

## Trombocitopenia inmune primaria refractaria: opciones terapéuticas

### Refractory primary immune thrombocytopenia: treatment options

**Dr. Wilfredo Roque-García**

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es un trastorno autoinmune adquirido caracterizado por una disminución transitoria o persistente del recuento de plaquetas con riesgo incrementado de sangramiento. La forma crónica de la enfermedad afecta fundamentalmente a los adultos. Puesto que las remisiones espontáneas son muy poco frecuentes, los pacientes son tratados desde el inicio, usualmente con esteroides. Aproximadamente un tercio de los casos no responden a los regímenes esteroideos y el tratamiento de segunda línea es la esplenectomía, tratamiento con el que se logran las mayores tasas de curación. Sin embargo, entre el 10 y el 30 % de los pacientes no responden a la exéresis quirúrgica del bazo, que constituyen el grupo de pacientes con PTI crónica refractarios al tratamiento. No existen evidencias sobre cuál esquema terapéutico es el más efectivo en estos casos, por lo que el tratamiento continúa siendo empírico. En este trabajo se revisan las diferentes opciones terapéuticas que pueden ser utilizadas en la PTI crónica refractaria, el mecanismo de acción de las drogas, las dosis y los efectos adversos más frecuentes.

**Palabras clave:** trombocitopenia inmune primaria, tratamiento.

---

#### ABSTRACT

The primary immune thrombocytopenia (PIT) is an acquired autoimmune disorder characterized by transient or persistent decreased platelet count with increased risk of bleeding. The chronic form of this disease primarily affects adults. Since spontaneous remissions are rare, patients usually are treated with steroids from the

start. Approximately one third of the cases does not respond to steroid regimens; the second-line treatment is splenectomy, achieving the highest cure rates. However, between 10 to 30% of patients do not respond to spleen surgical removal, which is the group of patients with refractory chronic PIT. There is no evidence on whether this therapeutic regimen is most effective in these cases, so the treatment remains empirical. In this paper, various treatment options that can be used in refractory chronic PIT, the action mechanism of drugs, doses and more frequent adverse effects were reviewed.

**Key words:** primary immune thrombocytopenia, treatment.

---

## INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune primaria, conocida como PTI, es un trastorno autoinmune adquirido que afecta a adultos y niños. Se caracteriza por una disminución transitoria o persistente del recuento de plaquetas y un riesgo de sangramiento incrementado según el grado de trombocitopenia.<sup>1</sup>

La severidad de la trombocitopenia es consecuencia del desequilibrio entre la producción por los megacariocitos y su acelerada destrucción. Por otra parte, la producción plaquetaria también está afectada, ya sea por destrucción intramedular por los macrófagos de las plaquetas recubiertas de anticuerpos o por inhibición de la megacariopoyesis.<sup>2</sup>

La forma crónica de la enfermedad se presenta fundamentalmente en los adultos, con mayor frecuencia entre los 15 y 45 años. Se caracteriza por una duración prolongada (más de 6 meses de evolución), con remisiones espontáneas poco frecuentes y con tendencia a la refractariedad al tratamiento con diversos esquemas terapéuticos.<sup>3</sup>

Una de las características más relevantes de esta enfermedad es su variabilidad en cuanto a la respuesta al tratamiento. A pesar de la introducción de un número importante de medidas terapéuticas, continúa siendo un trastorno de difícil control, especialmente en pacientes resistentes al uso de corticoesteroides y esplenectomía.

## MANEJO DEL PACIENTE CON PTI CRÓNICA REFRACTARIA

Aproximadamente entre el 10 y 30 % de los adultos no responden a la esplenectomía o recaen después de la operación. Estos pacientes difícilmente puedan ser curados y tienen un riesgo incrementado de sangramientos que pudieran resultar fatales.<sup>4</sup> En una revisión de 6 series de casos, los pacientes que necesitaron tratamiento después de la exéresis quirúrgica del bazo fluctuaron entre el 0 y 30 %.<sup>5,6</sup> La presencia de bazo accesorio al momento de la esplenectomía oscila entre el 12 y el 15 %, pero puede llegar al 50 % de los casos que recaen después de la cirugía.<sup>7-9</sup> La remoción de estos residuos esplénicos pudiera ser una opción para estos pacientes, aunque los resultados son contradictorios y difíciles de comparar dado que existen imprecisiones en cuanto a criterios de respuesta, de inclusión, tamaño de la muestra, entre otras.

---

Algunos investigadores plantean que el proceder no provoca aumentos significativos a largo plazo en el recuento de plaquetas.<sup>9,10</sup> Sin embargo, en una revisión de series de casos se encontraron respuestas completas en el 73 % y parciales en el 27 % de un total de 56 pacientes.<sup>11</sup> Otros autores comunican 50 % de respuestas favorables en una serie de 10 adultos y 4 pacientes pediátricos.<sup>12</sup>

Según la Sociedad Americana de Hematología (*ASH*, siglas en inglés), siempre que se mantenga un nivel de plaquetas entre 30 y 50 × 10<sup>9</sup>/L y no existan factores de riesgo para sangramiento, la terapia debe ser individualizada.<sup>3</sup> No existen evidencias de cuál tratamiento podría ser más efectivo en estos casos o si cualquier tratamiento podría ser mejor que la observación, por lo que el manejo de estos pacientes continúa siendo empírico.<sup>13</sup>

Para la mejor comprensión de los esquemas utilizados estos serán divididos en:

- Inhibidores de la función de los receptores Fcγ de los macrófagos.
- Supresores de la producción de anticuerpos.
- Estimuladores de la producción plaquetaria.
- Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
- Otras terapéuticas.

Esta división es arbitraria, ya que algunas medidas terapéuticas pueden actuar por más de un mecanismo.

## **INHIBIDORES DE LA FUNCIÓN DE LOS RECEPTORES Fcγ DE LOS MACRÓFAGOS**

### **Esteroides**

Los esteroides sintéticos son ampliamente utilizados en el tratamiento de una gran variedad de procesos inflamatorios y autoinmunes. En la PTI constituyen un pilar del tratamiento desde que se utilizaron por primera vez en la década de los 50 del siglo pasado.

Existen diferentes productos con actividad glucocorticoidea a partir de las modificaciones químicas de los esteroides naturales (cortisol) entre los que se encuentran: prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona y betametasona. Los más utilizados en el tratamiento de la PTI son la prednisona y la dexametasona.

