

Citopenias autoinmunes corticorresistentes

J.R. CABRERA MARÍN

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid)

Púrpura trombocitopénica autoinmune

Se trata de un trastorno autoinmune adquirido, caracterizado por trombopenia aislada.

Es relativamente frecuente. En los niños, la prevalencia es de 5,8/100.000, siendo más frecuente entre los 2 y los 4 años. En los adultos, la incidencia anual es de 1,6-3,2/100.000. No se conoce con claridad el evento iniciador que precipita la trombopenia, pero podría ser de naturaleza infecciosa. Se han detectado anticuerpos (Ac) dirigidos contra glicoproteínas plaquetarias en el 50-70% de los casos. Las plaquetas son opsonizadas por los Ac y aclaradas por las células del SMF (principalmente del bazo), que tienen receptores Fc. La ausencia de auto-Ac en el 30-40% de los casos sugiere la existencia de un mecanismo adicional. La **citotoxicidad** directa contra las plaquetas y megacariocitos, mediada por las células T, puede ser el mecanismo primario de la trombopenia en una proporción de pacientes.

Además, existe evidencia de que en la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) la producción plaquetaria está disminuida por el daño a los megacariocitos mediado por la citotoxicidad de los anticuerpos o por citoquinas, que producirían un trastorno en su maduración y en la trombopoyesis. Los niveles de trombopoyetina (TPO) no están elevados como cabría esperar, en contraste a lo que ocurre en la aplasia medular, por ejemplo, en donde los niveles de TPO están claramente elevados. Hay, por tanto, destrucción plaquetaria aumentada y producción disminuida.

Tratamiento inicial en los niños

Como en los niños es esperable una recuperación espontánea, algunos consideran suficiente el tratamiento de soporte, más que tratamiento farmacológico específico. Otros, sin embargo, consideran que el tratamiento inicial debe hacerse con **glucocorticoides, inmunoglobulina i.v. o inmunoglobulina anti-D** (ésta última en niños Rh positivos). Estos tratamientos aceleran la recuperación del conteo plaquetario, pero pueden causar efectos secundarios. La recuperación de la cifra de plaquetas suele ocurrir en unas semanas en el 80% de los casos. Las hemorragias graves son poco frecuentes. La **esplenectomía** es una opción de tratamiento eficaz en

niños con trombopenia grave sintomática (respuesta en dos tercios de los casos). El riesgo de sepsis tras la esplenectomía es mayor en los niños pequeños, por lo que ésta debe retrasarse, si es posible, hasta la edad de 5 años. Vacunar antes frente a *Streptococcus pneumoniae*, meningococo y *Haemophilus influenzae*. Además, administrar penicilina profiláctica hasta la edad adulta.

Tratamiento inicial en los adultos

Los **corticoides** son el tratamiento estándar en los adultos con PTI de nuevo diagnóstico. Los pacientes asintomáticos con trombopenia moderada no requieren tratamiento. Por lo tanto, la primera decisión importante es saber qué pacientes deben tratarse y cuáles observarse. Con $> 30 \times 10^9/L$ plaquetas no es necesario tratar, excepto si van a ser sometidos a un procedimiento invasivo. Debe iniciarse tratamiento con prednisona (o Ig i.v. o Ig anti-D) si plaquetas $< 20 \times 10^9/L$ con sangrado mucoso o si plaquetas $< 10 \times 10^9/L$ sin sangrado mucoso.

El tratamiento aumenta la cifra de plaquetas en la mayoría de los pacientes, pero ésta desciende nuevamente cuando se baja la dosis de prednisona o se suspende. No hay una opinión unánime del tiempo que debe continuarse con prednisona antes de considerar tratamiento de segunda línea. La trombopenia persistente o recurrente, grave y sintomática de 4-6 semanas de duración es indicación de tratamiento de segunda línea (esplenectomía, etc.).

Fármacos empleados en primera línea

- **Corticoides.** *Prednisona* es el tratamiento estándar inicial, en dosis de 1-2 mg/kg de 2 a 4 semanas, con disminución de la dosis si hay respuesta. Con este tratamiento se obtiene respuesta en 60-70% de los adultos, de los que sólo un 10-20% la mantienen. En los niños hay un 80% de respuestas mantenidas a largo plazo. **Dexametasona** en dosis de 40 mg/d \times 4 días cada 15 días (4 ciclos) produce respuesta en el 85% y respuesta mantenida en el 74%, y con buena tolerancia. Este tratamiento parece más efectivo que la prednisona (Mazzucconi, 2007), sin bien no hay estudios comparativos.

