



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DEL SUTIMLIMAB Y RITUXIMAB EN EL
TRATAMIENTO DE LA ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE:
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO**

AUTOR: JEFFERSON ALEJANDRO CALDERÓN SISALIMA

DIRECTOR: MD. CHRISTIAN EDUARDO BUENAÑO RODRIGUEZ

AZOGUES – ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

EFICACIA DEL SUTIMLIMAB Y RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA
ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE: REVISIÓN SISTEMÁTICA

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO**

AUTOR: JEFFERSON ALEJANDRO CALDERÓN SISALIMA

DIRECTOR: MD. CHRISTIAN EDUARDO BUENAÑO RODRIGUEZ

AZOGUES - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Yo Jefferson Alejandro Calderón Sisalima portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1150934949**. Declaro ser el autor de la obra: **“Eficacia del sutimlimab y rituximab en el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune: revisión sistemática”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **21 de julio de 2025**

F:

Jefferson Alejandro Calderón Sisalima

C.I. 1150934949

Azogues, 23/06/2025

CARTA DE ACEPTACIÓN

Yo, Dr. Christian Eduardo Buenaño Rodríguez docente de la Universidad Católica de Cuenca, luego de una reunión el estudiante, Jefferson Alejandro Calderón Sisalima, sobre el tema, acepto la tutoría de los estudiantes con el tema. "Eficacia del sutimlimab y rituximab en el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune: revisión sistemática". Revisión Sistemática.

Atentamente,



Firmado electrónicamente por:
CHRISTIAN EDUARDO
BUENANO RODRIGUEZ

Validar electrónicamente con Firmadot

Dr. Christian Eduardo Buenaño Rodríguez

C.I: 0103739652

Email: christian.buenano@ucacue.edu.ec

Número de contacto: 0995767601

Eficacia del sutimlimab y rituximab en el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune: revisión sistemática

Jefferson Alejandro Calderón Sisalima, Christian Eduardo Buenaño Rodriguez

Universidad Católica de Cuenca, jefferson.calderon@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una patología hematológica originada por la activación de autoanticuerpos que conducen a la lisis de los hematíes, esta se clasifica de por el anticuerpo involucrado (IgG, IgM), su temperatura de activación (Frio, Caliente) y su origen (primaria, secundaria). La AHAI por autoanticuerpos calientes representa el 80% de los casos globales. En la actualidad los anticuerpos monoclonales como sutimlimab y rituximab ofrecen una alternativa prometedora para el tratamiento de la enfermedad. Objetivo general: Determinar la eficacia del sutimlimab y rituximab en el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune. Objetivos específicos: Establecer una base bibliográfica actualizada sobre la anemia hemolítica autoinmune y la eficacia del sutimlimab y rituximab en su tratamiento, para actualizar los conocimientos sobre manejo de la AHAI. Metodología: Empleando el método prisma se realizó una revisión sistemática centrará en la obtención, organización y descripción de información actualizada sobre la eficacia del rituximab y el sutimlimab en el tratamiento de la AHAI. Sesgo: Se empleo la herramienta RoB2. Nivel de evidencia: Evaluado en Oxford y la herramienta de NHLBI. Resultados: sutimlimab, rituximab (solo y combinado) lograron aumentos de hemoglobina entre 2.6 y 4 g/dL, reducciones de LDH de hasta 60%, y disminución significativa en la necesidad transfusional (hasta 100%). Las tasas de respuesta variaron entre 54% y 93%, con mejoras clínicas sostenidas y tiempos de respuesta desde 3 a 6 semanas. Ensayos controlados como CADENZA, CARDINAL, RAIHA y Waldenström aportaron evidencia más sólida, mientras que los estudios abiertos confirmaron eficacia, aunque con limitaciones metodológicas.

Palabras clave: anemia hemolítica autoinmune, inmunoglobulinas, anticuerpo monoclonal sutimlimab, rituximab

Efficacy of Sutimlimab and Rituximab in the Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia: A Systematic Review

ABSTRACT

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a hematologic disorder caused by the activation of autoantibodies that lead to the lysis of red blood cells. It is classified according to the antibody involved (IgG, IgM), its activation temperature (cold, warm), and its origin (primary, secondary). AIHA caused by warm autoantibodies accounts for approximately 80% of cases worldwide. Currently, monoclonal antibodies such as sutimlimab and rituximab offer a promising alternative for the treatment of the disease.