El modo de acción de los esteroides en la trombocitopenia inmune puede explicarse por 3 mecanismos fundamentales:

- Disminución del secuestro esplénico de plaquetas recubiertas con anticuerpos al disminuir los receptores Fc en los macrófagos y monocitos.
- Disminución de la producción de anticuerpos.
- Incremento en la producción plaquetaria debido al efecto de la reducción de anticuerpos antiplaquetarios sobre la trombopoyesis, por disminución de la síntesis de anticuerpos por los linfocitos en la médula ósea.

Los pacientes sintomáticos con recuentos plaquetarios de menos  $30 \times 10^9/L$  y con manifestaciones hemorrágicas, pueden ser tratados nuevamente con prednisona si se documenta respuesta previa al medicamento.<sup>14</sup>

La dosis habitual de prednisona es entre 1-2 mg/kg/día entre 4 y 6 semanas, la que debe ser disminuida gradualmente hasta ser retirada.

Entre los efectos adversos deben vigilarse las manifestaciones de osteoporosis que se presentan en pacientes con regímenes esteroideos, aunque estos sean en bajas dosis o en días alternos.<sup>15</sup>

La administración de pulsos de altas dosis de dexametasona en pacientes refractarios a varios regímenes de tratamiento se ha utilizado desde mediados de la década de los 90 del siglo xx, aunque se han comunicado resultados contradictorios. *Andersen* y otros obtuvieron el 100 % de remisiones en una pequeña muestra;<sup>16</sup> sin embargo, otros estudios solo han encontrado respuestas favorables en 2 tercios de los pacientes.<sup>17,18</sup>

La dexametasona posee una vida media en plasma más prolongada y es 6 veces más potente que la prednisona; su uso en cursos cortos puede evitar los efectos adversos de tratamientos glucocorticoideos prolongados.<sup>17,18</sup>

El mecanismo de acción de la droga parece estar relacionado con la regulación de la respuesta inmune al disminuir los niveles de IL 18, un miembro de la familia de la IL 1. Ello provocaría disminución de la síntesis de interferón gamma, una citocina Th1 que interviene en la fisiopatología de la PTI.<sup>19,20</sup>

El esquema de Andersen de 40 mg diarios de dexametasona durante 4 días cada 28 días por 6 ciclos, ha sido modificado por varios autores que solo dan 3 o 4 ciclos y acortan el período interciclos de 28 a 14 días. Generalmente el esquema es bien tolerado por los pacientes, aunque se ha reportado abandono del tratamiento entre el 13 y 22 % de los casos en estudios publicados,<sup>21,22</sup> debido principalmente a hipertensión, ansiedad, gastritis, cataratas y neumonía bacteriana.

### *Inctaglobin*

Las inmunoglobulinas obtenidas del plasma humano se utilizaron por primera vez en el año 1952 y su única indicación eran las inmunodeficiencias. Posteriormente, en los primeros años de la década de 1980, se comenzó a utilizar en el tratamiento de la PTI cuando *Imbach* y otros demostraron recuperación del recuento de plaquetas en pacientes tratados con inmunoglobulina intravenosa.<sup>23</sup>

Se han planteado varios mecanismos por los cuales las inmunoglobulinas ejercen su acción:<sup>24</sup>

- Modulación de la activación del complemento: impide la deposición de C3b y C4b en la membrana celular y evita la activación del complejo de ataque a la membrana (C5-C9).
- Regulación de anticuerpos anti-idiotipos: son anticuerpos presentes en los preparados de inmunoglobulinas que interactúan con el sitio antigénico de los autoanticuerpos, lo que produce su neutralización.
- Saturación de los receptores Fc en los macrófagos: bloquea el aclaramiento de plaquetas opsonizadas a nivel del bazo. Considerado el principal mecanismo de acción.

Su uso está reservado para situaciones de emergencia, cuando se requiera un incremento rápido, aunque transitorio, del recuento de plaquetas.

La dosis habitual es de 400 mg/kg/día durante 5 días; también puede utilizarse a razón de 1 g/kg/día durante 2 días. Se obtienen respuestas completas entre el 50 y el 65 % de los pacientes, de corta duración entre 3-4 semanas antes de caer nuevamente a los niveles pretratamiento.<sup>23-25</sup>

En general es bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes (3-20 %) incluyen dolor de cabeza, flebitis y fiebre, que pueden controlarse deteniendo o disminuyendo el ritmo de la infusión.<sup>23</sup> En ocasiones se presenta reacción anafiláctica que puede estar asociada con sensibilización a IgA en pacientes IgA deficientes.<sup>26</sup>

Complicaciones como dolor torácico, hipertensión, broncoespasmo, hemólisis provocadas por hemolisinas ABO contenidas en el preparado, y eventos trombóticos fatales, han sido raramente comunicados.<sup>27,28</sup>

### *Danazol*

El danazol es un andrógeno sintético que disminuye la expresión de la porción Fc del macrófago y así disminuye el aclaramiento plasmático del complejo anticuerpo-plaqueta y la producción de anticuerpos, con lo que aumenta la actividad supresora de los linfocitos T CD 8+.

Se han utilizado altas dosis (400-800 mg) con respuestas favorables entre el 20 y el 40 %, aunque con manifestaciones secundarias importantes atribuidas al medicamento.<sup>29,30</sup>

En un estudio en que se utilizaron dosis muy bajas de danazol (50 mg/día) en 15 pacientes se observó respuesta favorable en 7, mientras que los otros 8 casos no respondieron. Aunque no se observaron manifestaciones secundarias atribuidas al medicamento, la respuesta obtenida no puede considerarse como buena.<sup>31</sup>

En otro estudio realizado en 17 pacientes japoneses con la misma dosis, solo obtuvo respuesta parcial en un paciente luego de la administración de danazol durante 6 meses; 4 pacientes tuvieron que abandonar el esquema por manifestaciones adversas y el resto no respondió.<sup>32</sup>

En una investigación donde se utilizaron dosis intermedias del medicamento (200 mg/día) en 30 pacientes con PTI crónica, se lograron respuestas favorables en el 60 % de los casos, con 23,4 % de respuestas completas y sin efectos adversos secundarios al danazol.<sup>33</sup>

En general, las respuestas se alcanzan de manera lenta, por lo que el tratamiento debe mantenerse de 3 a 6 meses antes de evaluar su efectividad y si esta es favorable se mantiene hasta los 12-18 meses.