- **Inmunoglobulina intravenosa:** el fragmento Fc de la Ig se une al receptor FcγR de los macrófagos, impidiendo la destrucción plaquetaria. Se utiliza en dosis total de 1-2 g administrada en 1-5 días. En los niños, la Ig i.v. produce un aumento más rápido de la cifra de plaquetas que los corticoides. Tres cuartas partes de los pacientes responden. Funciona mejor en pacientes no esplenectomizados. Alternativamente puede emplearse **Ig anti-D** i.v. en dosis de 50-75 μL/kg. Sólo es útil en pacientes Rh positivos; reduce la hemoglobina (hemólisis) de 0,5-2 g/dL.

Tratamiento de segunda línea

La **esplenectomía** produce remisión mantenida en dos terceras partes de los pacientes. Las recomendaciones de vacunación son las mismas que en los niños, pero no es necesario administrar penicilina profiláctica. El bazo juega un papel importante en la eliminación de las plaquetas y, hasta la fecha, la esplenectomía es considerada todavía el “estándar de oro” en pacientes con PTI crónica refractaria, con plaquetas $< 30 \times 10^9/L$, especialmente si hay complicaciones hemorrágicas (Guidelines ITP, 2003).

En los pacientes refractarios a la esplenectomía o que recaen tras la misma hay que descartar la existencia de un bazo accesorio. Últimamente se está cuestionando si la esplenectomía debe seguir siendo el tratamiento de segunda línea porque, aunque produce mayor número de respuestas a corto plazo, el riesgo de recaídas tardías no está bien establecido (Schwartz, 2003), hay complicaciones derivadas de la cirugía (Rodeghiero, 2008) y existe riesgo a largo plazo de sepsis no predecible. Por estas razones, un tratamiento alternativo a la esplenectomía eficaz y seguro, que induzca una remisión a largo plazo, sería bienvenido.

Tratamiento con inmunosupresores

Forman parte del tratamiento clásico de la PTI refractaria grave y sintomática. Los agentes más empleados son: ciclofosfamida, azatioprina, vincristina, mico-fenolato mofetilo y ciclosporina, que pueden usarse como agentes únicos o en combinación. Los efectos secundarios incluyen nefrotoxicidad, infección y tumores secundarios, lo que limita su uso por periodos de tiempo prolongados. Sólo una minoría de pacientes responden a ellos.

En los pacientes con **PTI refractaria**, el consejo más acertado es intentar mantener la cifra de plaquetas en un nivel de seguridad de $10-20 \times 10^9/L$ con el menor tratamiento posible. Es muy importante que la morbilidad del tratamiento no exceda a la morbi-

lidad del riesgo de sangrado. Muchos pacientes tienen una vida activa con contajes plaquetarios de $< 20 \times 10^9/L$.

Otros tratamientos en fase de estudio

El tratamiento tradicional de la PTI se ha centrado en la inhibición de la destrucción plaquetaria por el sistema mononuclear fagocítico. El mayor conocimiento de la patogenia de la enfermedad ha permitido iniciar el desarrollo de nuevos tratamientos (Andemariam, 2007; Psaila, 2007), como son: **anti-CD20**, un Ac monoclonal humanizado que depleciona de células B y, por lo tanto, impide la producción de Ac antiplaquetarios. **Agentes trombopoyéticos** como AMG531, eltrombopag y AKR501, que aumentan la producción plaquetaria promoviendo la trombopoyesis. **Inhibidores más específicos de la destrucción plaquetaria** con diana en los receptores FcγRs, como los Ac monoclonales anti-FcγR (GMA 161) y las moléculas que impiden la señal mediada por dichos receptores como el R788, inhibidor de la Syk quinasa.

Anti-CD20 en la PTI refractaria

Anticuerpo monoclonal, quimérico, humanizado, dirigido contra los determinantes CD20 de las células B, por lo que causa una depleción transitoria de éstas, interfiriendo con la producción de auto-Ac. Bien tolerado, no causa complicaciones infecciosas a pesar de la linfopenia que provoca. Su mecanismo de acción en la PTI no está bien definido. Los pacientes que responden, en general, lo empiezan a hacer rápidamente (incluso después de la primera o segunda dosis). Las células B CD20+ opsonizadas por el anti-CD20 saturan el receptor Fc de los macrófagos del SMF, actuando de manera similar a como lo hace la Ig i.v. La eliminación de las células B autorreactivas puede ser responsable de la remisión mantenida.

