



**TROMBOCITOPENIA AGUDA EN UN PACIENTE CON TRASTORNO DEL ESPECTRO
DE LA NEUROMIELITIS ÓPTICA ASOCIADA AL RITUXIMAB: INFORME DE UN CASO
Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

TÍTULO

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

NOMBRE DEL TESISISTA

C. Arath Amauri Evangelista Osorio (arath_eo@outlook.es)

NOMBRE DEL DIRECTOR DE TESIS

Dr. Eduardo Liquidano Pérez (20359@uagro.mx)

NOMBRE DEL CODIRECTOR DE TESIS

Dr. Gibert Maza Ramos (20502@uagro.mx)

NOMBRES DE LOS ASESORES DE TESIS

Dr. Leonardo Pablo Vargas Méndez
Dr. Josué Vázquez Arizmendi (17316@uagro.mx)
Dra. Vianey Saldaña Herrera (vianeygpsaldanah@hotmail.com)

Acapulco, Gro., a 14 de abril 2026



2. Documentos del Repositorio

2.1. Carta de cesión de derechos.

CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS DE DIFUSIÓN

Se firma la presente en la ciudad de Acapulco de Juárez, Guerrero, México, a los 11 días del mes de marzo del año 2026.

El que suscribe Arath Amaun Evangelista Osorio autor(es) del trabajo escrito (obra intelectual), en su formato de _____ con el título Trombocitopenia aguda en un paciente con neurorretinitis óptica asociada al Síndrome de Sjögren

Por medio de la presente con fundamento en lo dispuesto en los artículos 5, 18, 24, 25, 27, 30, 32 y 148 de la Ley Federal de Derechos de Autor; manifiesto mi autoría intelectual y originalidad de la obra mencionada.

Así mismo: (Elegir A), B) o C))

A). Exproso mi conformidad de **ceder los derechos de difusión y autorizo difundir esta obra en el Repositorio Institucional de la Universidad Autónoma de Guerrero a partir de la fecha**, de conformidad con los artículos 13, 14, 15 y 16 de la Ley Orgánica de Universidad Autónoma de Guerrero número 178, para su difusión con fines académicos, de investigación, tecnológicos, históricos, artísticos, sociales, científicos u otra manifestación de la cultura, el cual se podrá realizar a nivel nacional e internacional, de manera parcial o total a través de cualquier medio de información que sea susceptible para ello, en una o varias ocasiones, así como en cualquier soporte documental.

B). Pido un periodo de dos años de resguardo a partir de la fecha, **y acepto difundir en el Repositorio Institucional de la Universidad Autónoma de Guerrero únicamente la portada y el abstract**, ya que el presente trabajo tendrá un subproducto que amerita un proceso de protección intelectual-industrial, aceptando su difusión a partir del día _____ del mes de _____ del año _____, sin previo aviso, a favor de la Universidad Autónoma de Guerrero, de acuerdo al inciso A)

C). Pido un periodo de un año de resguardo a partir de la fecha, **y acepto difundir en el Repositorio Institucional de la Universidad Autónoma de Guerrero únicamente la portada y el abstract**, ya que el presente trabajo tendrá un subproducto que amerita un proceso de protección intelectual-industrial, aceptando su difusión a partir del día _____ del mes de _____ del año _____, sin previo aviso, a favor de la Universidad Autónoma de Guerrero, de acuerdo al inciso A)

Entiendo además que, si necesito incrementar el periodo de resguardo, renovaré la presente carta, dos meses antes que concluya el tiempo solicitado en los incisos B o C.

Lo anterior no genera vinculación obligatoria para la Universidad Autónoma de Guerrero, por tanto, la institución universitaria podrá o no ejercer los derechos cedidos.

Se prohíbe la reproducción total o parcial de este documento sin autorización expresa, así como su uso indebido y/o su exhibición o comunicación a terceros.

Arath Amaun Evangelista Osorio Eduardo Leandino Pérez Nombre y
firma del autor Vo. Bo. Director-Tutor

Versión del documento: Septiembre 2023



2.2. Declaración de autenticidad y no plagio.

Declaración de Autenticidad y No Plagio

Grado Académico: Nivel del Posgrado

Por el presente documento, yo Arath Arman Evangelista Osorio, con número de matrícula: 19254007, egresado del (a) Nombre del Posgrado

informo que he elaborado el Trabajo de Investigación en formato de: [] Tesis, [] Artículo, denominado:
"Trombocitopenia aguda en un paciente con neuromielitis óptica asociada al Rituximab: informe de un caso y revisión bibliográfica"

, para obtener el Grado Académico de (Nombre del Grado del Posgrado)
Licenciado Médico Cirujano

Declaro que este trabajo ha sido desarrollado íntegramente por el(la) autor(a) que lo suscribe y afirmo, que no existe plagio de ninguna naturaleza. Así mismo, dejo constancia de que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo, por lo que no se ha asumido como propias las ideas vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos o en Internet.

Así mismo, afirmo que soy responsable de todo su contenido y asumo, como autor(a), las consecuencias ante cualquier falta, error u omisión de referencias en el documento. Sé que este compromiso de autenticidad y no plagio puede tener connotaciones éticas y legales.

Por ello, en caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a lo dispuesto en las normas académicas que dictamine la Universidad Autónoma de Guerrero y las leyes que para el presente apliquen.

Chilpancingo, Guerrero, México, 11 de marzo de 2026

 _ Matrícula y Nombre completo del Autor
 Vo. Bo.

Sustentante

Eduardo (Luis) Peñero

 Nombre completo del Director (tesis)




2.3. Carta de aprobación de tesis.



UAGro
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
GUERRERO

Facultad de Medicina
Coordinación de Posgrado e Investigación



UAGro

APROBACIÓN DE TESIS

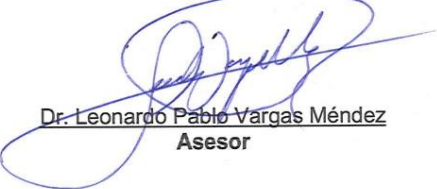
En la ciudad de Acapulco de Juárez, Gro., siendo el día trece de abril del dos mil veintiséis, los integrantes del Jurado de Tesis, manifiestan que una vez que revisaron el escrito completo de la tesis **“TROMBOCITOPENIA AGUDA EN UN PACIENTE CON TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS ÓPTICA ASOCIADA AL RITUXIMAB: INFORME DE UN CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**, presentada por el **C. EVANGELISTA OSORIO ARATH AMAURI** para obtener el TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO, a través de ésta expresan su APROBACIÓN DE LA TESIS, autorizando la presentación final en versión electrónica de la misma y aceptan que, en cuanto se haya cumplido con los requisitos señalados en el Reglamento Escolar Vigente de la Universidad Autónoma de Guerrero, se proceda a la presentación de Examen Profesional.



Dr. Eduardo Liquidano Pérez
Director de Tesis



Dr. Gibert Maza Ramos
Codirector de Tesis



Dr. Leonardo Pablo Vargas Méndez
Asesor



Dra. Vianey Guadalupe Saldaña Herrera
Asesor



Dr. Josué Vázquez Arizmendi
Asesor

Av. Solidaridad S/N,
Hornos Insurgentes, C.P. 39610
Tel. 744 445 5921, Ext 127, 128
Email: posgradomedicina@uagro.mx
Acapulco de Juárez, Guerrero, México.





3. INDICE

Tabla de contenido

2. Documentos del repositorio	2
2.1. Carta de cesión de derechos	2
2.2. Declaración de autenticidad y no plagio	3
2.3. Carta de aprobación de tesis.....	4
3. Resumen estructurado	7
3.1. Resumen en español.....	7
3.2. Resumen en inglés	8
4. Lista de abreviaturas	9
5. Lista de figuras, tablas y anexos	10
6. Marco teórico	11
6.1. Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica	11
6.2. Epidemiología.....	11
6.3. Etiología	12
6.3.1. Factores de riesgo.....	13
6.4. Patogenia	13
6.5. Manifestaciones clínicas.....	15
6.6. Curso clínico y discapacidad.....	15
6.7. Diagnóstico	16
6.7.1. Criterios diagnósticos	16
6.7.2. Estudios de laboratorio	17
6.7.3. Neuroimagen	17
6.8. Tratamiento	18
6.8.1. Tratamiento del ataque agudo	18
6.8.2. Tratamiento preventivo a largo plazo.....	18
6.8.3. Terapias aprobadas	19
6.8.4. Terapias off-label con evidencia	19
6.8.5. Algoritmo de elección	20
6.8.6. Consideraciones especiales	21
6.9. Rituximab	22
6.10. Farmacocinética.....	23



6.11. Farmacodinamia.....	24
7. Objetivos	25
7.1. Objetivo general.....	25
8. Caso clínico	26
9. Discusión del caso clínico	32
10. Conclusiones del caso clínico	34
11. Limitaciones del estudio.....	34
12. Aspectos éticos	35
13. Referencias.....	36
12. Anexos	38
12.1. Dictamen.....	38
12.2. Dictamen comité de investigación	39
12.3. Primer seminario de avances.....	40
12.4. Segundo seminario de avances	41



3. Resumen estructurado

3.1. Resumen en español

TROMBOCITOPENIA AGUDA EN UN PACIENTE CON TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS ÓPTICA ASOCIADA AL RITUXIMAB: INFORME DE UN CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

INTRODUCCIÓN: El rituximab es un tratamiento fundamental para el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD). La trombocitopenia inducida por rituximab (RIAT) es un efecto adverso extremadamente raro, sin casos previos descritos en NMOSD. **CASO CLÍNICO:** Mujer de 26 años con NMOSD AQP4-IgG+. Recibió rituximab en tres ocasiones (1g, 500 mg, 500 mg). En las tres desarrolló trombocitopenia grave (nadiras 22, 50 y $23 \times 10^3/\mu\text{L}$), acompañada de fiebre, rash purpúrico y citopenias múltiples. Requirió transfusiones de plaquetas en dos episodios. Tras la suspensión del fármaco, las plaquetas se normalizaron. **DISCUSIÓN:** Se excluyeron sistemáticamente ITP (sin antecedentes, sin respuesta a esteroides sola), infecciones (H. pylori, VIH, VHB, VHC, tuberculosis) y neoplasias. El algoritmo de Naranjo arrojó una puntuación de 11 (causalidad definitiva), y los criterios de Bradford Hill apoyaron la relación causal. **CONCLUSIONES:** Este caso sugiere que la monitorización plaquetaria podría ser beneficiosa, aunque requieren más estudios. La paciente otorgó consentimiento informado para la publicación.

