriz de la sociedad americana de hematología es el uso extensivo de Rituximab en el manejo de pacientes adultos con PTI que fallaron una o más líneas de terapia y quienes se han sometido (en muchos casos) a esplenectomía.

A pesar de una gama de agentes novedosos y nueva información sobre el éxito del tratamiento, no hay evidencia para guiar una secuencia de tratamientos para pacientes que tienen recurrencia o persistencia de la trombocitopenia asociada con sangrado después de un tratamiento inicial con corticosteroides (IGIV o anti-D).

ESPLENECTOMIA: la esplenectomía elimina el sitio principal de fagocitosis de las plaquetas recubiertas con anticuerpos, así como los linfocitos que residen en el bazo y que podrían ser responsables de la producción de anticuerpos antiplaquetarios. Como tal, se dirige eficazmente a múltiples mecanismos fisiopatológicos de la PTI y tiene el mayor potencial para modificar el curso de la enfermedad (24).

Para pacientes que requieren terapia adicional más allá de los glucocorticoides de primera línea y que pueden tolerar la cirugía, está indicada la esplenectomía en lugar de Rituximab u otras terapias. Sin embargo, es prudente retrasar la esplenectomía durante al menos 6 a

12 meses a partir del diagnóstico, ya que las remisiones espontáneas son posibles. La esplenectomía es la terapia de segunda línea preferida para PTI porque, de todas las terapias de PTI, tiene la mayor posibilidad de alterar el curso de la enfermedad y dar como resultado una remisión sostenida (25).

Los recuentos de plaquetas generalmente aumentan dentro de las primeras dos semanas postoperatorias

El único parámetro clínico que predice una respuesta favorable a la esplenectomía es la edad del paciente; los pacientes más jóvenes tienen una tasa de respuesta más alta, aunque no se pudo determinar un límite de edad específico por debajo del cual la esplenectomía fue más efectiva (26,27)

Inmunizaciones: los pacientes en quienes se considere esplenectomía deben recibir inmunizaciones para organismos encapsulados al menos dos semanas antes del procedimiento si es posible.

Si es necesario aumentar el recuento de plaquetas para la esplenectomía, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) a menudo se administra varios días a una semana antes del procedimiento. Se prefiere realizar una esplenectomía con un recuento de plaquetas de $\geq 50,000$ / microlitro

Técnica quirúrgica: la esplenectomía laparoscópica se ha convertido en la técnica quirúrgica estándar (28) Esto se basa en las tasas más bajas de morbilidad y mortalidad informadas en una revisión sistemática que incluyó más de 3.000 esplenectomías en pacientes con PTI.

Los riesgos de la esplenectomía incluyen los del procedimiento quirúrgico, así como los riesgos a largo plazo de una mayor susceptibilidad a infecciones.

Los riesgos de infección son mayores en el período postoperatorio temprano. Como ejemplo, en una serie de 3812 individuos sometidos a esplenectomía por una variedad de indicaciones, las infecciones durante los primeros 90 días se encontraron en 10.2 por ciento, en comparación con 0.6 por ciento en la población general y 4.2 por ciento en pacientes sometidos a un tipo de cirugía no relacionada (29).

El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) también aumenta después de la esplenectomía; sin embargo, el riesgo absoluto es bajo. Esto fue ilustrado en la cohorte de 3812 pacientes esplenectomizados en comparación con otros grupos. Los riesgos de TEV durante el primer año fueron 1.9, 0.5 y 0.3 por ciento para esplenectomía, apendicectomía y cohortes de población general.

Rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra la proteína de superficie de células B CD20. Se cree que elimina las células B a través de la apoptosis, la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento (30). Las células plasmáticas responsables de la producción de anticuerpos a largo plazo no expresan CD20; esto puede explicar las duraciones más cortas de la respuesta en relación con las duraciones de respuesta observadas con la esplenectomía.