Entre los efectos adversos a vigilar se destacan aumento de peso, hirsutismo, mialgias, virilización y amenorrea en mujeres. Los trastornos de la función hepática pueden ser severos e incluyen hepatitis colestásica, neoplasias y peliosis hepática.<sup>34-36</sup> Además, se ha documentado trombocitopenia aguda causada por el medicamento.<sup>37,38</sup>

### *Alcaloides de la Vinca*

A los derivados de la *Vinca rosea* pertenecen fundamentalmente 2 medicamentos: vincristina y vinblastina. El mecanismo de acción se ha relacionado con la inhibición de la formación de microtúbulos en el uso mitótico que da como resultado la interrupción de la división celular en la etapa de metafase y provoca la muerte celular. Igualmente por este mismo mecanismo interfiere con la función de los macrófagos.

Se ha obtenido un incremento transitorio en el recuento de plaquetas con una duración entre 1 y 3 semanas. Sin embargo, las respuestas sostenidas más allá de los 3 meses solo se han descrito en menos del 10 % de los casos.<sup>39-41</sup>

Se emplea por vía endovenosa lentamente, en dosis de 2 mg semanal que se puede repetir entre 4 y 6 veces. Sin embargo, debe discontinuarse si no se observa respuesta luego de la segunda dosis por los escasos beneficios observados y por el incremento de los efectos adversos.

Entre las reacciones más frecuentes con el uso de alcaloides de *Vinca* se encuentran la neuropatía periférica, constipación, alopecia y mielosupresión. Además, es un fármaco vesicante, por lo que debería prestarse especial atención durante la infusión para evitar la extravasación del producto.<sup>42</sup>

### **Supresores de la producción de anticuerpos**

#### *Azatioprina*

Fue una de las primeras drogas efectivas en la PTI crónica usada desde finales de la década de los 60 del pasado siglo. El principal mecanismo de acción es la inmunosupresión, específicamente la supresión de la proliferación de linfocitos.

La dosis empleada es de 1-4 mg/kg/día por vía oral, con lo cual pueden observarse respuestas en alrededor del 20 % de los casos, que puede mantenerse durante meses una vez retirada la droga. Sin embargo, otra parte de los pacientes necesitarán de tratamiento mantenido.<sup>43,44</sup> El comienzo del efecto en el recuento plaquetario puede demorar entre 4 y 8 semanas. Deben esperarse al menos 4 meses antes de declarar al paciente como no respondedor.

Un estudio de 53 casos tratados con 150 mg diarios de azatioprina encontró respuestas favorables en el 64 %, de ellas, 24 (45 %) fueron respuestas completas.<sup>44</sup>

En los pacientes con régimen corticoesteroideo se puede ir disminuyendo la dosis del esteroide al tiempo que se introduce la azatioprina y se ha observado efecto sinérgico entre ambas drogas.

Los pacientes pueden presentar leucopenia que generalmente es reversible, efectos teratogénicos y un discreto aumento de enfermedades malignas.<sup>44</sup>

#### *Ciclofosfamida*

Constituye un agente alquilante que provoca incremento plaquetario en el 45-80 % de los casos.<sup>45</sup> Se puede utilizar sola o en combinación con otras drogas como

vincristina. Actúa desestabilizando la doble cadena de ADN e interfiriendo con los procesos de transcripción y replicación.

Puede emplearse por vía oral o intravenosa en la dosis 1 g/m<sup>2</sup> cada 4 sem, lo cual se repite generalmente entre 1 y 5 ciclos.

Su uso está limitado a causa de los múltiples efectos adversos atribuidos a esta droga entre los que se encuentran mielosupresión, alopecia, infertilidad, efectos teratogénicos, cistitis hemorrágica e incremento del riesgo de enfermedades malignas.<sup>46,47</sup>

#### *Ciclosporina A*

Constituye un agente inmunosupresor que interfiere con la función de los linfocitos T. Ha sido utilizada en dosis elevadas (5-10 mg/kg/día) en adultos y niños; sin embargo, en estas dosis los efectos adversos superaron los beneficios obtenidos. Además, en pacientes menores de 18 años los niveles de respuesta fueron bajos, lo que sugiere que la ciclosporina no es una droga efectiva en este grupo de edad.<sup>48,49</sup>

En un estudio realizado se obtuvo respuesta en el 83,3 % (10/12) de los pacientes adultos con PTI crónica, con una dosis inicial de 5 mg/kg/día durante 6 días y un mantenimiento de 2,5-3 mg/kg diarios para conservar un nivel entre 200 y 400 ng/mL.<sup>50</sup> Otro estudio que incluyó adultos y niños con dosis similares logró respuesta global en el 44 % de 25 pacientes y demostró igualmente que en los menores de 18 años la droga no era efectiva.<sup>51</sup>

En los pacientes respondedores, el recuento plaquetario comienza a elevarse luego de 3-4 sem de tratamiento y se debe mantener la terapia durante 6 meses e ir disminuyendo la dosis gradualmente. Debe discontinuarse el tratamiento si después de 3 meses no se ha obtenido respuesta.

Los pacientes deben someterse a chequeos periódicos de tensión arterial así como a la realización de hemograma completo, estudios de función hepática y renal y dosificación del medicamento en sangre.

Cuando se utilizaron bajas dosis del fármaco los efectos adversos fueron leves, transitorios y reversibles e incluyeron: fatiga, hipertensión, hiperplasia gingival, incremento de los niveles de creatinina, hirsutismo, mialgias y parestesias, que resolvieron espontáneamente al reducir la dosis o retirar el medicamento por algunos días.<sup>52</sup>

#### *Micofenolato de mofetilo*

Constituye un agente inmunosupresor usado fundamentalmente para evitar el rechazo de tejido en los pacientes con trasplantes de órganos sólidos. Adicionalmente se ha usado como tratamiento de segunda línea en enfermedades autoinmunes severas, así como en el tratamiento de la PTI crónica.<sup>53</sup>

Un estudio documentó respuesta transitoria en 7 de 18 pacientes, con la recomendación de su uso en esquemas combinados de drogas y en pacientes donde la enfermedad es de corta duración.<sup>54</sup>

Hou y otros encontraron respuestas favorables entre el 55 y el 80 % de sus casos, de las cuales entre el 24-33 % fueron respuestas completas que se mantuvieron entre 2 y más de 13 meses de duración.<sup>55</sup>

La dosis utilizada en las publicaciones revisadas muestra que de 1,5-2 g diarios por vía oral los efectos adversos son moderados y reversibles e incluyen náuseas, diarreas, cefalea y dolores osteomioarticulares.<sup>53-55</sup>

## Anticuerpos monoclonales

### *Rituximab*

El rituximab fue aprobado por primera vez en los EE. UU. en el año 1997 y un año más tarde a nivel mundial como tratamiento de los linfomas no hodgkinianos.<sup>56</sup>