PALABRAS CLAVE: Rituximab, Neuromielitis óptica, Trombocitopenia, Trombocitopenia inducida por rituximab, NMOSD, RIAT



3.2. Resumen en inglés

Acute thrombocytopenia in a patient with a rituximab-associated neuromyelitis optica spectrum disorder: A case report and literature review

INTRODUCTION: Rituximab is a cornerstone treatment for neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). Rituximab-induced thrombocytopenia (RIAT) is an extremely rare adverse effect, with no previous cases reported in NMOSD. **CASE REPORT:** A 26-year-old woman with AQP4-IgG-positive NMOSD. She received rituximab on three occasions (1 g, 500 mg, 500 mg). On all three occasions, she developed severe thrombocytopenia (lowest counts of 22, 50, and 23 × 10³/μL), accompanied by fever, a purpuric rash, and multiple cytopenias. She required platelet transfusions on two occasions. After discontinuation of the drug, platelet counts normalized. **DISCUSSION:** ITP (no history, no response to steroids alone), infections (H. pylori, HIV, HBV, HCV, tuberculosis), and neoplasms were systematically ruled out. The Naranjo algorithm yielded a score of 11 (definite causality), and the Bradford Hill criteria supported a causal relationship. **CONCLUSIONS:** This case suggests that platelet monitoring may be beneficial, although further studies are needed. The patient provided informed consent for publication.

KEYWORDS: Rituximab, Optic neuromyelitis, Thrombocytopenia, Rituximab-induced thrombocytopenia, NMOSD, RIAT



4. Lista de abreviaturas

NMOSD – Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica.

RIAT – Trombocitopenia inducida por rituximab (del inglés Rituximab-Induced Acute Thrombocytopenia).

ITP – Trombocitopenia Inmune.

AQP4 – Acuaporina-4.

AQP4-IgG – Autoanticuerpo contra la Acuaporina-4.

NMO – Neuromielitis Óptica.

MOG-IgG – Autoanticuerpo contra glicoproteína del oligodendrocito de la mielina.

IPND – Panel Internacional para el Diagnóstico de la Neuromielitis Óptica.

SNC – Sistema Nervioso Central.

CDC – Citotoxicidad Dependiente del Complemento.

ADCC – Citotoxicidad Celular Dependiente de Anticuerpos.

BHE – Barrera Hematoencefálica.

MAC – Complejo de Ataque a la Membrana.

RM – Resonancia Magnética.

LETM – Mielitis Transversa Longitudinalmente Extensa.

CBA – Ensayo Basado en Células.

LCR – Líquido Cefalorraquídeo.

MPIV – Metilprednisolona Intravenosa.

RPT – Recambio Plasmático Terapéutico.

IVIG – Inmunoglobulina Intravenosa.

HR – Razón de Riesgos.

ARR – Tasa de Recaída Anualizada.

RIN-1 – Estudio clínico para evaluar la eficacia de rituximab en NMOSD (del inglés Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial).

RCT - Ensayo Clínico Aleatorizado Controlado.

mAb – Anticuerpo Monoclonal.

LNH – Linfoma no Hodgkin.

CD20 – Grupo de Diferenciación 20.

FDA – Administración de Alimentos y Medicamentos.

AR – Artritis Reumatoide.

OD – Ojo Derecho.

OI – Ojo Izquierdo.



5. Lista de figuras

Figura 1. Estimaciones de prevalencia.

Figura 2. Acuaporina-4.

Figura 3. Mecanismo de acción de las terapias blanco.

Figura 4. Mecanismo de acción de rituximab.

Figura 5. Historial de recaídas, así como su tratamiento en agudo y de mantenimiento.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Terapias aprobadas.

Tabla 2. Terapias off-label con evidencia.

Tabla 3. Laboratorios antes, durante y el egreso de la primera reacción.

Tabla 4. Laboratorios antes, durante y el egreso de la segunda reacción.

Tabla 5. Laboratorios antes, durante y el egreso de la tercera reacción.

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Dictamen.

Anexo 2. Dictamen comité de investigación.

Anexo 3. Primer seminario de avances.

Anexo 4. Segundo seminario de avances.



6. Marco teórico

6.1. Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica

El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) es una enfermedad inflamatoria autoinmune del sistema nervioso central (SNC) que afecta predominantemente a los nervios ópticos, la médula espinal y el tronco del encéfalo, pudiendo causar discapacidad visual grave, parálisis, alteraciones cognitivas e incluso mortalidad [3-4]. Históricamente, la neuromielitis óptica (NMO) o síndrome de Devic se definía por la presencia concomitante de neuritis óptica y mielitis transversa. Sin embargo, el descubrimiento de los autoanticuerpos contra la acuaporina-4 (AQP4-IgG) en 2004 permitió comprender que existían formas frustradas o limitadas de la enfermedad (neuritis óptica recurrente aislada, mielitis longitudinal extensa aislada, síndrome de área postrema) que compartían la misma fisiopatología. Por ello, en 2015, el Panel Internacional para el Diagnóstico de NMO (IPND) unificó estos conceptos bajo el término NMOSD, que actúa como un "paraguas" que incluye tanto la NMO clásica como sus formas limitadas [2,4,15].

6.2. Epidemiología

Ocurre en todo el mundo y en todas las etnias; sin embargo, se han informado diferencias regionales significativas en las tasas de incidencia y prevalencia en individuos no blancos (asiáticos, afrodescendientes, latinoamericanos) [2]. La edad de inicio puede ocurrir a cualquier edad, con una mediana de 40 años en pacientes AQP4-IgG positivos y 31 años en aquellos con anticuerpos contra la glicoproteína del oligodendrocito de mielina (MOG-IgG) [2]. El sexo de predominio es el femenino (**Fig. 1**) marcado, especialmente en AQP4-IgG positivos (proporción mujer:hombre 9-10:1) [2-3]. La mayoría de los pacientes (80-90%) presenta un curso recurrente, con acumulación de discapacidad secundaria a la recuperación incompleta de los ataques, a diferencia de la esclerosis múltiple donde existe una fase progresiva independiente de los brotes [4].

En nuestra paciente, el diagnóstico se realizó a los 26 años, lo que se encuentra dentro del rango de lo esperado para la forma AQP4-IgG+.

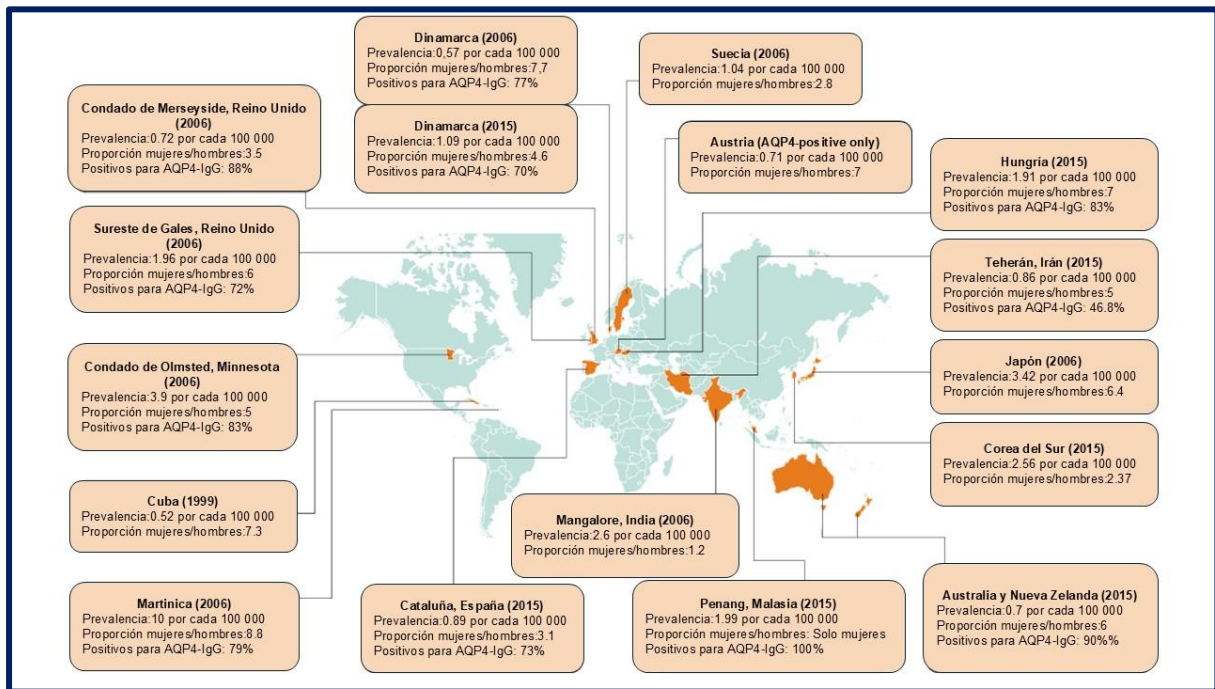


FIGURA 1. Estimaciones de prevalencia. Las estimaciones de prevalencia comunicadas, las tasas de seropositividad para la acuaporina-4 (AQP4)-IgG y las proporciones por sexo.