Arnold (2007), en su revisión de 313 pacientes, encontró una respuesta global del 62% y una tasa de recaída del 10% (mediana de seguimiento de 10,5 meses [2-48]). Otros estudios recientes han reportado respuestas mantenidas en 35-67% con medianas de seguimiento de 9-54 meses (Peñalver, 2006).

- **Estudio retrospectivo multicéntrico** (Peñalver, 2006). Datos obtenidos mediante un cuestionario en 43 centros españoles a 89 pacientes con PTI crónica, grave y refractaria a más de 2 líneas de tratamiento. Los pacientes habían recibido numerosos tratamientos previos (5 [2-13]), incluyendo corticoides en un 98% y esplenectomía en un 53%. Se obtuvo respuesta global (RG) al anti-CD-20 en el

55%, con respuesta completa (RC) en el 46%. La mayoría de los pacientes (40%) respondieron en la primera semana de tratamiento con anti-CD20, y el 87% de los que respondieron lo hicieron en las 5 primeras semanas. Las plaquetas aumentaron rápidamente tras la administración del anti-CD20, de una cifra media de $10-86 \times 10^9/L$ en la respuesta inicial y en la máxima respuesta a $177 \times 10^9/L$. Como ya se ha dicho, un 55% de los pacientes respondieron y 63% de ellos la mantuvieron durante el seguimiento del estudio (mediana 9 meses [2-42]). Es decir, un 35% del total de los pacientes mantuvieron la respuesta. Los pacientes no esplenectomizados tuvieron mejor porcentaje de respuestas iniciales ($p = 0,029$), pero no hubo diferencias en las respuestas mantenidas en los 2 grupos ($p = 0,815$).

Anti-CD20 en la PTI refractaria: otras cuestiones

En el estudio multicéntrico español (Peñalver, 2006), el único factor predictor de respuesta fue alcanzar respuesta completa. Se ha sugerido que los pacientes jóvenes y las mujeres responden mejor (Arnold, 2006). Se consigue mejor respuesta con la administración precoz de anti-CD20, es decir, antes de que se hayan administrado muchos tratamientos (Zaja, 2006). Una respuesta plaquetaria rápida se ha relacionado con mejor resultado a largo plazo (Godeau, 2008). En general, la administración de anti-CD20 es segura (Peñalver, 2006) y las infecciones son raras si los pacientes no han recibido muchos tratamientos anteriormente (Godeau, 2008). Si, por el contrario, se trata de pacientes gravemente inmunocomprometidos, pueden surgir graves infecciones (Calabrese, 2007).

Hay varias preguntas respecto al anti CD-20 que se plantean a continuación: ¿cuál es la dosis adecuada?; ¿puede sustituir a la esplenectomía?; ¿puede predecirse la respuesta?

¿Cuál es la dosis adecuada en la PTI?

No establecida; se ha copiado la dosis utilizada en los linfomas. En el estudio multicéntrico español (Peñalver, 2006), 12 pacientes recibieron entre 1 y 6 dosis sin que hubiera diferencia aparente en las respuestas. El 40% de los que respondieron lo hicieron con la primera dosis. En un estudio pediátrico multicéntrico alemán (Taube, 2005), en los niños con PTI crónica tratados con una sola dosis se obtuvo igual porcentaje de respuestas y de respuestas mantenidas que con 4 dosis en otras publicaciones en adultos y niños. En esta serie ninguno de los pacientes esplenectomizados (3/22) respondió con una dosis. En la publicación de Provan (2007) se utilizan dosis de 100 mg/

semana \times 4 semanas: respuestas completas mantenidas en 4/7 casos (57%), igual porcentaje de respuestas que con dosis de 375 mg/m²/semana \times 4; teóricamente 100 mg causan menos efectos secundarios y menor coste. Resumen: ¿una dosis es tan eficaz como cuatro? ¿100 mg son tan eficaces como 375 mg/m²? Son pocos casos para sacar conclusiones.