Es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1, que tiene como diana los antígenos de superficie CD20 expresados en los linfocitos B, por lo cual ha sido utilizado, tanto en el tratamiento de enfermedades malignas como linfomas y enfermedades autoinmunes, como en la PTI.<sup>56,57</sup>

*Mecanismo de acción:* produce depleción de células B periféricas por 3 mecanismos diferentes:

- Citotoxicidad mediada por complemento: fundamentalmente por activación de la vía clásica al unirse la porción Fc de las inmunoglobulinas al componente complementario C1q, lo que produce elevados niveles de C3b que llevan a la formación del complejo de ataque a la membrana (C5-C9) y lisis por ruptura de la membrana.<sup>58</sup>
- Inducción de apoptosis: la activación de Src (familia de las quinasas) inducida por anti CD20 promueve la rápida fosforilación de la fosfolipasa  $C\gamma 1$  y  $C\gamma 2$  y produce un influjo de calcio en el citoplasma y activación de la caspasa 3 que resulta en muerte celular.<sup>59</sup>
- Citotoxicidad mediada por células: las inmunoglobulinas se unen al antígeno CD20 mediante la porción Fc, lo que permite el reclutamiento de células efectoras que expresan los receptores  $Fc\gamma$ , tales como células asesinas naturales (NK) y macrófagos, e inducen fagocitosis o liberación de gránulos citotóxicos que provocan la muerte celular.<sup>58</sup>

Numerosos casos y revisiones de series no controladas ofrecen un futuro promisorio para los pacientes con PTI crónicos tratados con este fármaco, con respuestas completas o parciales que oscilan entre el 30 % y el 75 % y que se mantienen entre 6 y 10,5 meses.<sup>60-62</sup>

Usualmente la dosis utilizada es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez a la semana, en ciclos que se repiten hasta 4 semanas. Aunque el momento de cuándo utilizar el rituximab aún es fuente de discusión, muchos autores plantean que debería utilizarse tempranamente e incluso antes de la esplenectomía, para obtener los mejores resultados.<sup>63,64</sup>

A pesar de ser considerado un medicamento seguro, se han comunicado numerosos efectos adversos, entre los que se citan fiebre, escalofríos y náuseas asociados con el momento de la infusión; incremento de infecciones severas, fundamentalmente en pacientes esplenectomizados, que pudiera extenderse entre 6 y 9 meses debido

a la depleción prolongada de linfocitos B; hipotensión, neutropenia transitoria, enfermedad del suero.<sup>65</sup>

#### *Alemtuzumab*

Es un anticuerpo monoclonal humanizado específico para el antígeno CD 52 presente en la superficie de linfocitos y monocitos, que actúa fundamentalmente a nivel de células T, depletando las subpoblaciones CD4 y CD8, particularmente CD4, lo que provoca profunda supresión del sistema inmune, por lo que se ha usado en citopenias autoinmunes, entre ellas la PTI.<sup>66</sup>

Willis y otros trataron 21 pacientes con citopenias inmunes refractarias a tratamiento inmunosupresor, de ellos 5 con PTI, y obtuvieron respuestas favorables aunque transitorias en 4; uno de los pacientes en recaída respondió a un segundo ciclo de Alemtuzumab.<sup>66</sup> La dosis usada fue de 10 mg/día en infusión endovenosa de 4 horas en 250 mL de solución salina durante 10 días.

El medicamento fue bien tolerado, aunque se observaron reacciones adversas el primer día de infusión, como fiebre y escalofríos. La linfopenia persistente y en ocasiones profunda, fue la reacción adversa más seria, con recuperación rápida de linfocitos B, más lenta de linfocitos CD8+, mientras que los linfocitos CD4+ persistieron bajos incluso durante años, lo que pudiera predisponer a infecciones virales. Al menos un paciente presentó empeoramiento de la trombocitopenia.<sup>67</sup>

#### *Daclizumab*

Es un anticuerpo monoclonal quimérico tipo IgG, dirigido contra la cadena del receptor de interleukina (IL-2r). Esto impide la unión del receptor con su ligando IL-2, una citocina reguladora de células T cuyos niveles plasmáticos se encuentran elevados en la PTI.<sup>68,69</sup>

Un grupo de autores administró daclizumab a 11 pacientes con PTI crónico refractario a esteroides.<sup>70</sup> El esquema consistió en 1 mg/kg en infusión endovenosa de 15 min cada 2 sem durante 5 ciclos. Solo uno de ellos incrementó el recuento de plaquetas de  $15$  a  $91 \times 10^9/L$ , 2 sem después de la primera infusión para luego estabilizarse entre  $30-40 \times 10^9/L$ ; el resto de los pacientes no tuvieron respuesta. Este trabajo concluyó que aunque el fármaco logró un efectivo bloqueo del receptor de IL 2 este esquema de tratamiento no repercutió en la respuesta alcanzada por los pacientes.

Los efectos indeseables descritos fueron hipertensión ligera, síntomas respiratorios, disminución del apetito, vértigos, neuropatía y hemorragia intracraneal que se presentó en un paciente.<sup>70</sup>

## **ESTIMULADORES DE LA PRODUCCIÓN PLAQUETARIA**

Existen evidencias de que la producción plaquetaria es subóptima en un grupo de pacientes. Además, se ha observado una deficiencia relativa de trombopoyetina endógena causada probablemente por una adsorción de la trombopoyetina a los megacariocitos medulares, cuyo número está incrementado. Ello ha sugerido que el incremento de la producción plaquetaria puede ser efectivo en el manejo de esta enfermedad.<sup>71,72</sup>

Desde la clonación de la trombopoyetina en 1994, se ha intentado la producción de agentes estimulantes de esta hormona. Los 2 primeros logrados fueron trombopoyetina humana recombinante (rHu-TPO) y el factor de crecimiento y desarrollo de megacariocitos humanos pegilados (PEG-rHuMGDF). Ambos agentes fueron abandonados debido al desarrollo de anticuerpos con reacción cruzada contra la trombopoyetina endógena y la consecuente trombocitopenia severa en adultos sanos y donantes de plaquetas que recibieron PEG-rHuMGDF. Sin embargo, se logró demostrar que la estimulación de los receptores de trombopoyetina con agonistas aumentaba el recuento plaquetario en pacientes sanos, con PTI y con otras trombocitopenias.<sup>73</sup>

Recientemente se ha desarrollado un agente estimulador de la trombopoyesis: el Romiplostin (AMG 531), que está formado por 2 secuencias peptídicas idénticas, sin analogía con la trombopoyetina endógena, unidas a 2 fragmentos Fc de la IgG1, que se une al receptor de trombopoyetina y estimula el crecimiento y maduración de los megacariocitos vía Jak2, STAT 5, p38 MAPK, además de inhibir la apoptosis de los megacariocitos.<sup>74,75</sup> En la actualidad se llevan a cabo ensayos clínicos con el objetivo de individualizar la dosis del medicamento.