Se sugiere Rituximab (como agente único) para pacientes que no tienen una respuesta adecuada a glucocorticoides y esplenectomía, o para pacientes que no son candidatos o prefieren evitar la esplenectomía.

La eficacia general de Rituximab como tratamiento de segunda línea o de tercera línea para la PTI (es decir, después de glucocorticoides o después de glucocorticoides y esplenectomía, respectivamente) se evaluó en una revisión sistemática de 2007 de estudios observacionales de (19 estudios, 313 pacientes adultos) (31). La mayoría de los pacientes habían recibido glucocorticoides previos, y aproximadamente la mitad tuvo una esplenectomía.

Los recuentos de plaquetas se normalizaron en un 44% y aumentaron a $> 50,000$ / microlitro en un 63% de los pacientes. Las respuestas no difirieron según la esplenectomía previa o el número de tratamientos previos.

La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 5.5 semanas desde la primera dosis de Rituximab, y la mediana de la duración de la respuesta fue de 11 meses.

Los efectos tóxicos fueron leves, incluidas las reacciones de infusión y otras reacciones menores. Diez pacientes tuvieron reacciones más graves (Infecciones, reacciones alérgicas, tromboembolia) y hubo nueve muertes (2.9%). Las causas de la muerte incluyen infecciones y sangrado; muchos de los pacientes tenían comorbilidades subyacentes graves.

Rituximab ha sido menos estudiado en pacientes que no han tenido una esplenectomía, pero será efectivo para algunas personas. La eficacia de Rituximab en individuos no esplenectomizados se ha ilustrado en dos metaanálisis:

Un metaanálisis de 2015 de ensayos aleatorizados que comparó Rituximab más atención estándar versus atención estándar sola (cinco ensayos, 463 pacientes) encontró un modesto beneficio de Rituximab para mejorar los recuentos de plaquetas (32). Se incluyeron pacientes sin tratamiento previo, así como aquellos que tenían un curso previo de glucocorticoides, y todos los pacientes pudieron recibir algún tipo de glucocorticoides. El resultado principal examinado fue una respuesta sostenida de conteo plaquetario completo (recuento de plaquetas $> 100,000$ / microlitro) al final del ensayo (duración mediana, seis meses); esto ocurrió en el 47% de los pacientes que recibieron Rituximab y el 33% de los controles (riesgo relativo [RR] 1.42; IC del 95%: 1.13 a 1.77). Se produjo una respuesta

parcial (recuento de plaquetas por encima de 30,000 a 50,000 / microlitro) en el 58% de los pacientes que recibieron Rituximab en comparación con el 47% de los controles.

Un metaanálisis separado de 2012 que incluyó ensayos aleatorios y estudios observacionales en los que individuos no esplenectomizados se trataron con Rituximab encontró una tasa de respuesta global del 57% y recuentos de plaquetas > 100.000 / microlitro en el 41% (33).

Aunque la duración media de la respuesta al Rituximab (aproximadamente un año) es más corta que la esplenectomía, algunos individuos pueden tener respuestas duraderas. Esto fue ilustrado en un estudio que evaluó la duración de la respuesta en 72 adultos que tuvieron una respuesta inicial al Rituximab que duró al menos un año.

Los pacientes deben someterse a un examen de detección de infección por hepatitis B antes de comenzar a recibir Rituximab debido al riesgo de reactivación de la hepatitis B. Para los pacientes con infección por hepatitis B activa u oculta, generalmente se debe evitar el Rituximab.

La dosis de Rituximab típicamente utilizada en pacientes con PTI es de 375 mg / m² por vía intravenosa una vez a la semana durante cuatro semanas consecutivas.

Las respuestas al Rituximab pueden ocurrir dentro de una semana, pero pueden demorar hasta dos meses.

Toxicidades por Rituximab: los efectos adversos de Rituximab incluyen reacciones a la infusión e inmunosupresión prolongada, que pueden provocar la reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B (34).