6.3. Etiología

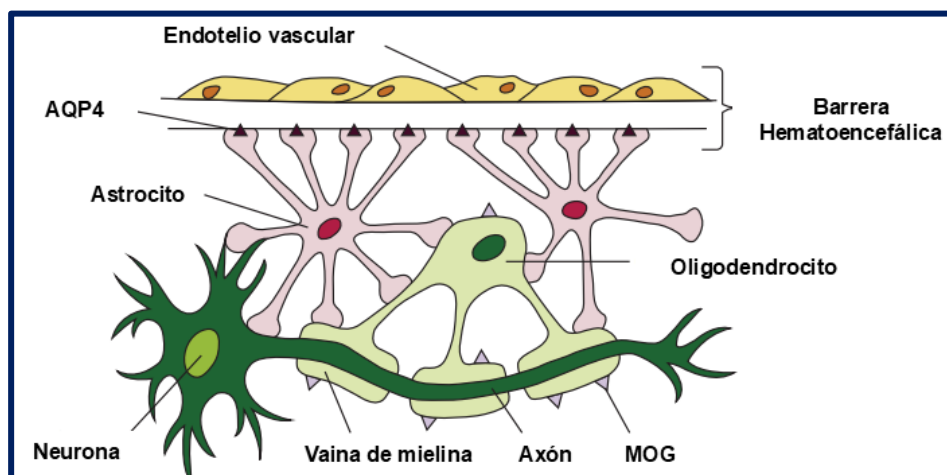


FIGURA 2. Acuaporina-4. Esta figura muestra los lugares de expresión de la acuaporina-4 (AQP4) y la glicoproteína del oligodendrocito de la mielina (MOG) en el sistema nervioso central (SNC).



La AQP4 se expresa en las prolongaciones «en forma de pie» de los astrocitos en la barrera hematoencefálica. La MOG se expresa en los oligodendrocitos, en las láminas más externas de las vainas de mielina. En $\geq 80\%$ de los casos, la NMO está causada por IgG autoanticuerpos patogénicos contra la acuaporina-4 (AQP4-IgG). AQP4 (**Fig. 2**) es un canal de agua bidireccional impulsado por ósmosis, impermeable a aniones y glicerol, que se encuentra en concentraciones más altas en los pies de los astrocitos perivasculares y perivasculares que están en contacto directo con la lámina basal del endotelio y la pía, respectivamente [2,15].

6.3.1. Factores de riesgo

- **Infecciones:** Los ataques agudos (incluyendo el ataque inicial) están precedidos por infecciones agudas (principalmente respiratorias) en un número sustancial de casos, tanto en pacientes con AQP4-IgG como con MOG-IgG [2].
- **Tabaco:** Se ha sugerido que fumar afecta adversamente la progresión y gravedad de la enfermedad [2].
- **Sexo femenino:** Es el factor de riesgo más fuerte, particularmente para NMOSD positivo para AQP4-IgG (proporción mujer:hombre 9:1 a 10:1) [2-3].

En el caso de nuestra paciente, antes de presentar su brote no tuvo infección alguna, además no contar con algún tipo de adicción, siendo el único el ser del sexo femenino el único factor de riesgo.

6.4. Patogenia

Aproximadamente el 75-80% de los pacientes con NMOSD son seropositivos para AQP4-IgG, un autoanticuerpo de la subclase IgG1 que se une a la acuaporina-4, el canal de agua más abundante en los pies de los astrocitos del SNC [2-3].

La unión de AQP4-IgG a su antígeno desencadena una cascada fisiopatológica que incluye (**Fig. 3**):

1. **Citotoxicidad dependiente del complemento (CDC):** Activación de la vía clásica del complemento, formación del complejo de ataque de membrana (MAC) y lisis de astrocitos [3,16].

2. **Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC):** Mediada por células NK y macrófagos que reconocen la región Fc γ del anticuerpo [2,16]
3. **Disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE):** Aumento de la permeabilidad por citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α) y autoanticuerpos contra proteínas endoteliales como GRP78 [3,16].
4. **Inflamación y reclutamiento celular:** Infiltración de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y linfocitos, con liberación de citoquinas y quimiocinas que amplifican el daño tisular [2,16].

Este mecanismo es relevante para nuestro caso por que explica porque la paciente, al tener una enfermedad de base y con una alta actividad de células B, pudo haber sido más susceptible a RIAT.

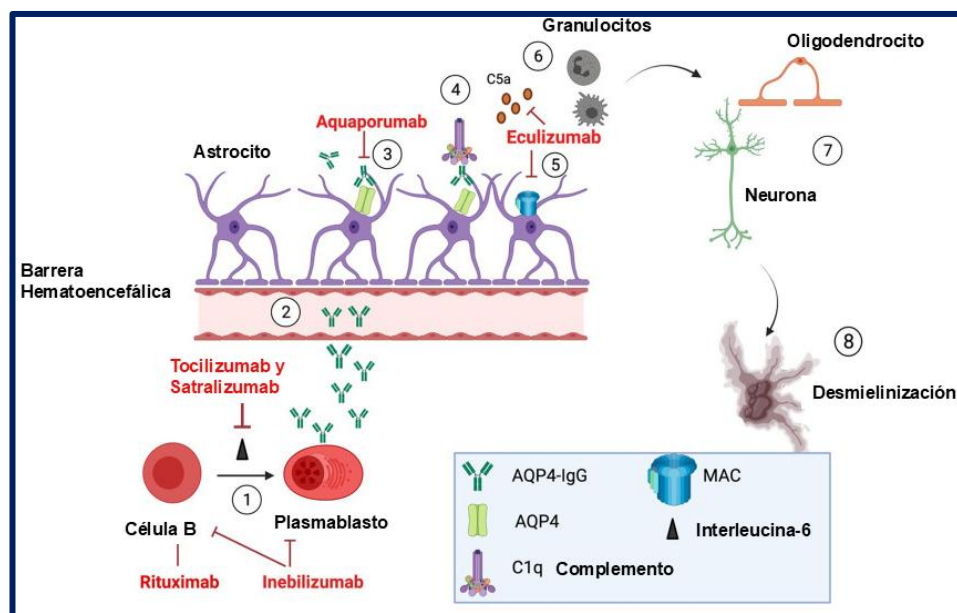


Figura 3. Mecanismo de acción de las terapias blanco. Mecanismo patológico principal por el cual la AQP4-IgG provoca la NMOSD. 1 — Las células B se diferencian en plasmablastos secretores de AQP4-IgG, proceso en el que interviene la interleucina-6; 2 — la AQP4-IgG entra en la circulación y atraviesa la barrera hematoencefálica; 3 — la AQP4-IgG se une a la AQP4 en la superficie de los astrocitos; 4 — el C1q se une a la AQP4-IgG y activa la vía clásica del complemento; 5 — se produce daño en los astrocitos por opsonización con el complemento y formación del complejo de ataque a la membrana (C5–C9); 6 — el C5a es una anafilatoxina y recluta granulocitos; 7 — los granulocitos dañan las neuronas y los oligodendrocitos; 8 — el resultado final es la desmielinización.



6.5. Manifestaciones clínicas

- **Neuritis óptica:** Disminución de la agudeza visual, dolor ocular, discromatopsia, escotomas. Puede ser unilateral o bilateral, simultánea o secuencial [2].
- **Mielitis transversa aguda:** Debilidad motora, alteraciones sensitivas con nivel, disfunción esfinteriana, espasmos tónicos dolorosos. La mielitis longitudinalmente extensa (≥ 3 segmentos vertebrales) es característica [4].
- **Síndrome de área postrema:** Hipo o náuseas intratables, vómitos, secundarios a lesiones en el bulbo raquídeo dorsal [2].
- **Síndrome diencefálico:** Narcolepsia, hiponatremia por secreción inapropiada de hormona antidiurética, hipotermia, alteraciones endocrinas [3].
- **Síndrome cerebral:** Encefalopatía, crisis epilépticas, lesiones cerebrales típicas (periependimarias, cuerpo calloso, tracto corticoespinal) [2].

Caso particular de nuestra paciente al tener una alta actividad de la enfermedad teniendo como principal manifestación la neuritis óptica.

6.6. Curso clínico y discapacidad

La discapacidad en NMOSD se acumula exclusivamente por la recuperación incompleta de los ataques, no existiendo una fase progresiva secundaria como en la esclerosis múltiple. Se ha estimado que una media de 1.5 ataques de neuritis óptica puede resultar en ceguera, y 3 ataques de mielitis pueden llevar a paraplejía [3-4].

En nuestra paciente por la acumulación de recaídas e intolerancia al rituximab presenta una pérdida visual del ojo derecho, a pesar de que el ojo izquierdo fue quien mas presento episodios de neuritis óptica.



6.7. Diagnóstico

El diagnóstico del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) se basa en una combinación de criterios clínicos, de laboratorio y de neuroimagen. En 2015, el Panel Internacional para el Diagnóstico de NMO (IPND, del inglés International Panel for NMO Diagnosis) estableció los criterios actualmente vigentes, que diferencian el abordaje según la presencia o ausencia de anticuerpos contra la acuaporina-4 (AQP4-IgG) [2,4,14].

6.7.1. Criterios diagnósticos

Pacientes con AQP4-IgG positiva:

Al menos una característica clínica principal de las seis principales [14].

Pacientes con AQP4-IgG negativa o desconocida:

- Dos o más características clínicas principales, siendo al menos una de ellas neuritis óptica, mielitis aguda o síndrome de área postrema [14].