Esplenectomía y anti-CD20: pros y contras

- **Esplenectomía.** Normaliza las plaquetas en dos tercios de los pacientes. *Inconvenientes:* no hay métodos fidedignos que predigan la respuesta; elimina un órgano sano; complicaciones quirúrgicas. En un estudio que analiza 4.955 pacientes esplenectomizados (Kojouri 2004): la mortalidad por laparotomía fue del 1% y por laparoscopia del 0,2% (por sangrado, infección, tromboembolismo); la morbilidad por laparotomía fue del 12,9% y por laparoscopia del 9,6% (hospitalización prolongada, reintegro, reintervención, etc.). Mayor riesgo en ancianos, obesos y con presencia de comorbilidades.
- **Anti-CD20.** Normaliza las plaquetas en un tercio de los pacientes de manera mantenida. *Inconvenientes:* no sabemos cuánto dura la respuesta. *Efectos adversos:* bien tolerado en general, pero los efectos secundarios a largo plazo no son bien conocidos. Graves complicaciones infecciosas poco frecuentes en pacientes muy tratados anteriormente (seroconversión inversa de hepatitis B y casos aislados de leucoencefalopatía multifocal progresiva con resultado de muerte en colagenopatías) (Calabrese, 2007).
- **Entonces, ¿anti-CD20 o esplenectomía?** Se ha publicado recientemente un estudio prospectivo, multicéntrico, de un solo brazo (Godeau, 2008), para valorar la seguridad y la eficacia del anti-CD20 en adultos con PTI crónica de más de 6 meses de evolución, candidatos a esplenectomía, a los 1 y 2 años de su administración. Sesenta pacientes con $< 30 \times 10^9/L$ plaquetas recibieron 4 dosis, suspendiendo todos los demás tratamientos para la PTI. Al año del tratamiento había buena respuesta en el 40%, y a los 2 años en el 33%. Además, un 7% mantuvieron las plaquetas $> 30 \times 10^9/L$ sin tratamiento. Es decir, un 40% no necesitaban tratamiento a los 2 años. Treinta y seis no respondieron, de los que fueron esplenectomizados 25. Sólo hubo efectos secundarios de poca importancia. Basados en estos resultados, los autores consideran que el tratamiento es aparentemente seguro y eficaz, y constituye una opción para evitar la esplenectomía en algunos adultos con PTI crónica. Otros autores (Cooper, 2007) consideran que sólo debe usarse antes de la esplenectomía en aquellos casos

en los que el paciente rechace la cirugía o haya riesgo quirúrgico.

- **¿Se puede predecir la respuesta?** El anti-CD20 (IgG1) produce lisis de las células B por citotoxicidad mediada por Ac, cosa que requiere que su Fc se una al receptor FcγR de las células citotóxicas (células NK y macrófagos), desencadenándose la activación celular. El gen FCGR3A codifica al receptor FcγRIIIa (CD16) y tiene 2 alotipos respecto a su posición 158: valina o fenilalanina. El gen FCGR2A codifica al receptor FcγRIIa y tiene 2 alotipos respecto a su posición 133: histidina (H) o arginina (R). Hemos relacionado el polimorfismo del gen FCGR3A 158 V/F y el del gen FCGR2A 131 H/R con la respuesta al tratamiento con anti-CD20 en 45 pacientes con PTI crónica, concluyendo que no hay influencia de los polimorfismos del gen FCGR3A 158 V/F en la respuesta. La ausencia del alotipo 131 H en el gen FCGR2A se asocia a peor pronóstico (Peñalver, 2007). Este estudio tendría un valor teórico para indicar la esplenectomía antes de tratamiento con anti-CD20 o para considerar mayores dosis de las habituales de anti-CD20.
- **Inhibidores específicos de la destrucción por fagocitosis** (Martin, 2008). La trombopenia en la PTI se produce, al menos en parte, por la interacción entre la superficie plaquetaria con el anticuerpo y el receptor FcγRIII de los macrófagos. Anticuerpos monoclonales específicos anti-FcγRIII se han considerado como tratamiento potencial para evitar la destrucción plaquetaria. El Ac humanizado GMA-161 se ha desarrollado y empleado en dosis bajas en 4 adultos con PTI crónica. En estos estudios iniciales la respuesta fue bastante corta. También se encuentran en ensayos iniciales los inhibidores de la Syk quinasa (R788), que bloquearían la señal mediada por los receptores FcγR; presentan unos primeros resultados prometedores. Además de lo anterior, se están desarrollando Ac anti-CD20 modificados (GA101) que presentan mayor afinidad y mayor potencia de citotoxicidad medida por anticuerpos.

Anemias hemolíticas autoinmunes por anticuerpos calientes y fríos

La **anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes** (AHAI-AC) representa el 50-70% de todas las AHAI. Está mediada por anticuerpos de clase IgG cuya unión óptima a los hematíes ocurre a 37 °C. Los hematíes recubiertos de IgG son reconocidos por los macrófagos del bazo, produciendo pérdida de su membrana, siendo así atrapados por los sinusoides esplénicos y eliminados de la circulación.