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en muy pocos pacientes después de recibir Rituximab para la PTI (35). Las advertencias en recuadro para las reacciones a la infusión, la reactivación de la hepatitis B, las reacciones mucocutáneas y la LMP se incluyen en la información de prescripción.

Como se indicó anteriormente, se ha informado que Rituximab interfiere con la respuesta a las inmunizaciones, lo cual es una posible preocupación en pacientes que posteriormente pueden someterse a una esplenectomía; proporcionamos inmunizaciones antes de administrar Rituximab

4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál será la respuesta al Rituximab administrado de forma estandarizada (375 mg/m²sc semanalmente por 4 semanas) en los pacientes con TIP en recaída tratados en la consulta externa de hematología del hospital Regional 1° de Octubre?

5 JUSTIFICACIÓN

El objetivo del tratamiento de la trombocitopenia inmune está dirigido a alcanzar recuentos plaquetarios en rango de seguridad para evitar complicaciones Hemorrágicas.

Actualmente el tratamiento de referencia lo constituyen los glucocorticoides sistémicos y el uso de inmunoglobulina intravenosa cuando se requiere un incremento rápido del número de plaquetas, en caso de hemorragia aguda y/o cirugía de urgencia. Con este tratamiento se obtienen respuestas clínicas favorables en la mayoría de los casos (60% a 90%); Para el caso de pacientes refractarios, con recaída o corticodependientes, se plantea la esplenectomía o Rituximab sin embargo existen en la actualidad escasos reportes que describan la respuesta de este fármaco en la población mexicana.

El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas, reportar la respuesta terapéutica con el uso de Rituximab y las complicaciones asociadas al uso de dicho fármaco en los pacientes con trombocitopenia inmune refractaria en el Hospital Regional 1° de Octubre.

La información obtenida de este protocolo permitirá evaluar el comportamiento de nuestros pacientes (población mexicana) para compararlos con resultados obtenidos a nivel internacional.

6 OBJETIVO PRINCIPAL

Reportar la respuesta terapéutica al tratamiento con Rituximab en pacientes con TIP en recaída tratados en la consulta externa de Hematología de un hospital de tercer nivel.

7 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir las características clínicas de los pacientes de acuerdo con el tipo de respuesta que presenten.
2. Reportar las complicaciones y eventos adversos relacionados a la aplicación del Rituximab.

8 METODOLOGÍA

8.1 Materiales y métodos

Se analizaron todos los expedientes de los pacientes con TIP refractaria que habían recibido Rituximab (en un periodo de 8 años) , el fármaco tenía que ser administrado a una dosis de 375 mg/m²sc semanalmente durante 4 dosis, los expedientes se incluyeron en el estudio si contaban con seguimiento de por lo menos seis meses.

La respuesta se clasificó como completa si el recuento de plaquetas fue $> 100 \times 10^9 / l$, parcial si el recuento de plaquetas $> 30 \times 10^9 / l$ y sin respuesta si no hubo cambios en el recuento de plaquetas basal.

8.2 Diseño y tipo de estudio

Cohorte Histórica, observacional, descriptivo.

8.3 Población de estudio

Expedientes clínicos de pacientes de la consulta externa de Hematología del Hospital Regional 1º de Octubre.

8.4 Universo de trabajo

Expedientes de pacientes con diagnóstico de Trombocitopenia inmune primaria que recibieron tratamiento con Rituximab a dosis semanal de 375 mg/m²sc durante 4 semanas, atendidos en la consulta externa de Hematología del Hospital Regional 1º de Octubre desde el año 2010 a el año 2018.

8.5 Criterios de inclusión

Expediente clínico de pacientes con las siguientes características:

- Sin distinción de sexo.
- Mayores de 18 años.
- Atendidos en la consulta externa de Hematología del Hospital Regional 1º de Octubre con diagnóstico de TIP refractaria.
- Expediente clínico completo según NOM 044.
- Haber recibido Rituximab como segunda línea de tratamiento
- Seguimiento de por lo menos seis meses posteriores al tratamiento con Rituximab. Con reporte de exámenes de laboratorio que incluyan: biometría hemática completa basal, y a los 6 meses.