Requisitos adicionales de neuroimagen específicos para cada característica clínica:

- Neuritis óptica: Resonancia magnética (RM) de órbitas que muestre lesión extensa del nervio óptico (que afecte $>1/2$ de la distancia órbita-quiasma) o que involucre el quiasma.
- Mielitis aguda: Lesión intramedular en RM que se extienda ≥ 3 segmentos vertebrales contiguos (LETM) o, en pacientes con historia de mielitis, atrofia medular focal ≥ 3 segmentos.
- Síndrome de área postrema: Lesión en bulbo dorsal o área postrema en RM.
- Síndrome de troncoencefálico agudo: Lesión periependimaria del troncoencefalo en RM.
- Síndrome diencefálico: Lesión en tálamo, hipotálamo o región periependimaria del tercer ventrículo en RM.
- Síndrome cerebral: Lesiones cerebrales típicas: extensas periependimarias, lesiones profundas o subcorticales confluentes, lesiones del cuerpo calloso (que afecten $\geq 1/2$ de su longitud) o lesiones del tracto corticoespinal [2,4,14].



6.7.2. Estudios de laboratorio

Serología:

- La detección de AQP4-IgG debe realizarse mediante ensayos basados en células (CBA) que ofrecen la mayor sensibilidad y especificidad (>90%) [2].
- Se recomienda confirmar resultados positivos con un segundo ensayo metodológicamente diferente, especialmente en casos de títulos bajos o presentaciones atípicas [2].
- En pacientes con sospecha clínica y resultado negativo, debe repetirse la determinación en 6-12 meses, idealmente durante un brote agudo [4].

6.7.3. Neuroimagen

Médula espinal:

- Lesiones longitudinalmente extensas que se extienden ≥ 3 segmentos vertebrales en secuencias T2.
- Afectación predominante de la sustancia gris central (signo axial en "H").
- En fase aguda, puede haber realce con gadolinio y edema intramedular [2,4,14].

Nervio óptico:

- Afectación extensa que puede incluir el quiasma óptico en pacientes AQP4-IgG positivos
- Engrosamiento y realce del nervio en fase aguda [2,14].

Cerebro:

- Lesiones periependimarias adyacentes a ventrículos (típicas, pero no exclusivas).
- Lesiones extensas y confluentes de sustancia blanca.
- Afectación del cuerpo calloso, tracto corticoespinal y regiones diencefálicas [2,4,14].

En nuestra paciente al presentar episodios recurrentes de neuritis óptica, así como la detección del AQP4-IgG+ se hace el diagnóstico de NMOSD, además que en sus RM presentaba afectación en el nervio óptico.



6.8. Tratamiento

6.8.1. Tratamiento del ataque agudo

El objetivo es minimizar el daño neurológico y acelerar la recuperación, ya que la discapacidad se acumula con cada brote [4].

- **Primera línea:**
 - o **Metilprednisolona intravenosa (MPIV):** 1 g/día durante 3-5 días, seguido de prednisolona oral en pauta descendente durante 2-6 meses para prevenir ataques precoces [4].
- **Terapia de rescate (si respuesta insuficiente a corticoides):**
 - o Recambio plasmático terapéutico (RPT, del inglés Plasma Exchange) o inmunoadsorción (IA): 5-7 sesiones en días alternos. El inicio precoz (≤ 5 días desde el inicio del ataque) se asocia a mejor pronóstico [4].
- **Consideraciones:**
 - o La RPT puede utilizarse como tratamiento de primera línea en ataques graves de mielitis o en pacientes con respuesta previa insuficiente a corticoides [4].
 - o No hay evidencia suficiente para recomendar inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) en el ataque agudo [3].

Durante su brote y en sus primeras recaídas, presentaba mejoría completa con solo MPIV, pero las recaídas al ser más severas empezaron a tener poca o nula respuesta, siendo necesario de aplicar RPT en varias ocasiones.

6.8.2. Tratamiento preventivo a largo plazo

Dado que el riesgo de nuevos ataques es muy elevado, especialmente en pacientes AQP4-IgG positivos, todo paciente debe recibir tratamiento inmunosupresor de mantenimiento desde el primer brote [4].

6.8.3. Terapias aprobadas

La eficacia de las terapias aprobadas se ha demostrado en ensayos clínicos fase III (nivel de evidencia 1) como se resume en la tabla 1 [2-4].

Fármaco	Mecanismo	Eficacia	Efectos secundarios
Eculizumab	Anti-C5 (inhibidor del complemento).	Reducción del riesgo de recaída en 94% (HR 0.06).	Infecciones meningocócicas (requiere vacunación), infecciones respiratorias.
Ravulizumab	Anti-C5 (vida media prolongada).	0 brotes en >50 semanas vs. comparador externo.	Similar a eculizumab.
Inebilizumab	Anti-CD19 (depleción de células B, incluye plasmablastos).	Reducción del riesgo de recaída en 77% en AQP4-IgG+.	Infecciones, reacciones infusionales.
Satralizumab	Anti-IL-6R.	Reducción del riesgo de recaída en 62-79% en AQP4-IgG+.	Infecciones, elevación de enzimas hepáticas.

6.8.4. Terapias off-label con evidencia

Proviene principalmente de estudios retrospectivos y series de casos (nivel de evidencia 4), aunque en el caso de rituximab existe un ensayo clínico aleatorizado (RIN-1, nivel 1) [3-4,6-7].

Fármaco	Evidencia	Eficacia	Consideraciones
Rituximab	>50 estudios retrospectivos, RIN-1 (RCT en Japón).	Reducción de ARR en 80-90%.	Amplia experiencia, menor costo, aprobado en Japón.
Tocilizumab	Estudios retrospectivos, TANGO (RCT vs. azatioprina).	Superior a azatioprina en reducción de recaídas.	Alternativa en refractarios a rituximab.
Azatioprina	Estudios retrospectivos.	Reducción de ARR en 60-70%.	Menor eficacia que biológicos, riesgo de neoplasias.
Micofenolato mofetil	Estudios retrospectivos.	Reducción de ARR en 70-80%.	Teratogenicidad, menor eficacia que rituximab.



Al ser el medicamento con mas consideraciones positivas y amplios estudios que respaldan su efectividad, así como sus implicaciones, se decidió utilizar rituximab como terapia preventiva a largo plazo.

6.8.5. Algoritmo de elección

La elección del tratamiento debe individualizarse considerando:

- **Serología (AQP4-IgG positiva vs. doble negativa)**
- **Actividad y gravedad de la enfermedad**
- **Comorbilidades (especialmente riesgo infeccioso)**
- **Edad y planificación familiar**
- **Preferencias del paciente (vía de administración, frecuencia)**
- **Disponibilidad y costo**

En pacientes AQP4-IgG positivos, se recomienda iniciar con uno de los anticuerpos monoclonales aprobados (eculizumab, ravulizumab, inebilizumab, satralizumab) o rituximab, dada su superior eficacia frente a inmunosupresores clásicos. En pacientes doblemente seronegativos (AQP4-IgG y MOG-IgG negativos), la evidencia es limitada. Se recomienda iniciar tratamiento tras un segundo brote o tras un primer brote grave, con azatioprina, micofenolato o rituximab [4].

En nuestra paciente, al ser AQP4-IgG positiva y tener una enfermedad muy activa, se optó por rituximab como terapia de mantenimiento, una decisión alineada con estas recomendaciones. Sin embargo, la aparición de trombocitopenia recurrente (RIAT) obligó a suspenderlo y cambiar a anti-IL-6, lo que subraya la importancia de individualizar el tratamiento y vigilar efectos adversos."*



6.8.6. Consideraciones especiales

Embarazo

- El embarazo no debe ser motivo para discontinuar el tratamiento.
- Se recomienda planificación familiar y asesoramiento multidisciplinar.
- Fármacos seguros durante el embarazo: azatioprina, rituximab (con precaución), eculizumab (datos limitados), glucocorticoides a dosis bajas.
- Fármacos contraindicados: micofenolato, metotrexato, ciclofosfamida.
- El posparto es un período de alto riesgo de brotes, por lo que debe reanudarse el tratamiento precozmente [4].

Estas consideraciones son relevantes en la práctica clínica, dado que la NMOSD afecta predominantemente a mujeres en edad fértil y el posparto es un período de alto riesgo de brotes. En caso de requerir tratamiento durante el embarazo, se debería priorizar el uso de fármacos con perfil de seguridad favorable, como azatioprina o rituximab bajo estricta vigilancia, y evitar aquellos con teratogenicidad demostrada como micofenolato o metotrexato

Inmunizaciones

- Antes de iniciar terapias biológicas, actualizar calendario vacunal (especialmente antimeningocócica si se va a usar eculizumab/ravulizumab).
- Las vacunas inactivadas son seguras durante el tratamiento; las vacunas atenuadas deben evitarse en pacientes inmunosuprimidos.

No se documentó una actualización del esquema de vacunación antes de iniciar rituximab. Las guías actuales recomiendan completar las vacunas inactivadas (especialmente antineumocócica, antihepatitis B y antimeningocócica) antes de iniciar terapias biológicas para reducir el riesgo de infecciones graves.



6.9. Rituximab

Creado por Ronald Levy con el propósito expreso de dirigirse a las células B malignas, rituximab es un anticuerpo monoclonal (mAb) quimérico de ratón/humano en el que se reemplazan las regiones constantes murinas por las regiones correspondientes de un mAb IgG1 humano. Tiene especificidad de unión a CD20 y fue la primera generación y todavía el más ampliamente utilizado de terapias anti-CD20, desarrollado principalmente para linfoma no Hodgkin (LNH) de células B, utilizándose como monoterapia o en combinación con otros quimioterapéuticos o como terapia de mantenimiento [1,5]. Debido a que agota las células B normales, también ha sido eficaz en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades autoinmunes al reducir la respuesta inmune adaptativa contra sí mismo, obteniendo así su aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en 2006, y también ha demostrado efectividad en el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, la neuromielitis óptica (NMO), actualmente denominada trastorno del espectro de la neuromielitis óptica [1,3,4,6-7,17]. Estudios retrospectivos y prospectivos demuestran su eficacia [6,8], reduciendo la tasa de ataques/brotos [4] y se ha observado una mejora significativa de las discapacidades neurológicas [3], lo que llevó a su aprobación para ser usado como tratamiento de la NMOSD en Japón [4].