La primera línea de tratamiento de la AHAI-AC consiste en la administración de prednisona en dosis de 1-1,5 mg/kg/día durante 1-3 semanas, hasta conseguir la remisión de la anemia; luego deberá continuarse con esta dosis durante 1-2 semanas adicionales antes de iniciar su descenso, que se hará a razón de 10 mg/semana hasta alcanzar la dosis de 20 mg/día. La reducción siguiente deberá hacerse más despacio con un régimen a días alternos.

Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes adultos responden al tratamiento esteroideo, aunque sólo con un 20% de respuestas completas mantenidas. La mayoría de los pacientes necesitan tratamiento de mantenimiento.

Los pulsos de altas dosis de esteroides son efectivos en algunos pacientes en los que falla el tratamiento a dosis estándar.

Para aquellos pacientes con respuesta inadecuada a los esteroides, se puede plantear la esplenectomía, que produce una tasa de respuestas aproximada de un 50%. La esplenectomía debe considerarse si tras 2-3 semanas de prednisona continúa una hemólisis grave, si la remisión no se puede alcanzar con dosis bajas de esteroides o si el paciente tiene efectos adversos importantes a ellos.

Aquellos pacientes que recaen tras tratamiento esteroideo o tras esplenectomía pueden ser tratados con inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina, etc.). El danazol y la inmunoglobulina i.v. inespecífica son menos eficaces que en la PTI. La ciclosporina A puede ser también eficaz en algunos casos refractarios.

La ciclofosfamida, azatioprina o ciclosporina A producen un 40% de respuestas, pero son de tener en cuenta los efectos secundarios de estos fármacos. La plasmaféresis puede ser útil en casos puntuales.

La **anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos** (AHAI-AF) representa el 16-32% de todas las AHAI. Aproximadamente el 90% de ellas están mediadas por anticuerpos de clase IgM que reaccionan mejor a temperaturas inferiores a 37 °C, uniéndose a los hematíes y fijando complemento en su superficie. Estos hematíes son eliminados de la sangre, principalmente por los macrófagos del hígado o por lisis intravascular mediada por complemento.

La enfermedad de las aglutininas frías generalmente no responde a los esteroides, mientras que la ciclofosfamida y el clorambucil son útiles, especialmente cuando la anemia está asociada a enfermedad linfoproliferativa. La esplenectomía tampoco es útil, ya que los hematíes son eliminados principalmente en el hígado. La plasmaféresis puede ser transitoriamente eficaz en situaciones agudas, pero su realización puede plantear dificultades por problemas técnicos derivados de la amplitud térmica del anticuerpo, y además no tiene efecto en la enfermedad subyacente.

Estudios que incluyen series de 5 o más pacientes adultos con AHAI-AC refractaria tratados con anti-CD20 (Garvey, 2008) revelan un porcentaje de respuestas globales (RG) del 60-100% y de respuestas completas (RC) del 40%. Además, muchas de estas respuestas son duraderas. En la AHAI-AF, produce RG del 60% con RC del 10%, que también son duraderas. En la serie de Arriaga F *et al.* (Arriaga, 2006) se comunicaron unos resultados excelentes utilizando anti-CD20 en monoterapia (RG 62%, RC 56%, con una duración media de la respuesta de 24 meses).

La combinación anti-CD20, ciclofosfamida y dexametasona resultó muy eficaz en el tratamiento de las AHAI asociadas a LLC y SLP de bajo grado (muy tratadas) con tasas de RC del 100%.

Se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico con datos obtenidos mediante cuestionario en 36 casos de 21 centros españoles (Peñalver, pendiente de publicación), con pacientes de edades de entre 20 y 86 años, diagnosticados de AHAI refractaria a varias líneas de tratamiento (mediana 4). El 75% eran AHAI-AC y el 25% AHAI-AF. De ellos, un 42% tenían AHAI idiopática, 44% asociada a SLPC y 6% asociada a trastornos autoinmunes. Fueron tratados con anti-CD20 a dosis habituales y se valoró la respuesta. Se definió como RC una Hb > 12 g/dL o el aumento estable de la Hb > 2 g/dL; y como RP una Hb > 10 g/dL o aumento estable de Hb 1,5-2 g/dL. Alcanzaron RC el 75% y RP el 2,8%. La mayoría de los pacientes respondieron en las 3 primeras semanas. La cifra de Hb ascendió desde una media de 7,1 g/dL a 12,3 g/dL en la máxima respuesta. El 64% del total de pacientes mantuvieron la respuesta. En análisis de Kaplan-Meier, la respuesta mantenida (RM) estimada fue de 58,3 meses.