8.6 Criterios de exclusión.

Expedientes clínicos de pacientes con las siguientes características:

Haber recibido tratamientos previos fuera del hospital antes de incorporarse al servicio de hematología.

Seguimiento menor de seis meses.

Infección por VHB, VHC.

8.7 Criterios de eliminación.

Expedientes clínicos de pacientes que no correspondan con los reportes de laboratorio

Pacientes que no completaron tratamiento.

Pacientes que no recibieron seguimiento por lo menos seis meses.

8.8 Descripción operacional de las variables.

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos dividiéndolos en masculinos y femeninos	Cualitativa	Nominal
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento al momento de la consulta	Cuantitativa	Discreta
Religión	Conjunto de creencias religiosas, de normas de comportamiento, propias de un determinado grupo humano.	Cualitativa	Nominal
Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto.	Cualitativa	Nominal
Tiempo de diagnóstico	Tiempo que ha transcurrido desde el diagnóstico de PTI	Cuantitativa	Discreta
Comorbilidades	presencia de uno o más trastornos o enfermedades, además del diagnóstico de PTI	Cualitativa	Nominal
evento adverso	Aparición o empeoramiento de un signo o síntoma o condición médica indeseable que ocurre en un paciente después de administrar Rituximab.	Cualitativa	nominal
Complicación	Problema médico que se presentó en el curso del tratamiento con Rituximab	Cualitativa	Nominal
PTI Recién diagnosticada	tres meses desde el diagnóstico.	Cualitativa	Nominal.
PTI Persistente:	de 3 a 12 meses desde el diagnóstico	Cualitativa	nominal
PTI Crónica:	más de 12 meses desde el diagnóstico.	Cualitativa	nominal

Respuesta parcial:	una respuesta parcial se define como un recuento de plaquetas superior a 30,000/microlitro y al menos el doble del recuento de plaquetas de inicio en los primeros 6 meses de tratamiento.	cuantitativa	discreta
Respuesta completa:	una respuesta completa se define como un recuento de plaquetas $\geq 100,000$ /microlitro en los primeros 6 meses de tratamiento.	cuantitativa	discreta
No respuesta	Un recuento de plaquetas menor de 30,000 O un aumento menor de 2 veces desde el valor inicial.	cuantitativa	discreta

8.9 Procesamiento y análisis estadístico

Estadística descriptiva,

- Variables cualitativas frecuencia, porcentajes e intervalos de confianza al 95%,
- Variables cuantitativas promedio y desviación estándar.

Estadística inferencial:

- Variables cualitativas ji cuadrada
- Variables cuantitativas, Prueba de normalidad, t pareada.

Se efectuará además un análisis de supervivencia con modelo de Cox

9 ASPECTOS ÉTICOS

Los objetivos y propósitos del estudio no tienen implicaciones éticas que pudieran repercutir en los pacientes incluidos en este estudio, no se realizaron intervenciones o procedimientos experimentales en dichos sujetos, sin riesgo a corto o largo plazo. todos los datos fueron obtenidos del expediente clínico y se trata de información que forma parte de los documentos que lo integran según la NOM SSA 3- 2012 del expediente clínico. La confidencialidad de la información se garantizó al desvincular datos personales.

Desde el punto de vista de los principios éticos estos se aplicaron en esta investigación de la siguiente forma:

- Autonomía: Al ser este un estudio donde la fuente de investigación es el expediente clínico no se requiere el consentimiento informado.
- Beneficencia: Los resultados de esta investigación proporcionaran información acerca de la respuesta en pacientes con TIP refractara en población mexicana, que podrá ser comparada con lo reportado a nivel internacional.
- No maleficencia: en ningún caso se manejará indebidamente la información

10 RESULTADOS

10.1 Características de la población

Se lograron incluir 19 casos que reunieron los criterios, de estos llama la atención el gran porcentaje de mujeres en el grupo, 15 (79%) en comparación con 4 hombres (21%), (ver cuadro 1).