A pesar de su uso generalizado todavía existe incertidumbre con respecto a los mecanismos de acción de rituximab in vivo, falta de biomarcadores predictivos efectivos para identificar qué pacientes responderán al rituximab o la respuesta en combinación con quimioterapia, además, cuándo un paciente responde o desarrolla resistencia al rituximab.



6.10. Farmacocinética

Vía de administración

Vía: Es intravenosa exclusivamente. Presentación: Liofilizado para reconstitución o solución concentrada lista para diluir. Diluyente: Solución salina o dextrosa al 5%. Premedicación: Corticosteroide, antihistamínico, antipirético. Zona de infusión: Acceso venoso periférico o central [7,5].

Distribución

Accede a tejidos con aumento de permeabilidad vascular y tejidos linfoides. Difusión pasiva desde el plasma a tejidos, limitado por la barrera hematoencefálica, pero puede aumentar durante brotes inflamatorios [2].

Metabolismo

Degradación proteolítica generalizada por sistema reticuloendotelial. No es metabolizado por CYP450, por lo que no tiene interacciones hepáticas [2].

Excreción

No se excreta intacto por orina o heces. Los productos de degradación se eliminan por vías renales o hepáticas de manera inespecífica [2].

Vida media y efectividad

En la fase de distribución es de 1-3 horas y la fase de eliminación de 18-22 días. La depleción de células B CD20 comienza en horas, máxima en 2-4 semanas, con una duración de la depleción de 6-9 meses (varía según el esquema, dosis y regeneración celular individual). La recuperación de células B generalmente es de 6-12 meses posterior al tratamiento. La reducción de la actividad inflamatoria es de 2-4 semanas, con un efecto sobre la reducción de recaídas con un efecto 3-6 meses. El efecto máximo se observa 6-12 meses [2-4].

Dosificación en NMOSD (No estandarizada)

Dosis personalizada de 500 - 1000 mg según recuento de CD19+/CD20+, guiado por recuperación de células. Después de la primera infusión, se da cada 2-3 meses. Se vigila cada 6-12 meses por riesgo de hipogammaglobulinemia [2-4,9].

6.11. Farmacodinamia

Mecanismo de acción y efecto farmacológico

El rituximab produce depleción de células B CD20+ mediante tres mecanismos principales (**Fig.4**):

- I. Citotoxicidad dependiente del complemento
Rituximab se une a CD20+, activa la vía clásica del complemento formando el complejo de ataque de membrana (MAC), provocando lisis celular osmótica.
- II. La porción Fc de rituximab es reconocida por receptores Fcγ en células NK y macrófagos, lo que da lugar a fagocitosis o liberación de granzimas.
- III. Apoptosis inducida por señalización
La unión de rituximab a CD20+ desencadena cascadas de señalización intracelular que activan caspasas [7,17]

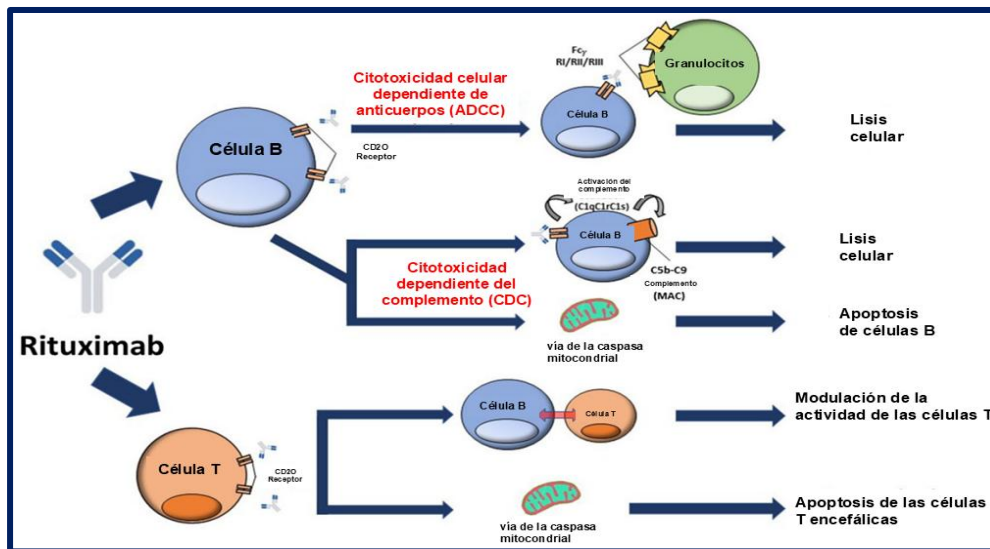


FIGURA 4. Mecanismo de acción de rituximab.

Sin embargo, esta lisis masiva de células B puede desencadenar la trombocitopenia al haber un síndrome de liberación de citocinas con activación endotelial y consumo plaquetario.



7. Objetivos

7.1. Objetivo general

En una paciente adulta con NMOSD AQP4-IgG+ que recibió rituximab, describir la asociación temporal con el desarrollo de trombocitopenia aguda recurrente y analizar la causalidad mediante el algoritmo de Naranjo y los criterios de Bradford Hill.

8. Caso clínico

Una mujer mexicana de 26 años procedente de una zona rural, sin antecedentes médicos personales o familiares relevantes, acudió por primera vez en junio de 2016 con neuritis óptica aguda en el ojo izquierdo (OI). Se le trató con metilprednisolona intravenosa 1 g al día durante cinco días, con lo que se logró la recuperación completa de la visión. Las pruebas séricas confirmaron la seropositividad para la inmunoglobulina G acuaporina-4 (AQP4-IgG), lo que llevó al diagnóstico de trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) AQP4-IgG positivo. En agosto de 2016, sufrió una grave recaída que afectó al ojo derecho (OD), con un deterioro de la visión hasta contar dedos a 20 cm. Este episodio no respondió al tratamiento con metilprednisolona intravenosa, lo que motivó su hospitalización. Se le realizaron cuatro sesiones de recambio plasmático terapéutico (RPT), administradas cada dos días, con una recuperación visual mínima. Debido al curso agresivo de la enfermedad, se inició un tratamiento inmunosupresor con 1 g de ciclofosfamida intravenosa al mes durante seis meses, seguido de tres dosis bimensuales. Se añadió 75 mg diarios de azatioprina, pero se suspendió en el plazo de un mes debido a los efectos adversos (edema articular y síntomas sincopales). Este régimen previno con éxito nuevas recaídas durante aproximadamente dos años (2017-2018), durante los cuales su agudeza visual se estabilizó en 20/40 en el ojo afectado (Figura 5).

FECHA	PRETRATAMIENTO				POSTRATAMIENTO		
	No. Recaídas	Tipo de recaída	OI	OD	TRATAMIENTO EN AGUDO	OI	OD
Junio/2016	1	Neuritis óptica OI	20/200	20/40	Metilprednisolona IV	20/25	20/50
Agosto/2016	2	Neuritis óptica OD	20/20	CD (20 cm)	Metilprednisolona IV + RPT	20/30	CD (3 m)
Noviembre/2019	3	Mielitis	20/50	20/70	Metilprednisolona IV	20/25	CD (15 cm)
Agosto/2020	4	Neuritis óptica OD	20/20	PL	Metilprednisolona IV + RPT	20/20	PL
Octubre/2020	5	Neuritis óptica OI	PL	NPL	Metilprednisolona IV + RPT	20/20	20/200
Abril/2021	6	Neuritis óptica OI	20/50	20/200	Metilprednisolona IV	20/20	PL
Septiembre/2021	7	Neuritis óptica OI	20/50	MM	Metilprednisolona IV	20/40	PL
Enero/2022	8	Neuritis óptica OI	20/70	PL	Metilprednisolona IV + RPT	20/25	PL



FIGURA 5. Historial de recaídas, así como su tratamiento en agudo y de mantenimiento.



A principios de 2019, la paciente experimentó un deterioro progresivo de la visión en el ojo derecho durante un mes, con una disminución de la agudeza visual hasta 20/70. Debido a la actividad de la enfermedad, se consideró la posibilidad de iniciar un tratamiento con rituximab. Las pruebas previas al tratamiento, que incluyeron un hemograma completo, un panel metabólico completo y pruebas de función hepática, no revelaron anomalías. En agosto de 2019, se inició la inducción con rituximab mediante una infusión intravenosa de 1 g. Ocho días después de la infusión, desarrolló fiebre alta (39,5 °C) e induración de los ganglios linfáticos submandibulares. Al undécimo día, presentó una erupción evanescente, edema bilateral en los antebrazos, hiperemia palmar con eritema y artralgia en las cuatro extremidades, lo que motivó su evaluación en nuestro servicio de urgencias. Las pruebas de laboratorio revelaron una trombocitopenia grave con un recuento plaquetario de $22 \times 10^3/\mu\text{L}$ (rango de referencia: $150\text{-}400 \times 10^3/\mu\text{L}$) y una proteína C reactiva elevada de 11 mg/dL (normal: 0-5 mg/dL). Otros hallazgos incluyeron hipofosfatemia (1,9 mg/dL) e hipomagnesemia (1,4 mg/dL) (Tabla 3).