Un estudio encontró que dosis entre 1 y 3 µg/kg de peso semanal elevaron el recuento plaquetario en 19 de 28 pacientes y en muchos casos las respuestas producidas fueron duraderas.<sup>76</sup>

Una publicación preliminar de otro de estos ensayos documentó que 21 de 23 pacientes (91 %) alcanzó recuentos plaquetarios por encima de  $50 \times 10^9/L$  o duplicaron el conteo inicial con dosis que varían entre 2 y 10 µg/kg semanal, sin detectarse efectos adversos importantes.<sup>77</sup>

Otra investigación demostró respuestas transitorias o duraderas en el 88 % de los pacientes con PTI crónica, no esplenectomizados, y en el 78 % de los esplenectomizados.<sup>78</sup>

En estos estudios, los principales efectos adversos fueron: el incremento de la formación de reticulina o fibrosis medular, que parece ser dosis dependiente y que se revierte al discontinuar el medicamento; el riesgo de trombosis; la trombocitopenia de rebote; y el aumento del riesgo de enfermedades hematológicas malignas, pues los receptores de trombopoyetina se expresan en todas las líneas celulares.<sup>76-78</sup>

Otro mimético de la trombopoyetina es el trombopag, pequeña molécula no peptídica de administración oral que se une con el receptor de la trombopoyetina en un sitio transmembrana diferente al de la trombopoyetina endógena y produce dimerización del receptor, activación de la vía de señales a través de JAK2, STAT 5 y p38 MAPK y estimulación de la megacariopoyesis. Debido a que el trombopag y la trombopoyetina endógena se unen con el receptor en sitios diferentes, se ha observado acción sinérgica entre ambos, lo que amplifica la estimulación de la vía de señalización.<sup>79-82</sup>

Una investigación en fase II comprobó respuestas a este mimético en el 28 %, 70 % y 81 %, en las dosis de 30, 50 y 75 mg respectivamente, logrado más precozmente en los pacientes a quienes se les administró 75 mg del fármaco. La respuesta fue similar entre los esplenectomizados y los no esplenectomizados.<sup>83</sup>

En otro estudio diseñado para evaluar la respuesta y la eficacia del medicamento en pacientes con PTI crónica, se encontró que más del 75 % de los casos alcanzó recuentos de plaquetas por encima de 50 000 o duplicaron el conteo basal.<sup>84</sup>

## TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Desde hace aproximadamente 15 años se utiliza el trasplante de progenitores hematopoyéticos para el tratamiento de múltiples enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple, la púrpura trombocitopénica trombótica y la PTI. La respuesta ha sido variable en dependencia del tipo de enfermedad y la mortalidad asociada con el proceder pudiera limitar su uso.

En realidad aún es limitada la información acerca de los resultados del trasplante en el tratamiento de citopenias autoinmunes y existe gran divergencia entre los estudios publicados en cuanto a la selección de pacientes, protocolos de movilización y régimen acondicionante, por lo que ningún resultado es concluyente.

Una investigación que incluye casi todos los casos trasplantados por enfermedades autoinmunes en Europa, describe 12 pacientes con PTI crónica refractaria que recibieron trasplante autólogo, con el 50 % de remisiones, de las cuales el 33 % se mantuvo entre 3 y más de 48 meses.<sup>85</sup>

En la serie de Huhn se incluyeron 14 pacientes con PTI crónica refractaria que fueron tratados con ciclofosfamida 200 mg/kg y trasplante autólogo. No se documentó mortalidad relacionada con el proceder y 6 casos alcanzaron respuesta completa (> 100 000 plaquetas) con una media de seguimiento entre 9 y 42 meses.<sup>86</sup>

El trasplante alogénico también ha sido ensayado en el tratamiento de las citopenias autoinmunes con resultados alentadores reportados por diversos autores.<sup>87</sup>

## OTRAS TERAPÉUTICAS

### Erradicación del *Helicobacter pylori*

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una bacteria gramnegativa que coloniza el estómago humano en más del 50 % de la población mundial y es causa importante de gastritis y úlcera péptica gástrica y duodenal; 88,89 también se le relaciona con el desarrollo de linfomas de tejido asociado a mucosas (MALT).

Su relación con la PTI es menos clara, aunque consistentemente descrita. Los primeros trabajos datan de 1998 cuando un grupo de investigadores italianos demostró un significativo aumento de plaquetas en 8 de 11 pacientes con PTI crónica luego de la erradicación de la bacteria.<sup>90</sup> Sin embargo, los resultados alcanzados en estudios posteriores son muy contradictorios.

Uno de los mecanismos que trata de explicar la asociación entre infección y PTI propone que anticuerpos contra la proteína Cag A de *H. pylori* tienen reacción cruzada contra antígenos plaquetarios y causan su destrucción y aclaramiento acelerado. Esto podría explicar la mayor efectividad del tratamiento en países como Japón, donde la prevalencia de infección y la expresión de Cag A en *H. pylori* es muy elevada.<sup>91</sup>

Se ha especulado que la positividad a la proteína Cag A crea un ambiente inmunológico con incremento de la inflamación, que facilita la persistencia de PTI al

favorecer el balance Th1/Th2 a favor de Th1 ("fenotipo polarizado Th1"), con aumento en la producción de interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa.<sup>20</sup>

Una amplia revisión de series de casos realizada por *Stasi* y otros incluyó 1 555 pacientes de diferentes países con PTI, con una prevalencia global del 65 %.<sup>92</sup> Luego de la erradicación de la bacteria en los pacientes infectados, se comprobó que las respuestas completas (> 100 000 plaquetas) y globales (> 30 000 y duplicación del conteo inicial) en 696 pacientes fueron del 42,7 y el 50,3 %, respectivamente. Ninguno de los 41 pacientes negativos a *H. pylori* tuvo aumento significativo en el recuento plaquetario luego de la terapia de erradicación.