Veinte pacientes diagnosticados con Trombocitopenia inmune primaria que se encontraban en recaída recibieron tratamiento con Rituximab entre el año 2010 al 2018, se excluyó a 1 paciente por presentar seguimiento menor de seis meses, 19 pacientes fueron incluidos en el estudio, las características de la población se encuentran en la tabla 1. El estudio incluyó a pacientes con una media de edad de 49 años, la mayoría del sexo femenino (78%), el 100% presentaban TIP de manera crónica, es decir mayor a 1 año de diagnóstico, la mayor parte de la población no presentaba otras comorbilidades (57%), dentro de los pacientes que tenían otras enfermedades al momento diagnóstico las más frecuentes fueron diabetes mellitus 2 y dislipidemia con 2 casos cada una.

TABLA 1 características basales de los pacientes

	MEDIA MEDIANA	NÚMERO DE PACIENTES	RANGO O PORCENTAJE
EDAD	Media 49 años Mediana:55 años		15-75 años
GENERO			
Femenino		15	78.90%
Masculino		4	21.10%
COMORBILIDADES			
Dermatitis atópica		1	5.30%
Dislipidemia		1	5.30%
Diabetes Mellitus 2		2	10.50%
Hipertensión arterial		2	10.50%
Hipotiroidismo		1	5.30%
Síndrome metabólico		1	5.30%
Ninguna comorbilidad		11	57.90%
Tiempo de diagnóstico (meses)	Mediana 49 Media 80.47.		
Conteo plaquetario basal	Mediana (14,000/ μ L) Media(14,105/ μ L)		

10.2 Respuesta al tratamiento

El tratamiento con Rituximab a dosis de 375 mg/m²sc demostró ser una terapia efectiva en los pacientes con Trombocitopenia inmune primaria tratados en el Hospital Regional 1° de Octubre, a los seis meses de seguimiento 15 pacientes (78%) alcanzaron respuesta, la respuesta completa se alcanzó en 5 pacientes (26%), y 10 pacientes (52%) alcanzaron respuesta parcial, los resultados a los seis meses de tratamiento posterior al uso de Rituximab se encuentran en la tabla 2, en la tabla 3 se describe el tipo de respuesta de acuerdo a las diferentes comorbilidades que presentaban, la tabla 4 muestra el tipo de respuesta de acuerdo a el sexo, se observa una mejor respuesta en el sexo femenino al uso de Rituximab.

TABLA 2 RESPUESTA AL TRATAMIENTO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Completa	5	26.3	26.3	26.3
Parcial	10	52.6	52.6	78.9
Sin respuesta	4	21.1	21.1	100.0
Total	19	100.0	100.0	

TABLA 3 TIPO DE RESPUESTA DE ACUERDO CON COMORBILIDADES ASOCIADAS

		tipo de respuesta			Total
		completa	parcial	sin respuesta	
comorbilidades	Dermatitis atópica	0	1	0	1
	Diabetes mellitus 2	0	1	1	2
	Dislipidemia	1	1	0	2
	Hipertensión arterial sistémica	0	0	1	1
	Hipotiroidismo	1	0	0	1
	Ninguna	3	6	2	11
	síndrome metabólico.	0	1	0	1
Total		5	10	4	19

Tabla 4 TIPO DE RESPUESTA DE ACUERDO CON EL SEXO

	tipo de respuesta			Total
	completa	parcial	sin respuesta	
Sexo Femenino	5	7	3	15
masculino	0	3	1	4
Total	5	10	4	19

10.3 Eventos adversos y complicaciones asociadas al uso de Rituximab.

Los efectos secundarios relacionados con la administración de Rituximab, como dolor, eritema en el sitio de la aplicación y fiebre, fueron comunes (3 de 19 pacientes, 15%). No hubo eventos adversos graves durante la administración del fármaco. No se registraron eventos hemorrágicos ni infecciones. La neutropenia, un efecto secundario ocasional a largo plazo de la terapia con Rituximab, no se registró en nuestro grupo de pacientes a los seis meses de tratamiento. no se observaron reacciones adversas de importancia, y no se observaron complicaciones con Rituximab a los seis meses de seguimiento.