General Objective: To determine the efficacy of sutimlimab and rituximab in the treatment of autoimmune hemolytic anemia. **Specific Objectives:** To establish an updated bibliographic basis on autoimmune hemolytic anemia and the efficacy of sutimlimab and rituximab in its treatment, in order to update knowledge on the management of AIHA. **Methods:** A systematic review was conducted following the PRISMA methodology, focused on obtaining, organizing, and describing updated information on the efficacy of rituximab and sutimlimab in the treatment of AIHA. **Bias:** The RoB 2 tool was used. **Level of Evidence:** Evaluated using the Oxford and NHLBI tools. **Results:** Sutimlimab and rituximab (as monotherapy or in combination) achieved hemoglobin increases of 2.6 to 4 g/dL, reductions in lactate dehydrogenase (LDH) of up to 60%, and a significant decrease in transfusion requirements (up to 100%). Response rates ranged from 54% to 93%, with sustained clinical improvements and response times ranging from 3 to 6 weeks. Controlled trials, such as CADENZA, CARDINAL, RAIHA, and Waldenström provided stronger evidence, while open-label studies confirmed efficacy results, although with methodological limitations.

Keywords: autoimmune hemolytic anemia, immunoglobulins, monoclonal antibody sutimlimab, rituximab

ÍNDICE

RESUMEN.....	V
ABSTRACT	VI
ÍNDICE	VII
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	3
SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y EXTRACCIÓN DE DATOS.....	3
EVALUACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA Y RIESGO DE SESGO.	4
DISCUSIÓN.....	15
ANEXOS:.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19

INTRODUCCIÓN

La anemia es una condición patológica caracterizada por un descenso en el nivel de hemoglobina por debajo de 12g/dl en mujeres y 13g/dl en hombres (en pacientes a nivel del mar), esta cifra puede variar de acuerdo a estados fisiológicos o situación geográfica del paciente. De acuerdo con la OMS, la anemia puede ser clasificada por su severidad [tabla 1]; por su cronicidad: aguda: aparición menor a un mes, crónica más de un mes de evolución asociada comúnmente a patologías crónicas; o por su etiología siendo primarias o esenciales, por deficiencia (hierro, ácido fólico o vitamina B12), secundarias a procesos crónicos, aplásica (arregenerativa), por pérdidas y autoinmune (1,2).

Tabla 1. Clasificación de la anemia según el grado de severidad.

Clasificación de la Anemia	interpretación	Nivel de HB	
-	Sin anemia	Hombre >12,9 g/dl	Mujer > 11,9 g/dl
Grado I	Leve	10-13 g/dl	10-12 g/dl
Grado II	Moderada	8 - 9,9 g/dl	
Grado III	Severa	6 – 7,9 g/dl	
Grado IV	Riesgo vital	< 6 g/dl	

Fuente: Sociedad argentina de hematología.

Fisiopatológicamente la AHAI se encuentra mediada por la producción de autoanticuerpos que se adhieren a antígenos de la membrana eritrocitaria llevando a la lisis celular mediante dos vías, la extravascular e intravascular. La hemólisis extravascular se inicia cuando el cuerpo alcanza una temperatura mayor o igual a 37^a C, los autoanticuerpos IgG se adhieren al antígeno eritrocitario RhD mismo que se encuentra compuesto por glicoproteínas de la membrana, tras este marcaje celular, los eritrocitos son reconocidos y fagocitados por macrófagos en el sistema retículo endotelial en hígado y bazo, el proceso es mediado por receptores Fc (Effector celler) en los macrófagos que reconocen la porción Fc de los anticuerpos adheridos (2-4).

La hemólisis intravascular por su lado está dada por la activación de los autoanticuerpos IgM cuando temperaturas iguales o menores a 20°C, esta al ser una inmunoglobulina de gran tamaño, en forma de pentámero, permite una unión multivalente a los antígenos en la superficie eritrocitaria “I” e “i” activando el sistema de complemento, especialmente la vía clásica, lo que provoca hemólisis intravascular (2,3).

El cuadro clínico es de instauración aguda, el paciente presenta malestar general, debilidad, mareo e incluso disnea, al examen físico puede encontrarse facie icterica y esplenomegalia, esto en dependencia de la severidad del evento hemolítico, los estudios complementarios determinan una anemia normocíticas (macrocítica cuando hay una elevación importante del índice reticulocitario), será normocrómica con una elevación de los retículos, los leucocitos pueden encontrarse normales o elevados, la bilirrubina y el LDH aumentados mientras que existe una disminución de la haptoglobina, el valor de las plaquetas suele ser normal, pero si se encuentran disminuidas podemos asociar el cuadro a un síndrome de Evans. Se puede solicitar un frotis, en el que se puede encontrar macrocitos, policromatófila o incluso se han reportado hallazgos de esferocitos y eritroblastos (5-7).