1° Reacción al Rituximab			
Hemograma	Línea Base	Día 1	Egreso
Leucocitos $10^3/\mu\text{L}$ (4.5 - 11)	6.39	6.4	6.01
Eritrocitos $10^6/\mu\text{L}$ (4.1 - 5.8)	4.67	4.89	3.98
Hemoglobina g/dL (14 - 18)	14.5	14.9	12.4
Hematocrito % (36 - 48)	43.3	44	37.4
Plaquetas $10^3/\mu\text{L}$ (150 - 400)	182	22	306
Eosinófilos $10^3/\mu\text{L}$ (0.1 - 0.2)	0	2.7	0.17
Linfocitos $10^3/\mu\text{L}$ (1 - 4.2)	1.9	0.3	1.6
Marcadores inflamatorios			
Proteína C-reactiva mg/dl (0 - 5)		11	

Tabla 3. Laboratorios antes, durante y el egreso de la primera reacción.

Fue trasladada al Hospital General de México, donde recibió cinco transfusiones de plaquetas, logrando una recuperación plaquetaria de $148 \times 10^3/\mu\text{L}$. Al darle el alta, el servicio de hematología planteó la posibilidad de una trombocitopenia inducida por



rituximab, un efecto adverso poco frecuente que no se había documentado anteriormente en la NMOSD. Tras evaluar los riesgos y beneficios, se volvió a administrar rituximab a finales de septiembre de 2019 en una dosis reducida de 500 mg. A las pocas horas de la infusión, la paciente desarrolló lesiones eritematosas diseminadas con distribución simétrica que afectaban al tronco, las extremidades superiores e inferiores, la espalda y las nalgas. La evaluación inicial de laboratorio reveló una trombocitopenia leve con un recuento plaquetario de $131 \times 10^3/\mu\text{L}$ (rango de referencia: $150\text{-}400 \times 10^3/\mu\text{L}$). Otros hallazgos incluyeron recuento de eritrocitos $4,22 \times 10^6/\mu\text{L}$, hemoglobina 13 g/dL y alteraciones electrolíticas: sodio 133 mmol/L, calcio 8,1 mg/dL, fósforo 1,2 mg/dL y magnesio 1,1 mg/dL. Estas anomalías motivaron la hospitalización. Varias horas después del ingreso, las pruebas repetidas mostraron una caída precipitada del recuento de plaquetas a $50 \times 10^3/\mu\text{L}$, acompañada de una disminución de la hemoglobina (11 g/dL), del recuento de eritrocitos ($3,52 \times 10^6/\mu\text{L}$) y del hematocrito (32,4 %). Clínicamente, desarrolló placas purpúricas generalizadas no palpables con bordes bien definidos que afectaban a las cuatro extremidades y la región lumbosacra, con menos lesiones en la espalda, las nalgas, el abdomen y el paladar blando. No se observó sangrado activo. Durante su hospitalización de seis días, recibió 150 mg de ranitidina por vía oral cada 12 horas, 500 mg de paracetamol por vía oral cada 8 horas, 10 mg de loratadina por vía oral al día y una dosis única de 500 mg de metilprednisolona por vía intravenosa. Al momento del alta, su recuento plaquetario se había normalizado a $153 \times 10^3/\mu\text{L}$, y las lesiones purpúricas habían remitido hasta quedar solo en las extremidades inferiores (Tabla 4).



2° Reacción Rituximab						
Hemograma	Linea base	Día 1	Día 2	Día 4	Día 5	Egreso
Leucocitos 10 ³ /uL (4.5 - 11)	4.96	4.3	3.83	5.22	5.9	5.58
Eritrocitos 10 ⁶ /uL (4.1 - 5.8)	4.01	4.22	3.52	3.45	3.98	3.99
Hemoglobina g/dL (14 - 18)	12.5	13	11	10.6	12.1	12.4
Hematocrito % (36 - 48)	36.9	39	32.4	31.8	36.1	35.8
Plaquetas 10 ³ /uL (150 - 400)	160	131	50	78	114	153
Eosinofilos 10 ³ /uL (0.1 - 0.2)	0	0	0	0.06	0.34	0.69
Linfocitos 10 ³ /uL (1 - 4.2)	0.1	0.1	0.6	2.1	2.5	2.3

Tabla 4. Laboratorios antes, durante y el egreso. Segunda reacción.

Dado este segundo episodio de trombocitopenia tras la exposición al rituximab, se solicitó una consulta hematológica. El servicio recomendó que, en caso de ser absolutamente necesario administrar rituximab en el futuro, se utilizara una dosis de 375 mg/m² con una premedicación compuesta por hidrocortisona, difenhidramina y paracetamol. En noviembre de 2019, sufrió una nueva recaída con afectación de la médula espinal, que se trató con 1 g de metilprednisolona intravenosa al día durante cinco días, logrando una recuperación neurológica completa. En agosto de 2020, se produjo una recaída grave de neuritis óptica en el ojo derecho. El tratamiento agudo con 1 g de metilprednisolona intravenosa al día durante cinco días, seguido de cinco sesiones de RPT, no produjo ninguna mejoría visual. Dada la alta actividad de la enfermedad, se intentó un régimen modificado de rituximab a 375 mg/m² con premedicación estándar. Horas después de esta infusión, desarrolló fiebre de 38,2 °C y edema facial, que se resolvió con antihistamínicos y esteroides adicionales. Los valores de laboratorio al alta mostraron un recuento plaquetario de 162 × 10³/μL. Una tomografía computarizada de tórax no reveló anomalías. Fue dada de alta con planes para una segunda dosis modificada dos semanas más tarde. Una semana después de la segunda dosis de 375 mg/m², acudió al servicio de urgencias con un historial de 24 horas de fiebre (38,5 °C), escalofríos, angioedema, diaforesis profusa, edema facial y erupción macular generalizada. El examen oral reveló membranas mucosas pálidas, mal hidratadas y con petequias. La evaluación oftalmológica confirmó una



percepción persistente de la luz solo en el ojo derecho. Las pruebas de laboratorio revelaron trombocitopenia leve ($96 \times 10^3/\mu\text{L}$), eosinofilia ($0,44 \times 10^3/\mu\text{L}$), linfopenia ($0,5 \times 10^3/\mu\text{L}$), proteína C reactiva elevada (5,4 mg/dL) e hiperglucemia (114 mg/dL) (Tabla 5). Fue ingresada en el servicio de enfermedades infecciosas por sospecha de infección y se le administraron antibióticos de amplio espectro: cefepima intravenosa 1 g cada 8 horas y vancomicina 1 g cada 12 horas, además de paracetamol 1 g cada 8 horas. Se realizaron cultivos de sangre y orina. Al segundo día de hospitalización, desarrolló una trombocitopenia grave ($23 \times 10^3/\mu\text{L}$) que requirió una transfusión de plaquetas. No se observó hemorragia activa, aunque aumentaron las petequias orales. Los resultados de laboratorio mostraron anemia microcítica normocrómica (hemoglobina 12,3 g/dL, eritrocitos $3,89 \times 10^6/\mu\text{L}$). Se inició un tratamiento intravenoso con 500 mg diarios de metilprednisolona durante cinco días. Al tercer día, la paciente ya no presentaba fiebre y la erupción cutánea estaba remitiendo. Se detectó hipopotasemia y se administró un suplemento. El recuento plaquetario mostró una mejora progresiva. Se suspendieron los antibióticos al quinto día, tras la mejoría clínica. Al alta, la evaluación oftalmológica mostró percepción de la luz a 10 metros en el ojo derecho con atrofia papilar; el ojo izquierdo permaneció normal (visión 20/20, fundoscopia normal). Dada la intolerancia confirmada al rituximab con actividad persistente de la enfermedad, se cambió el tratamiento a satralizumab, obtenido a través de una fundación, administrado mensualmente durante 22 dosis sin recaídas. En marzo de 2024, el tratamiento se cambió a tocilizumab mensual, con una remisión sostenida que se mantiene hasta la actualidad.



3° Reacción Rituximab						
Hemograma	Linea Base	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 6 / Egreso
Leucocitos $10^3/uL$ (4.5 - 11)	8.22	5.55	2.49	11.29	7.76	5.67
Eritrocitos $10^6/uL$ (4.1 - 5.8)	3.53	4.47	3.89	3.23	3.16	3.36
Hemoglobina g/dL (14 - 18)	11.2	14	12.3	10.1	9.8	10.3
Hematocrito % (36 - 48)	33.5	40.8	35.9	29.2	28.7	30.4
Plaquetas $10^3/uL$ (150 - 400)	184	96	23	45	76	107
Eosinofilos $10^3/uL$ (0.1 - 0.2)	0.6	0.44	0.1	0	0	0
Limfocitos $10^3/uL$ (1 - 4.2)	1.1	0.5	0.4	0.9	1	1.1
Marcadores inflamatorios						
Proteína C-reactiva mg/dl (0 - 5)		5.4				

Tabla 5. Laboratorios antes, durante y egreso. Tercera reacción



9. Discusión del caso clínico

El rituximab es uno de los tratamientos más utilizados para prevenir brotes en NMOSD, con una reducción de la tasa anualizada de recaídas del 80-90% y más de 15 años de experiencia clínica [3,4,6]. Fue aprobado para esta indicación en Japón en 2022 tras el estudio RIN-1 [4,6]. Ampliamente utilizado como tratamiento de mantenimiento en NMOSD, especialmente en países donde las terapias aprobadas (eculizumab, inebilizumab, satralizumab) no están disponibles o son de alto costo y se estima que miles de pacientes con NMOSD en todo el mundo reciben rituximab de forma regular [3-4]. A pesar de su perfil de seguridad generalmente favorable, el rituximab puede asociarse a efectos adversos. Entre ellos, la trombocitopenia inducida por rituximab (RIAT), reportada casi exclusivamente en pacientes con neoplasias hematológicas, especialmente linfomas de células B con esplenomegalia [10], la incidencia reportada varía entre 3% y 35%, pero en el contexto de enfermedades autoinmunes, particularmente en NMOSD son desconocidas. No hay estudios epidemiológicos que hayan evaluado la incidencia de RIAT en esta población. Este trabajo pretende documentar el primer caso de RIAT en NMOSD, para fundamentar la afirmación de que este es el primer caso, se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed y Google Scholar durante el mes de enero, año 2025. Se utilizaron los términos palabras clave: (rituximab AND thrombocytopenia), (rituximab-induced thrombocytopenia), (RIAT), (NMOSD), ('case report'). Los criterios de inclusión fueron: artículos en inglés o español, reportes de caso, series de casos y revisiones; sin restricción de fecha. Se identificó la revisión de Huang et al. (2021), quienes recopilaron 32 casos de RIAT (31 de la literatura más uno propio), todos ellos en pacientes con neoplasias hematológicas. No se encontró ningún reporte previo de RIAT en pacientes con NMOSD. Esta búsqueda respalda la novedad del presente caso.