No hubo diferencia en el porcentaje de respuestas, RM ni duración de la respuesta entre AHAI-AC y AHAI-AF. Los únicos factores que se relacionaron con obtener RM fueron alcanzar RC y negatividad de la prueba de Coombs. En los pacientes esplenectomizados (AHAI-AC), la RC fue del 100%. Los pacientes muy tratados (>4 líneas) no presentaron diferencias significativas en el porcentaje de respuestas con relación a los que habían recibido menos líneas de tratamiento.

Se observó una excelente respuesta a la combinación anti-CD20, ciclofosfamida y dexametasona.

El tratamiento fue generalmente bien tolerado. No se comunicaron complicaciones infecciosas.

Tanto la esplenectomía como el tratamiento con anti-CD20 tienen aspectos negativos y positivos que deben ser valorados en cada caso antes de su indicación. La esplenectomía produce un 66% de respuestas duraderas en AHAI-AC, pero con ella se elimina

un órgano sano, no hay posibilidad de retratamiento y hay complicaciones quirúrgicas que ya han sido referidas más arriba (Kojouri, 2004). El anti-CD20 produce un 65% de RM, con una mediana de seguimiento de 18 meses (1-86) (estudio multicéntrico español), pero no está determinada con exactitud la duración de la respuesta; además, hay efectos secundarios, que están descritos más arriba.

En resumen podemos concluir: 1) El tratamiento inicial de la AHAI-AC debe hacerse con corticoides, con lo que se obtendrá un 20% de respuestas completas mantenidas. 2) En los casos de respuesta inadecuada se planteará como segunda línea de tratamiento anti-CD20, que produce respuestas mantenidas prolongadas hasta en el 65% de pacientes refractarios (incluyendo pacientes multitratados). 3) En las AHAI-AF, el anti-CD20 produce respuestas no logradas hasta ahora con otros tratamientos, tanto en pacientes no tratados como en refractarios. 4) La combinación anti-CD20/ciclofosfamida/dexametasona es el tratamiento de elección de la AHAI asociada a SLP. 5) El anti-CD20 es útil en retratamiento. 6) El anti-CD20, en general, ha sido bien tolerado.

Bibliografía

- Andemariam B, et al. *Ann Intern Med* 2007; 427: 431-14.
 Arnold DM, et al. *Ann Intern Med* 2007; 146: 25-33.
 Arriaga F, et al. *Blood* 2006; 108: abstract 965.
Brit J Haematol 2003; 574: 596-120.
 Bussel JB, et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 1672-81.
 Calabrese LH, et al. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 2116: 218-7.
 Cines DB, et al. *Medical Progress* 2002: 346-13.
 Cooper N, et al. *Current Opinion in Hematology* 2007; 642: 646-14.
 Dunleavy K, et al. *Blood* 2005; 106: 795-802.
 Garvey B. *Br J Haematol* 2008; 141: 149-69.
 Godeau B, et al. *Blood* 2008; 112: 999-1004.
 Kojouri K, et al. *Blood* 2004; 104: 2623-34.
 Kuter D. *Blood* 2007; 109: 4607-17.
 Martin P, et al. *Sem Hematol* 2008; 45: 126-32.
 Mazzucconi MG, et al. *Blood* 2007; 109: 1401-7.
 Niscola P, et al. *Leukemia* 2005; 19: 1840-418.
 Peñalver FJ, et al. Pendiente de publicación.
 Peñalver FJ, et al. *Ann Hematol* 2006; 85: 400-6.
 Peñalver FJ, et al. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)* 2007; 110: abstract 2097.
 Provan D, et al. *Haematologica* 2007; 92: 1695-8.
 Peñalver FJ, et al.; on behalf of the multi-institucional retrospective study on the use of rituximab in refractory AIHA. Pendiente de publicación.
 Psaila B, et al. *Hematol Oncol Clin N* 2007; 21: 743-59.
 Hariris HE. *Rheumatology* 2008; 47 (2): 224-5.
 Rodeghiero F, et al. *Am J Hematology* 2008; 83: 91.
 Schwartz J, et al. *Am J Hematol* 2003; 72: 94-8.
 Stasi R, et al. *Thromb Haemost* 2008; 4: 13-99.
 Taube T, et al. *Haematologica* 2005; 281: 283-90.
 Zaja F. *Experimental Hematology* 2006; 34: 571-2.