Otro grupo de investigaciones incluyó 355 pacientes, de los cuales 282 recibieron la triple terapia contra la bacteria (205 positivos y 77 negativos) y los resultados fueron similares; se alcanzaron respuestas favorables en el 51,2 % de los pacientes infectados, mientras que solo el 8,8 % de los negativos a la infección tuvieron aumentos por encima de 30 000 en el recuento de plaquetas.<sup>93</sup>

El esquema utilizado en casi toda la literatura revisada consiste en la llamada triple terapia, una combinación de amoxicilina 750 mg 2 veces al día, claritromicina 200-400 mg 2 veces al día, y un agente inhibidor de la bomba de protones durante 1-2 sem.<sup>92,93</sup> Las respuestas pueden obtenerse desde la primera sem de tratamiento, incluso antes de que la síntesis de anticuerpos por las células plasmáticas sea afectada. Los principales efectos adversos comunicados fueron diarreas, trastornos del gusto, constipación y eritema cutáneo. El esquema tuvo que ser suspendido en menos del 5 % de los pacientes.

## **ETANERCEPT (anti-factor de necrosis tumoral)**

El etanercept es un receptor soluble del factor de necrosis tumoral (FNT), totalmente humanizado, obtenido por ingeniería recombinante, que inhibe la actividad del FNT, con lo que previene su interacción con los receptores de las superficies celulares. Ha sido utilizado en enfermedades autoinmunes debido a la importancia de citocinas inflamatorias en estos procesos.<sup>94</sup>

El medicamento ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (*FDA*, por sus siglas en inglés) para el tratamiento en EE. UU. desde 1998, de la artritis psoriásica y la psoriasis, aunque su uso se ha extendido a otras entidades en las que se han demostrado elevados niveles de FNT, como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y síndrome de Sjögren.

En estos momentos existen ensayos clínicos para evaluar la eficacia y los riesgos de este medicamento en los pacientes con PTI crónica.

Un estudio describe respuestas completas en tres pacientes tratados con etanercept, uno de ellos con artritis reumatoide concomitante y los otros 2 PTI crónica, resistentes a múltiples esquemas terapéuticos.<sup>95</sup>

Otra publicación describe un paciente de 34 años con PTI crónico refractario a múltiples esquemas de tratamiento que incluía corticoesteroides, inmunoglobulinas, terapia anti *H. pylori*, danazol, rituximab, vincristina, colchicina, al que se le inició etanercept en dosis de 25 mg 2 veces por sem vía subcutánea, por un período de 3 meses. Al terminar los ciclos y después de 11 meses de seguimiento, los recuentos plaquetarios se mantuvieron por encima de 200 000 sin manifestaciones de

sangramiento ni necesidad de tratamiento intercurrente con inmunoglobulinas. No se documentaron efectos adversos a corto o largo plazo.<sup>96</sup>

#### *Anti CD40L*

La interacción regulada entre las células T y B, las plaquetas y las células presentadoras de antígenos, es necesaria para mantener la tolerancia inmunológica a los autoantígenos.

La molécula de CD40 es expresada de forma constitutiva en las células presentadoras de antígenos (APC), incluidas las células B. Su ligando, el CD154, es una glicoproteína miembro de la familia del factor de necrosis tumoral y se expresa en células T CD4+, plaquetas y células endoteliales.<sup>97</sup>

La sobreexpresión de CD154 (CD40L) lleva a la activación de células Th (del inglés *T helper*) que secretan citocinas que promueven la diferenciación de células B, con incremento de la producción de anticuerpos.<sup>98</sup>

Los resultados de un ensayo clínico con un anticuerpo humanizado contra CD40L en pacientes con PTI crónica, aunque alentadores, fueron suspendidos por efectos adversos muy severos, como aumento de la incidencia de tromboembolismos.<sup>99</sup>

Recientemente fueron tratados 46 pacientes con PTI refractaria con 2 modelos de anticuerpos monoclonales anti CD40L (hu5c8, IDEC 31) y se lograron respuestas favorables en el 24 % de los casos, lo que evidencia la importancia del eje CD40-CD40L en la fisiopatología de la PTI.<sup>99</sup>

Es evidente que el paradigma de la PTI como consecuencia solamente de la destrucción de plaquetas por anticuerpos ha cambiado. Se ha logrado un mejor conocimiento de la fisiopatología de la entidad, lo que ha llevado al desarrollo de nuevos medicamentos que incrementan las posibilidades terapéuticas para estos pacientes. No obstante, aunque existen diferentes opciones terapéuticas para el manejo del paciente con PTI crónica refractaria, la decisión de tratarlo debe ser personalizada, ya que no existe un medicamento superior a otro y en ocasiones, los efectos adversos de los fármacos pueden superar los beneficios potenciales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2006 May; 133(4):364-74.
2. Yu W Ch, Korb J, Sakamoto MK. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Rev.* 2000; 21:95-102.
3. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic Thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for The American Society of Hematology. *Blood.* 1996 Jul 1; 88(1):3-40.
4. Picozzi VJ, Roeske WR, Creger WP. Fate of therapy failures in adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med.* 1980 Nov; 69(5):690-4.

5. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PRA. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol*. 2003 Sept; 122(6):966-74.
6. Vianelli N, Valdre L, Fiacchini M, de Vivo A, Lemoli RM, Poli M, et al. Long-term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients. *Haematologia*. 2001 May; 86(5):504-9.
7. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimo MT, Oliva F, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995 May; 98(5):436-42.
8. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1991 Jan 1; 77(1):31-3.
9. Fabris F, Zanatta N, Casonata A, Randy ML, Luzzato G, Girolami A. Response to splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura: Prognostic value of the clinical and laboratory evaluation. *Acta Haematol*. 1989; 81(1):28-33.
10. Gibson J, May J, Rickard KA, Bautovich G, May J, Kronenberg H. Management of splenectomy failures in chronic immune thrombocytopenic purpura: Role of accessory splenectomy. *Aust N Z J Med*. 1986 Oct; 16(5):695-8.
11. Akwari OE, Itani KM, Coleman RE, Rosse WF. Splenectomy for primary and recurrent immune thrombocytopenic purpura (ITP). Current criteria for patient selection and results. *Ann Surg*. 1987 Oct; 206(4):529-41.
12. Gita T, Rakhee V, Andrew E, Wolanskyj AP. Accessory splenectomy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Haematol*. June 2011; 86:520-3.
13. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after failure of splenectomy. A systematic review. *Ann Int Med*. 2004; 140:112-20.
14. George JN. Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura *J Thromb Haemost*. 2006 Aug; 4(8):1664-72.
15. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002 Oct; 13(10):777-87.
16. Andersen JC. Response to resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high dose Dexamethasone treatment. *N Eng J Med*. 1994; 331:1560-4.
17. Wali YA, Ailanki Z, Shah W, Zacharia M, Hassan A. Pulse high dose Dexamethasone therapy in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 19:329-35.
18. Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM. High-dose Dexamethasone therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 1996 Oct; 73(4):175-7.
19. Ning-ning Shan, Xiao-juan Zhu, Qian Wang, Chun-yan Wang, Ping Qin, Jun Peng, et al. High-dose dexamethasone protein regulates interleukin-18 and interleukin-18 binding in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2009; 94(11):1603-7.

20. Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, Karakantza M, Theodorou GL, Zoumbos NC, et al. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. *Blood*. 2004 Apr 1;103(7):2645-7.
21. Borst F, Keuning JJ, van Hulsteijn H, Sinnige H, Vreugdenhil G. High-dose dexamethasone as a first- and second-line treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Ann Hematol*. 2004 Dec;83(12):764-8.
22. Mazzuconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone Gi, Gugliotta L, et al. Therapy with high dose Dexametasone in previously untrated patients affected by idiopathic thrompocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*. 2007;4:1401-7.
23. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*. 1981 Jun 6;1(8232):1228-31.
24. Lazarus AH, Crow AR. Mechanism of action of IVIG and anti-D in ITP. *Transfus Apher Sci*. 2003 Jun;28(3):249-55.
25. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc*. 2004 Apr;79(4):504-22.
26. Lederman HM, Roifman CM, Lavi S, Gelfand EW. Corticosteroids for prevention of adverse reaction to intravenous immune serum globulin infusions in hipogammaglobunilemic patients. *Am J Med*. 1986 Sep;81(3):443-6.
27. Kim HC, Park CL, Cowan III JH, Fattori FD, August CS. Massive intravascular hemolysis associated with intravenous immunoglobulin in bone marrow transplant recipients. *Am J Pediatr Hematol/Oncol*.1988 Spring;10(1):69-74.
28. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. Correspondence. *Lancet*. 1988;2:217-8.
29. Ahn YS, Rocha R, Mylvaganam R, García R, Duncan R, Harrington WJ. Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: unmaintained remission and age-dependent response in women. *Ann Intern Med*.1989 Nov 1;(9):111:723-9.
30. Ahn YS, Harrington WJ, Simon SR, Mylvaganam R, Pall LM, So AG. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1983 Jun 9(23);308:1396-9.
31. Mylvaganam R, Ahs YS, García RO, Kim CI, Harrington WJ. Very low dose danazol in idiopathic thrombocytopenic purpura and its role as a immune modulator. *Am J Med Sci*. 1989 Oct;298(4):215-20.
32. Nozaki H, Tanaka K, Yonekura S, Shimizu M, Komatsuda M, Nagao T, et al. Low dose danazol in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Rinsho Ketsueki*. 1990 Oct;31(10):1750-1.
33. Almagro D, Crespo O, González X, Espinosa E. Dosis intermedias de Danazol en la púrpura trombocitopénica idiomatica crónica. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia*. 1996;9:19-21.
34. Almagro D. Danazol in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 1985;74(2):120.

35. Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumarianou A, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med.* 2004 May 1;116(9):590-4.
36. Neshor G, Dollberg L, Zimran A, Hershko C. Hepatosplenic peliosis after danazol and glucocorticoids for ITP. *N Engl J Med.* 1985 Jan 24;312:242-3.
37. Arrowsmith JB, Dreis M. Thrombocytopenia alter treatment with Danazol. *N Engl J Med.* 1986 Aug 28;315(9):585.
38. Rabinowe SN, Miller KB. Danazol-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1987 Mar;65(3):383-4.
39. Manoharan A. Targeted -immunosuppression with Vincristine infusion in the treatment of immune thrombocytopenia. *Aust NZ J Med.* 1991;21:405-7.
40. Ahn YS, Hanington WJ, Seelman RC, Eytel CS. Vincristine therapy of idiopathic and secondary thrombocytopenias. *N Engl J Med.* 1974 Aug 22;291(8):376.
41. Burton IE, Roberts BE, Child JA, Montgomery DA, Raper CGL. Responses to vincristine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br Med J.* 1976 Oct 16;2(6041):918.
42. Blanchette V, Freedman J, Garvey B. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Sem Hematol.* 1998 Jan;35(1):36-51.
43. Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: multicentric trial of the cooperative Latin American group on hemostasis and thrombosis. *Blood.* 1984 Dec;64(6):1179-83.
44. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A report on 53 cases. *Br J Haematol.* 1990 Feb;74(2):223-8.
45. Laros RK, Penner JA: "Refractory" thrombocytopenic purpura treated successfully with cyclophosphamide. *JAMA.* 1971 Jan 18;215(3):445-9.
46. Reiner A, Gemsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1995 Jan 15;85(2):351-8.
47. Smith AG, Prentice AG, Lucie NP, Browning JD, Dagg JH, Rowan RM. Acute myelogenous leukaemia following cytotoxic therapy: five cases and a review. *Quart J Med.* 1982 Spring;51(202):227-40.
48. Kappers-Klunne MC, van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol.* 2001 Jul;114(1):121-5.
49. Perrotta S, Amendola G, Locatelli F, Conte ML, Rossi F, d'Urzo G, et al. Treatment with short-term, high-dose cyclosporin A in children with refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2003 Apr;121(1):143-7.
50. Emilia G, Morselli M, Luppi M, Longo G, Marasca R, Gandin G, et al. Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2002 Feb 15;99(4):1482-5.

51. Choudhary DR, Naithani R, Mahapatra M, Kumar R, Mishra P, Saxena R. Efficacy of Cyclosporine as a single agent therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008 Oct;93(10):61-2.
52. Zver S, Zupan IP, Cernelc P. Cyclosporin A as an immunosuppressive treatment modality for patients with refractory autoimmune thrombocytopenic purpura after splenectomy failure. *Int J Hematol*. 2006 Apr;83(3):238-42.
53. Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, Mehta A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol*. 2002 Jun;117(3):712-5.
54. Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2006 Jan;81(1):19-25.
55. Hou M, Peng J, Shi Y, Zhang C, Qin P, Zhao C, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2003 Jun;70(6):353-57.
56. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by chimeric mouse human monoclonal antibody to CD 20. *Blood*. 1994 Jan 15;83(2):435-45.
57. Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrère F, Fenaux P, Cheze S, 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(4):999-1004.
58. Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood*. 2004;104:2635-42.
59. Hofmeister JK, Cooney D, Coggeshall KM. Clustered CD20 induced apoptosis: src-family kinase, the proximal regulator of tyrosine phosphorylation, calcium influx, and caspase 3-dependent apoptosis. *Blood Cells Mol Dis*. 2000 Apr;26(2):133-43.
60. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Siquin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007 Jan 2;146(1):25-33.
61. Giagounidis AN, Anhuf J, Schneider P, Germing U, Söhngen D, Quabeck K, et al. Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with anti CD 20 monoclonal antibody Rituximab: a pilot study. *Eur J Haematol*. 2002;69:95-100.
62. Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2003 Nov;78(11):1340-6.
63. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001 Aug 15;98(4):952-7.
64. Zaja F, Vianelli N, Battista M. Earlier administration of rituximab allows higher rate of longlasting response in adult patients with autoimmune thrombocytopenia. *Exp Hematol*. 2006;34(5):571-2.