TABLA 5 EVENTOS ADVERSOS DE ACUERDO CON COMORBILIDADES ASOCIADAS

	evento adverso				Total
	Dolor en sitio de aplicación	Eritema en sitio de aplicación	Sin eventos adversos	Fiebre	
comorbilidades Dermatitis atópica	0	0	1	0	1
Diabetes mellitus 2	0	0	2	0	2
Dislipidemia	0	0	2	0	2
Hipertensión arterial sistémica	1	0	0	0	1
Hipotiroidismo	0	0	1	0	1
Ninguna	0	1	9	1	11
Síndrome metabólico	0	0	1	0	1
Total	1	1	16	1	19

11 CONCLUSIONES

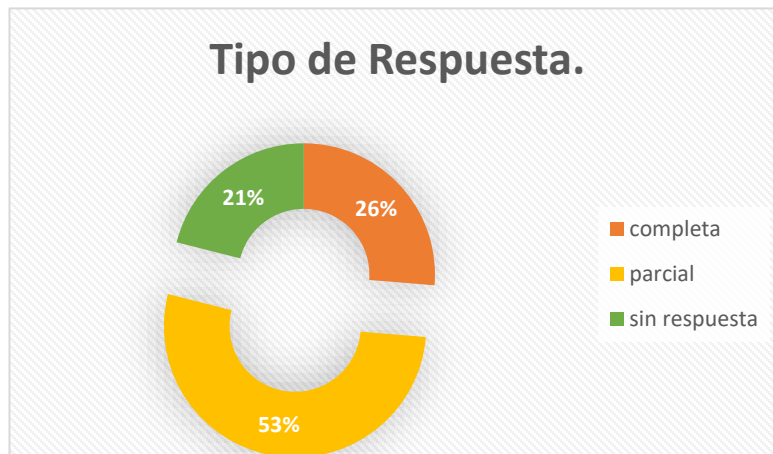
Trombocitopenia inmune primaria es un trastorno autoinmune mediado por anticuerpos caracterizado por la disminución en la cifra de plaquetas de menos de $100.000 / \text{mm}^3$ y un mayor riesgo de sangrado, Las células B juegan un papel importante en la fisiopatología de la TIP, haciendo que el agotamiento de las células B con rituximab sea una opción terapéutica racional

Debido a que casi el 30% de las personas con TIP no responden a las terapias de primera línea, viven con recuentos bajos de plaquetas, una situación que conlleva un alto riesgo de hemorragia y, finalmente, una corta esperanza de vida.

Hay algunos conceptos que emergen cuando se trata de evaluar las opciones terapéuticas en segunda línea: 1) la selección del tipo de tratamiento debe ser influida por la duración de la enfermedad, 2) la preferencia del enfermo juega un rol sustancial en la elección terapéutica

A pesar de que la esplenectomía exhibe las más altas tasas de remisión global (77%), el rituximab tiene el efecto potencial de ahorrar la esplenectomía en 20 a 30% de los pacientes. Ambos tratamientos se consideran terapéuticos definitivos. En la elección de estos dos tratamientos se deben privilegiar las características de cada enfermo y sus preferencias. El balance se inclina de forma moderada hacia el lado del rituximab.

Durante este trabajo evaluamos a los seis meses posterior a recibir el tratamiento a pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria que presentaban recaída, el cual se administró a una dosis de $375 \text{ mg} / \text{m}^2$ semanalmente para un total de 4 dosis.