La primera línea de tratamiento se basa en el uso de corticoides los cuales ejercen un efecto inmunosupresor principalmente mediante la modulación de la expresión génica. Se unen a receptores intracelulares de glucocorticoides (GR) en los linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, y células dendríticas, inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias (como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-2, etc.), que son esenciales en la activación de la respuesta inmune. En casos complicados se utiliza inmunosupresores que evitan la proliferación linfocitaria y reduciendo en gran medida la actividad inmunológica como lo son los anticuerpos monoclonales. (4,5).

Los anticuerpos monoclonales (AcMo) son inmunoglobulinas sintetizadas por un clon específico de linfocitos B, con la capacidad de reconocer un solo epítipo antigénico. Esta característica ha permitido su aplicación terapéutica en diversas enfermedades, incluyendo trastornos autoinmunes, procesos oncológicos e infecciones. Su producción se fundamenta en la técnica del hibridoma, desarrollada por Köhler y Milstein en 1975, la cual posibilita obtener AcMo con alta especificidad y uniformidad estructural (6-8).

Sutimlimab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 dirigido contra la subunidad C1s del complemento clásico. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición específica de la activación del complemento por la vía clásica, bloqueando la actividad de C1s sin interferir con las vías alterna o de la lectina. Esta inhibición previene la opsonización de eritrocitos por C3b y la formación del complejo de ataque a membrana, reduciendo la hemólisis mediada inmunológicamente en enfermedades como la anemia hemolítica autoinmune por crioglobulinas (CAD) (9-10). A diferencia de los inmunosupresores tradicionales, Sutimlimab actúa de forma más dirigida y con menor afectación de la inmunidad adaptativa, lo que mejora su perfil de seguridad en tratamientos prolongados (11).

rituximab, por otro lado, es un anticuerpo monoclonal quimérico tipo IgG1 que se une específicamente al antígeno CD20, presente en la superficie de linfocitos B precursores y maduros. Su acción terapéutica se ejerce mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y apoptosis directa, lo que conlleva a una depleción sostenida de células B. Este mecanismo es especialmente útil en enfermedades autoinmunes mediadas por autoanticuerpos, como ciertos subtipos de anemia hemolítica autoinmune, en donde reduce la producción de inmunoglobulinas patológicas. Aunque inicialmente fue aprobado para linfomas no Hodgkin, rituximab ha mostrado eficacia en múltiples enfermedades inmunológicas, incluyendo lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica inmune y AHAI. Su uso en esta última se ha asociado a tasas elevadas de remisión y reducción en el uso de esteroides, aunque con riesgos como infecciones oportunistas y reactivación de hepatitis B, lo que exige una evaluación clínica cuidadosa antes de su indicación (12).

A nivel mundial se estima que la incidencia de la enfermedad se encuentra entre 0,8-1,25 personas por cada 100 000 habitantes. La AHAI puede clasificarse de acuerdo al estímulo térmico que desencadena la lisis hemática definiéndose como de anticuerpos fríos y de anticuerpos calientes (13).

En consecuencia, en la presente revisión se detalla la pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia del rituximab y Sutimlimab en el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune?

METODOLOGÍA

El presente trabajo tiene como objetivo determinar la eficacia del rituximab y Sutimlimab en el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune, mediante una revisión sistemática empleando el método prisma, con el fin de contrastar los resultados obtenidos por diversos estudios de intervención, de este modo actualizar los conocimientos para el manejo la enfermedad.

Para el desarrollo de la investigación fueron considerados artículos en idioma inglés y español; que hayan sido publicados en el periodo 2010-2025; de tipo ensayos clínicos; publicadas para el área de, medicina, biología molecular, genética y biomedicina. Fueron excluidas todas las publicaciones que no cumplan con dichas características.

Una vez establecidos los parámetros de búsqueda se inició la compilación de fuentes bibliográficas a través de motores de búsqueda académicos, Google Académico, Redalyc, Taylor and Francis, Scopus y Pubmed, y con la ayuda de un gestor bibliográfico en nuestro caso Mendeley.

Para la búsqueda inicial se emplearon palabras clave como: Anemia hemolítica autoinmune, inmunoglobulinas, anticuerpo monoclonal sutimlimab, rituximab., se emplearon también operadores de búsqueda y filtros de búsqueda para limitar el periodo de publicación, idioma, el área y tipo de estudio. A continuación, en la [Tabla 2] se resume el resultado de la búsqueda y los filtros aplicados durante el primer filtro de información.

SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y EXTRACCIÓN DE DATOS.

Una vez obtenida nuestra primera base bibliográfica entramos a la fase dos de selección en la cual realizamos un screening inicial de los estudios basándonos únicamente en el título y el resumen para determinar si el artículo trata del tema en el cual nos queremos enfocar, si su metodología se adapta a nuestros criterios de inclusión y si aporta con datos relevantes para nuestra investigación (datos clínicos, epidemiológicos, exámenes de laboratorio, que tengan una valoración estadística).