65. Peñalver FJ, Jiménez-Yuste V, Almargo M. Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients. *Ann Hematol.* 2006 Jun;85(6):400-6.
66. Willis F, Marsh JC, Bevan DH, Killick SB, Lucas G, Griffiths R, et al. The effect of treatment of Campath -1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br J Haematol.* 2001 Sep;114(4):891-8.
67. Brett S, Baxter G, Cooper H, Jhonston JM, Tite J, Rapson N. Repopulation of blood lymphocyte sub-populations in rheumatoid arthritis patients treated with the depleting humanized monoclonal antibody, Campath-1H. *Immunology.* 1996 May;88(1):13-9.
68. Erduran E, Aslan Y, Aliyazicioglu Y, Mocan H, Gedik Y. Plasma soluble interleukin-2 receptor levels in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 1998 Feb;57(2):119-23.
69. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, Mody M, Hornstein A, Blanchette V, et al. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenia purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity. *Blood.* 1996 May 15;87(10):4245-54.
70. Fogarty PF, Seggewis R, Mc Closkey DJ, Boss CA, Dunbar CE, Rick Me. Anti-Interleukin-2 receptor antibody (Daclizumab) treatment of corticosteroid-refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. Letters to the editor. *Haematologica.* 2006 Feb;91(2):277-8.
71. Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, Tahara T, Kato T, Tadokoro S, et al. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 1996 Jun;93(3):704-6.
72. Broudy VC, Lin NL. AMG531 stimulates megacaryopoiesis. *in vitro* by binding to Mpl. *Cytoquine.* 2004;25:52-60.
73. Li J, Yang C, Xia Y, Bertino A, Glaspy J, Roberts M, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood.* 2001 Dec 1;98(12):3241-8.
74. Andermariam B, Psaila B, Bussel JB. Novel thrombopoietic agents. *American Society of Hematology. Educational program book. Hematology.* 2007:106-13.
75. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, McMillan R, Aldeport LM, Conklin GT, et al. AMG 531, a thrombopoiesis - stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med.* 2006 Oct 19;355:1672-81.
76. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, Aledort L, Lichtin AE, Lyons RM, et al. Long term dosing of AMG531 is effective and well tolerated in thrombocytopenic patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2005;106:68a.
77. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of Romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a doubled blind randomized controlled trial. *Lancet.* 2008 Feb 2;371(9610):395-403.
78. Perreault S, Burzynski J. Romiplostim: A novel thrombopoiesis-stimulating agent *Am J Health Syst Pharm.* 2009 May 1;66(9):817-24.

79. Georges JN, Terrell DR. Novel thrombopoietic agents: a new era for management of patients with thrombocytopenia. *Haematologica*. 2008 Oct;93(10):1445-8.
80. Jenkins J, Nicholl R, Williams D, Baidoo C, Phillips K, Deng Y, et al. An oral, non-peptide, small molecule thrombopoietin receptor agonist increases platelet counts in healthy subjects. *Blood*. 2004;104:797a.
81. Erickson Miller CL, DeLorne E, Tian SS, et al. Discovery and characterization of a selective, non peptidyl thrombopoietin receptor agonist. *Exp Hematol*. 2005;33:85-93.
82. Cook L, Cooper N. Eltrombopag a novel approach for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura: Review and safety considerations. *Drug design, development and therapy*. 2010 Jul 21;4:138-45.
83. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357:2237-47.
84. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011 Jan 29;377(9763):393-402.
85. Passweg JR, Rabusin M, Musso M, Beguin Y, Cesaro S, Ehninger J, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory autoimmune cytopenia. *Br J Haematol*. Jun 2004;125:749-55.
86. Huhn RD, Fogarty PF, Nakamura R, Read EJ, Leitman SF, Rick ME, et al. High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2003 Jan 1;101:71-7.
87. Butler JP, Durrant ST, Frost T. Successful remission of chronic refractory autoimmune thrombocytopenic purpura following non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2003 Apr;31(7):621-2.
88. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2002 Oct 10;347(15):1175-86.
89. Logan RP, Walker MM. Infection. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori*. *BMJ*. 2001 Oct 20;323(7318):920-2.
90. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1998 Sept 12;352(9131):878.
91. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004 Jan;124(1):91-6. 2009;113:1231-40.
92. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*. 2009 Feb 5;113(6):1231-40.

93. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, et al. Platelet count response to H. pylory treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without H. Pilory infection: a systematic review. *Haematologica*. 2009 Jun; 94(6):850-6.
94. Gottlieb AB. Etanercept for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatologic Therapy*. 2004 Oct; 17(5): 401-8.
95. McMinn JR Jr, Cohen S, Moore J, Lilly S, Parkhurst J, Terrell DR, et al. Complete recovery from refractory immune thrombocytopenic purpura in three patients treated with etanercept. *Am J Hematol*. 2003 Jun; 73(2): 135-40.
96. Litton G. Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura treated with the soluble tumor necrosis factor receptor etanercept. *Am J Hematol*. 2008 Apr; 83(4): 344.
97. Jiang H, Chess L. An integrated view of supressor T cell subsets in immunoregulation. *J Clin Invest*. 2004 Nov; 114(9): 1198-208.
98. Kuwana M, Nomura S, Fujimura K, Nagasawa T, Muto Y, Murata Y, et al. Effect of a single injection of humanized anti-CD154 monoclonal antibody on the platelet-specific autoimmune response in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2004 Feb 15; 103(4): 1229-36.
99. Patel VL, Schwartz J, Bussel JB. The effect of anti-CD40 ligand in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Hematol*. 2008 May; 141(4): 545-8.

Recibido: 15 de agosto de 2012.

Aprobado: 15 de septiembre de 2012.

Dr. *Wilfredo Roque-García*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)  
Website: <http://www.sld.cu/sitios/ihj>