El objetivo fue evaluar la tasa de respuesta lograda en 19 pacientes con TIP refractaria después del tratamiento con Rituximab, así como la evolución de estos pacientes para conocer los posibles efectos secundarios asociados con el uso de este medicamento, Observamos 15 respuestas favorables (78%) (figura 1),

Con base en las características de la evolución de nuestro grupo de pacientes, podemos enfatizar algunos puntos de interés: La tasa de respuesta obtenida fue bastante satisfactoria considerando la historia de cronicidad y refractariedad de los pacientes, el anticuerpo monoclonal fue bien tolerado y causó solo reacciones alérgicas leves que podrían manejarse fácilmente con antihistamínicos y paracetamol. Después de un análisis, no encontramos diferencias significativas entre los resultados obtenidos en la revisión sistemática y nuestros resultados.

Con estos resultados podemos asegurar que, en nuestro centro hospitalario, la terapia con este anticuerpo monoclonal puede seguir siendo una opción terapéutica de segunda línea en los pacientes con TIP, si bien es cierto que el seguimiento de nuestro estudio es corto y no estamos evaluando el historial de posteriores recaídas. Rituximab también puede ser considerado como terapia puente a esplenectomía en caso de que así se requiera o el paciente lo solicite.

En conclusión, la terapia con Rituximab es efectiva y segura en pacientes adultos con TIP refractaria. La tasa de respuesta global alcanzada es alta, a largo plazo y sin riesgo de eventos adversos graves.

12 BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- 2.- Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346:995.
- 3.- Toltl LJ, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. *Br J Haematol* 2011; 152:52.
- 4.- Semple JW. T cell and cytokine abnormalities in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci* 2003; 28:237.
- 5.- Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2009; 7:322.
- 6.- British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120:574.
- 7.- Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; 94:909.
- 8.- Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015; 13:457.
- 9.- British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120:574.
- 10.- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168.
- 11.- Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:4190.
- 12.- Cheung E, Liebman HA. Thyroid disease in patients with immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23:1251.
- 13.- 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.
- 14.- Toltl LJ, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. *Br J Haematol* 2011; 152:52.
- 15.- Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991; 77:31.

- 16.- Guthrie TH Jr, Brannan DP, Prisant LM. Idiopathic thrombocytopenic purpura in the older adult patient. *Am J Med Sci* 1988; 296:17.
- 17.- George JN. Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1664.
- 18.- Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015; 13:457.
- 19.- Mizutani H, Furubayashi T, Imai Y, et al. Mechanisms of corticosteroid action in immune thrombocytopenic purpura (ITP): experimental studies using ITP-prone mice, (NZW x BXSB) F1. *Blood* 1992; 79:942.
- 20.- Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, et al. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol* 1999; 107:716.
- 21.- Ware RE, Zimmerman SA. Anti-D: mechanisms of action. *Semin Hematol* 1998; 35:14.
- 22.- Bussel JB, Graziano JN, Kimberly RP, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: analysis of efficacy, toxicity, and mechanism of effect. *Blood* 1991; 77:1884.
- 23.- Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: Challenges and best practices. *Am J Hematol* 2018; 93:816.
- 24.- Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104:2623.
- 25.- George JN. Management of immune thrombocytopenia--something old, something new. *N Engl J Med* 2010; 363:1959.
- 26.- Fenaux P, Caulier MT, Hirschauer MC, et al. Reevaluation of the prognostic factors for splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): a report on 181 cases. *Eur J Haematol* 1989; 42:259.
- 27.- Fabris F, Tassan T, Ramon R, et al. Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 112:637.
- 28.- Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol* 2018; 181:183.
- 29.-Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2009; 151:546.
- 30.-Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun* 2005; 8:140.
- 31.-Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146:25.

32.-Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2015; 2:e75.

33.-Auger S, Duny Y, Rossi JF, Quittet P. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *Br J Haematol* 2012; 158:386.

34.-Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood* 2014; 124:3228.

35.- Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113:4834.