Presentamos un caso con múltiples retos diagnósticos y terapéuticos, ya que, por un lado, se trata de una paciente con neuromielitis óptica muy activa que ha presentado intolerancia grave rituximab. Por otro lado, presentó trombocitopenia grave durante la administración de este anticuerpo monoclonal, lo que plantea un dilema diagnóstico al determinar si existe asociación causal con este tratamiento, considerando que el rituximab es terapia tanto para la NMOSD como para la trombocitopenia en el contexto de trombocitopenia inmune (ITP) [12]. Los efectos adversos más frecuentes son los relacionados con la infusión y se producen en la primera dosis y se manifiestan en neoplasias hematológicas, LNH y enfermedades autoinmunes [5,6]. En NMOSD, la premedicación con corticosteroides, paracetamol y difenhidramina se ha establecido como estándar para mitigar el riesgo de reacciones [7]. La hipogammaglobulinemia y las infecciones urinarias, gastrointestinales y de vías respiratorias superiores son infrecuentes, con causas multifactoriales como la reducción de niveles de IgG y los intervalos de dosificación del rituximab [8,9]. El mecanismo de RIAT permanece en estudio, pero entre las hipótesis se incluyen:



degradación plaquetaria mediada por rituximab a través de vías inmunes, hiperfibrinólisis, y lisis celular inmune mediada por complejos formados tras la administración del fármaco [10]. Estos mecanismos se aplican mejor en enfermedades oncológicas, consideradas factor de riesgo para trombocitopenia. En nuestro paciente, estos mecanismos son más cuestionables, dado que no presenta diagnóstico de neoplasia ni otros factores asociados a trombocitopenia. Tampoco hemos encontrado reportes previos de RIAT en este modelo de enfermedad. En este contexto clínico —un paciente con NMOSD-AQP4+ en tratamiento con rituximab que desarrolla trombocitopenia— se presentan dos escenarios que deben ser evaluados: asociación casual versus causal. Al revisar la literatura, encontramos dos reportes de casos representativos que exploran mecanismos para explicar dicha coexistencia [11,12]. Un escenario sería historia previa de trombocitopenia inmune y desarrollo posterior de NMOSD, como se muestra en un caso [11]. Aunque se conoce la asociación entre NMOSD y enfermedades autoinmunes hasta en un 25%, la presencia concurrente de ITP es extremadamente rara. Se han propuesto teorías que apelan a mecanismos comunes, como la presencia de anticuerpos IgG en ambas patologías (antiplaquetarios en ITP y anti AQP4 en NMOSD) y desequilibrio en la producción de citocinas entre linfocitos Th0/Th1 [11,13]. Consideramos esta hipótesis arriesgada debido a la extrema infrecuencia de esta asociación en la práctica clínica, lo que limita la evidencia empírica. En nuestro paciente en particular, tampoco sería el escenario, dados los antecedentes personales y familiares negativos para trombocitopenia. La otra alternativa se ejemplifica en otro caso [12] donde se desarrolla trombocitopenia en un paciente con NMOSD (AQP4-seronegativo) que posteriormente desarrolló ITP. Sin embargo, este paciente presentaba dos factores de riesgo importantes: infección por *Helicobacter pylori* —asociada a ITP por mimetismo molecular entre la proteína CagA y anticuerpos antiplaquetarios [12,13]— y diagnóstico de adenocarcinoma rectosigmoideo, siendo la neoplasia un factor de riesgo importante para RIAT. En nuestro caso, descartamos ITP asociada a infección, ya que desde el punto de vista clínico y epidemiológico no hay datos que apoyen infección por *H. pylori* u otras (hepatitis B/C, VIH, tuberculosis), las cuales fueron descartadas en el perfil pre-rituximab. Consideramos el escenario más plausible en nuestro paciente como una relación causal entre RIAT y NMOSD-AQP4+. Para establecer formalmente esta relación causal, se aplicó el algoritmo de Naranjo [18], obteniendo una puntuación de 11 puntos, lo que clasifica la asociación como definitiva. Asimismo, se evaluaron los criterios de Bradford Hill [19]: (1) temporalidad: la trombocitopenia ocurrió después de cada infusión; (2) fuerza de asociación: recurrencia en 3 de 3 exposiciones; (3) especificidad: se excluyeron otras causas; (4) reversibilidad: mejoría al suspender el fármaco; (5) dosis-respuesta: la reacción más grave ocurrió con la dosis mas alta (1g); (6) plausibilidad biológica: el síndrome de liberación de citoquinas es un mecanismo bien documentado. Estos hallazgos confirman la relación causal entre rituximab y la trombocitopenia recurrente. Entre los posibles mecanismos, la formación de complejos inmunes durante la infusión de



rituximab que conducen a destrucción plaquetaria resulta aplicable, aunque este mecanismo sigue siendo objeto de estudio que podría abrir nuevas líneas de investigación. Este vacío de conocimiento impide establecer la frecuencia real de este efecto adverso en la población con NMOSD, así como identificar factores de riesgo. La distinción entre RIAT e ITP tiene implicaciones terapéuticas opuestas, si la trombocitopenia es RIAT, el rituximab debe suspenderse indefinidamente, si es ITP, el rituximab debería ser beneficioso e incluso estar indicado, un error diagnóstico podría exponer al paciente a un riesgo innecesario de hemorragia si se continúa el fármaco en RIAT y privar al paciente de un tratamiento efectivo si se suspende rituximab en un caso de ITP.

10. Conclusiones del caso clínico

Presentamos un caso ilustrativo de trombocitopenia en un paciente con NMOSD AQP4+. La evidencia recopilada (temporalidad, recurrencia, reversibilidad y exclusión de otras causas) apoya una relación causal definitiva, con una puntuación de 11 en el algoritmo de Naranjo. Este hallazgo sugiere que la RIAT debe considerarse en el diagnóstico diferencial de trombocitopenia en pacientes con NMOSD tratados con rituximab, incluso en ausencia de factores de riesgo oncológicos. Sin embargo, debido a que se trata de un solo caso, no es posible formular recomendaciones clínicas generalizables. Este caso genera la hipótesis de que la monitorización plaquetaria periódica podría ser beneficiosa, pero se requieren estudios analíticos (series de casos, registros, estudios de farmacovigilancia) para establecer su utilidad y definir factores de riesgo. Las decisiones terapéuticas deben individualizarse y sopesar el beneficio de rituximab frente al riesgo de RIAT

11. Limitaciones del estudio

Este trabajo tiene las limitaciones propias de un reporte de caso (n=1), por lo que los hallazgos no son generalizables. No se realizaron determinaciones de citoquinas durante las interacciones ni estudios de anticuerpos anti-rituximab, lo que habría permitido confirmar mecanismo fisiopatológico. La exclusión de ITP fue clínica y de laboratorio básico, sin mielograma ni determinación de anticuerpos antiplaquetarios, lo que constituye una limitación. Asimismo, no se descartó activamente la infección por *Helicobacter pylori* ni otras infecciones virales (CMV, EBV).



12. Aspectos éticos

La paciente fue informada de manera clara y comprensible sobre la naturaleza del reporte de caso, los datos que se incluirían (incluyendo hallazgos clínicos, resultados de laboratorio), así como sobre la absoluta confidencialidad de su identidad. Se le explicó que la información sería utilizada con fines académicos y de investigación, y que podría ser publicada en una revista médica, sin que su nombre ni datos de identificación personal aparecieran en ningún momento. Tras recibir esta información y resolver todas sus dudas, la paciente otorgó su consentimiento informado por escrito de manera libre y voluntaria para la publicación de este caso clínico y de las imágenes asociadas.



13. Referencias del caso clínico

- 1.- Pierpont, T.M.; Limper, C.B.; Richards, K.L. Past, Present, and Future of Rituximab—The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Front. Oncol.* 2018, 8, 163. doi:10.3389/fonc.2018.00163.
- 2.- Jarius, S.; Paul, F.; Weinshenker, B.G.; Levy, M.; Kim, H.J.; Wildemann, B. Neuromyelitis optica. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2020, 6, 85. doi:10.1038/s41572-020-0214-9.
- 3.- Chan, K.H.; Lee, C.Y. Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 8638. doi:10.3390/ijms22168638.
- 4.- Kümpfel, T.; Giglhuber, K.; Aktas, O.; et al.; The Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J. Neurol.* 2024, 271, 141–176. doi:10.1007/s00415-023-11910-z.
- 5.- U.S. Food and Drug Administration (FDA). Rituximab Prescribing Information; Genentech, Inc.: South San Francisco, CA, 2012. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103705s5367s5388lbl.pdf (accessed on 18 May 2024).
- 6.- Tahara, M.; Oeda, T.; Okada, K.; et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020, 19, 298–306. doi:10.1016/S1474-4422(20)30066-1.
- 7.- Levy, M.; Mealy, M.A. B-Cell Targeted Treatments for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Focus on CD19 and CD20. *Immunotargets Ther.* 2021, 10, 325–331. doi:10.2147/ITT.S255722
- 8.- Poupart, J.; Giovannelli, J.; Deschamps, R.; et al.; on behalf of the NOMADMUS study group. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD. *Neurology* 2020, 94, e1645–e1656. doi:10.1212/WNL.00000000000009245.
- 9.- Avouac, A.; Maarouf, A.; Stellmann, J.P.; et al. Rituximab-Induced Hypogammaglobulinemia and Infections in AQP4 and MOG Antibody-Associated Diseases. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2021, 8, e977. doi:10.1212/NXI.0000000000000977.
- 10.- Huang, A.J.; Ni, X.; Fu, W.J.; et al. [Rituximab-induced acute thrombocytopenia in a patient with splenic marginal zone lymphoma: a case report and literature review]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2021, 42, 338–342. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.012.





- 11.- Wang, Y.; Gong, Q.; Zhu, M.; et al. Aquaporin-4 positive neuromyelitis optica spectrum disorders secondary to thrombopenic purpura: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017, 96, e19. doi:10.1097/MD.00000000000005792.
- 12.- Rebanal-Ricafrente, M.R.E.; Tiongson, M.L.G.P. Neuromyelitis Optica and Immune Thrombocytopenic Purpura Treated With Rituximab in a Patient With Combined Neurologic and Hematologic Disorder: A Case Report. *Cureus* 2024, 16, e57818. doi:10.7759/cureus.57818.
- 13.- Audia, S.; Mahévas, M.; Samson, M.; et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun. Rev.* 2017, 16, 620–632. doi:10.1016/j.autrev.2017.04.012.
- 14.- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology [Internet]*. 2015 Jun 19;85(2):177–89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4515040/>
- 15.- Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med (Lond)*. 2019 Mar;19(2):169-176. doi: 10.7861/clinmedicine.19-2-169. PMID: 30872305; PMCID: PMC6454358.
- 16.- Redenbaugh V, Flanagan EP. Monoclonal Antibody Therapies Beyond Complement for NMOSD and MOGAD. *Neurotherapeutics*. 2022 Apr;19(3):808-822. doi: 10.1007/s13311-022-01206-x. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35267170; PMCID: PMC9294102.
- 17.- Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol*. 2022 Jan;269(1):159-183. doi: 10.1007/s00415-020-10362-z. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33416999; PMCID: PMC7790722.
- 18.- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154. PMID: 7249508.
- 19.- Perrio M, Voss S, Shakir SA. Application of the Bradford Hill criteria to assess the causality of cisapride-induced arrhythmia: a model for assessing causal association in pharmacovigilance. *Drug Saf*. 2007;30(4):333-46. doi: 10.2165/00002018-200730040-00006. PMID: 17408310.



14. Anexos

14.1. DICTAMEN

	UAGro UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE GUERRERO	Facultad de Medicina Coordinación de Posgrado e Investigación	
---	--	---	---

DEPARTAMENTO	Titulación por Tesis
No. OFICIO	DTT-016
Asunto	Asignación

Acapulco, Gro. 11 de Febrero de 2026

DR. EDUARDO LIQUIDANO PÉREZ
DOCENTE FACULTAD DE MEDICINA
PRESENTE

CON AT'N
C. ARATH AMAURI EVANGELISTA OSORIO


Por este medio, y en seguimiento a su solicitud, me permito informarle que ha quedado registrado el trámite de titulación en la modalidad de tesis del **C. Arath Amauri Evangelista Osorio**; con los siguientes datos:

TÍTULO DEL TRABAJO	"TROMBOCITOPENIA AGUDA EN PACIENTE CON NEUROMIELITIS ÓPTICA ASOCIADA AL RITUXIMAB: INFORME DE UN CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRAFICA"
PERIODO	Enero 2026-diciembre 2026
REGISTRO EEIM-	041
COMITÉ DE TESIS	Director de Tesis: Dr. Eduardo Liquidano Pérez
	Asesor: Dr. Gibert maza Ramos
	Asesor: Dr. Leonardo Pablo Vargas Méndez
	Asesor: Dra. Vianey Guadalupe Saldaña Herrera


Por lo anterior, y en apego al Art. 78, Fracción III del Reglamento Escolar, el **C. Arath Amauri Evangelista Osorio** podrá iniciar con el proceso de titulación solicitado a esta Coordinación.

Sin otro particular, me reitero a su disposición para cualquier información adicional y le envío un cordial saludo.

Atentamente


Antonio Camarillo Balcazar
Director

FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCION



Av. Solidaridad 57n.
Hornos Insurgentes, C.P. 39610
Tel. 744 445 5921, Ext. 127, 128
Email: posgradomedicina@uagro.mx
Acapulco de Juárez, Guerrero, México.

EL FUTURO ES ahora
RECTORADO 2023-2027

Valores UAGro

AMEREIAF
PRESIDENCIA 2023-2024



14.2. DICTAMEN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



UAGro
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
GUERRERO

Facultad de Medicina
Coordinación de Posgrado e Investigación



No. OFICIO:	CI-2026-16
ASUNTO:	Dictamen Comité de Investigación

Acapulco, Gro 17 de febrero del 2026

DR. EDUARDO LIQUIDANO PÉREZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
P R E S E N T E

Estimada Dra.

Nos complace informarle que el protocolo de investigación denominado **“Trombocitopenia aguda en un paciente con neuromielitis óptica asociada al Rituximab: Informe de un caso y revisión bibliográfica”** ha sido aprobado por el Comité de Investigación el 17 de febrero del 2026, y registrado con base a los lineamientos del Comité de Investigación de la Facultad de Medicina con número: EEIM 041.

El proyecto de investigación se llevará a cabo en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guerrero. Ubicado en Av. Solidaridad S/N, Colonia Hornos Insurgentes, C.P. 39610, en Acapulco de Juárez, Gro. Con una duración de 12 meses de acuerdo con el cronograma propuesto por usted, estableciendo la fecha de vigencia hasta febrero 2027.

Esperamos que pueda llevar a un buen término su estudio y, cuando esto ocurra, solicitamos envíe un informe de los productos generados, así como de informe final que describa los resultados obtenidos. Se anexan las rúbricas de evaluación para su pronta referencia.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente



Facultad de Medicina
Comite de Investigación

Dr. Antonio Camarillo Balcazar
Director
Presidente del Comité

Dra. Xóchitl Citlalli Bernabé Abarca
Secretaría Técnica del Comité de
Investigación

*Recibi ELP
17/2/26*

Av. Solidaridad S/N,
Hornos Insurgentes, C.P. 39610
Tel. 744 445 5921, Ext 127, 128
Email: posgradomedicina@uagro.mx

**EL FUTURO
ES ahora**
RECTORADO 2023-2027

**Valores
UAGro**

AMERIEIAF
Asociación Mexicana de
Investigación en Enfermería



14.3. PRIMER SEMINARIO DE AVANCES



UAGro
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
GUERRERO

Facultad de Medicina
Coordinación de Posgrado e Investigación



ACTA PRIMER SEMINARIO DE TESIS

En la ciudad de Acapulco de Juárez, Gro., siendo las nueve horas del día veinticinco de febrero de dos mil veintiséis, los abajo firmantes, profesores y asesores, reunidos en el Aula de Posgrado en calidad de sinodales para escuchar la presentación del protocolo de investigación del

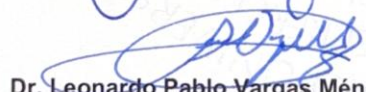
C. Pas. Médico Cirujano Arath Amauri Evangelista Osorio

con el tema "TROMBOCITOPENIA AGUDA EN UN PACIENTE CON NEUROMIELITIS ÓPTICA ASOCIADA AL RITUXIMAB: INFORME DE UN CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA", con número de registro EEIM-041, mismo que consideraron reúne los requisitos de originalidad, pertinencia y cumple con lo indicado en el método científico para su desarrollo e implementación.

Dan fe los que en esta sesión participaron:


Dr. Eduardo Liquidano Pérez
Director de Tesis


Dr. Gibert Maza Ramos
Codirector de Tesis


Dr. Leonardo Pablo Vargas Méndez
Sinodal


Dr. Josué Vázquez Arizmendi
Sinodal


Dra. Vianey Guadalupe Saldaña Herrera
Sinodal



14.4. SEGUNDO SEMINARIO DE AVANCES



UAGro
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
GUERRERO

Facultad de Medicina
Coordinación de Posgrado e Investigación



ACTA SEGUNDO SEMINARIO DE TESIS

En la ciudad de Acapulco de Juárez, Gro., siendo las once horas del día veintiséis de marzo de dos mil veintiséis, los abajo firmantes, profesores de esta Facultad, reunidos en el Aula de Posgrado en calidad de asesores para escuchar la presentación del Segundo Seminario de Tesis del

C. ARATH AMAURI EVANGELISTA OSORIO

Consistente en la presentación de resultados, discusión y conclusiones del trabajo de investigación: "TROMBOCITOPENIA AGUDA EN UN PACIENTE CON NEUROMIELITIS ÓPTICA ASOCIADA AL RITUXIMAB: INFORME DE UN CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA" con número de registro EEIM-041, mismo que consideraron **APROBADO** el avance de resultados quedando autorizada para continuar con la redacción de la tesis, con las recomendaciones ya indicadas.

Dan fe los que en esta sesión participaron:

Dr. Eduardo Liquidano Pérez
Director de Tesis

Dr. Gibert Maza Ramos.
Codirector de Tesis

Dr. Leonardo Pablo Vargas Méndez.
Asesor

Dr. Josué Vázquez Arizmendi.
Asesor

Dra. Vianey Guadalupe Saldaña Herrera
Asesora