En la tercera fase de selección se aplica el screening de texto completo en el cual además de la lectura crítica se emplean herramientas para determinar riesgo de sesgo y nivel de evidencia en dependencia del tipo de artículo que estemos analizando. Se eliminan de la selección los artículos con alto riesgo de sesgo, bajo nivel de evidencia o que durante la lectura no aportaran con nueva información. Luego de este cribaje nos quedamos con la selección final de artículos la cual se detalla en el algoritmo prisma presentado en la [Ilustración 1] sección de resultados.

Tabla 2 Esquema de búsqueda bibliográfica (primer filtro)

Motor académico de búsqueda	Resultados de búsqueda inicial	Filtros aplicados	Resultados tras aplicación de filtros
Pub Med	43 artículos	Texto completo; Cronología de publicación (2010-2025); tipo de estudio: ensayos clínicos, estudios observacionales y casos- controles; idioma inglés y español; área de, medicina, biología molecular, genética y biomedicina.	30 artículos
Redalyc	57 artículos		7 artículos
Taylor and Francis	108 artículos		30 artículos
Total	208 artículos		67 artículos

EVALUACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA Y RIESGO DE SESGO.

Para evaluar el nivel de evidencia de los estudios observacionales emplearemos la herramienta Oxford la cual gradúa los estudios de acuerdo a sus características y diseño además de la herramienta de NHLBI para evaluación de la calidad de información en estudios de intervención. En cambio, para determinar el riesgo de sesgo empleamos la herramienta Rob2 de COCHRANE.

Tabla 3. Nivel de evidencia en ensayos clínicos herramienta Oxford y evaluación del riesgo de sesgo Rob2.

Nº	Estudio (título)	D1 Aleatorización	D2 Desviaciones	D3 Datos faltantes	D4 Medición	D5 Reporte selectivo	RoB 2 Global	Oxford	Comentario nivel de evidencia
1	Sutimlimab - CADENZA (2022)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	1b	ECA fase 3, aleatorizado, doble ciego, resultados completos y reportados correctamente.
2	Sutimlimab - OLE Japón (2024)	NA	Alto	Algunas preocup.	Bajo	Bajo	Alto	2c	Extensión abierta sin grupo control, centrado en seguridad a largo plazo.
3	Ibrutinib + rituximab en CLL con citopenias (2023)	Alto	Alto	Bajo	Algunas preocup.	Bajo	Alto	2b	Estudio fase II abierto, no aleatorizado, sin cegamiento. Resultados positivos, pero con sesgos potenciales.
4	rituximab en wAIHA (RAIHA, 2015)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	1b	ECA multicéntrico, doble ciego.

									Evidencia robusta de eficacia.
5	rituximab dosis bajas en AIHA (2024)	NA	Alto	Algunas preocup.	Algunas preocup.	Bajo	Alto	2b	Fase II piloto sin control ni cegamiento. Buena respuesta, pero bajo poder estadístico.
6	Ibrutinib + rituximab en Waldenström (2018)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	1b	Fase III, aleatorizado. Aunque no enfocado en AIHA, diseño riguroso.
7	Rituximab dosis bajas en AIHA (2013)	NA	Alto	Algunas preocup.	Bajo	Bajo	Alto	2b	Estudio observacional sin control. Efectividad mantenida en el tiempo.
8	Parte B CADENZA (2022)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	1b	Continuación estructurada del CADENZA, bajo riesgo por diseño.
9	Rituximab dosis bajas - Biologic studies (2012)	NA	Alto	Algunas preocup.	Bajo	Bajo	Alto	2b	Estudio paralelo biológico a tratamiento no aleatorizado.
10	CARDINAL 1 año seguimiento (2022)	NA	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	2c	Seguimiento de estudio pivotal sin comparador. Resultados descriptivos.
11	First-in-human C1s (2019)	NA	Alto	Algunas preocup.	Bajo	Bajo	Alto	2c	Fase I exploratoria. Sin aleatorización, con fuerte potencial de sesgo.
12	Bendamustina + rituximab CAD (2017)	NA	Alto	Algunas preocup.	Bajo	Bajo	Alto	2b	Estudio prospectivo sin aleatorización, con respuesta clínica positiva.
13	Remisión post-sutimlimab (2023)	NA	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	2c	Serie de casos con buena respuesta, sin grupo comparador.
14	Rituximab + Bortezomib (2024)	NA	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	2b	Fase II abierta, sin cegado. Mejora hematológica

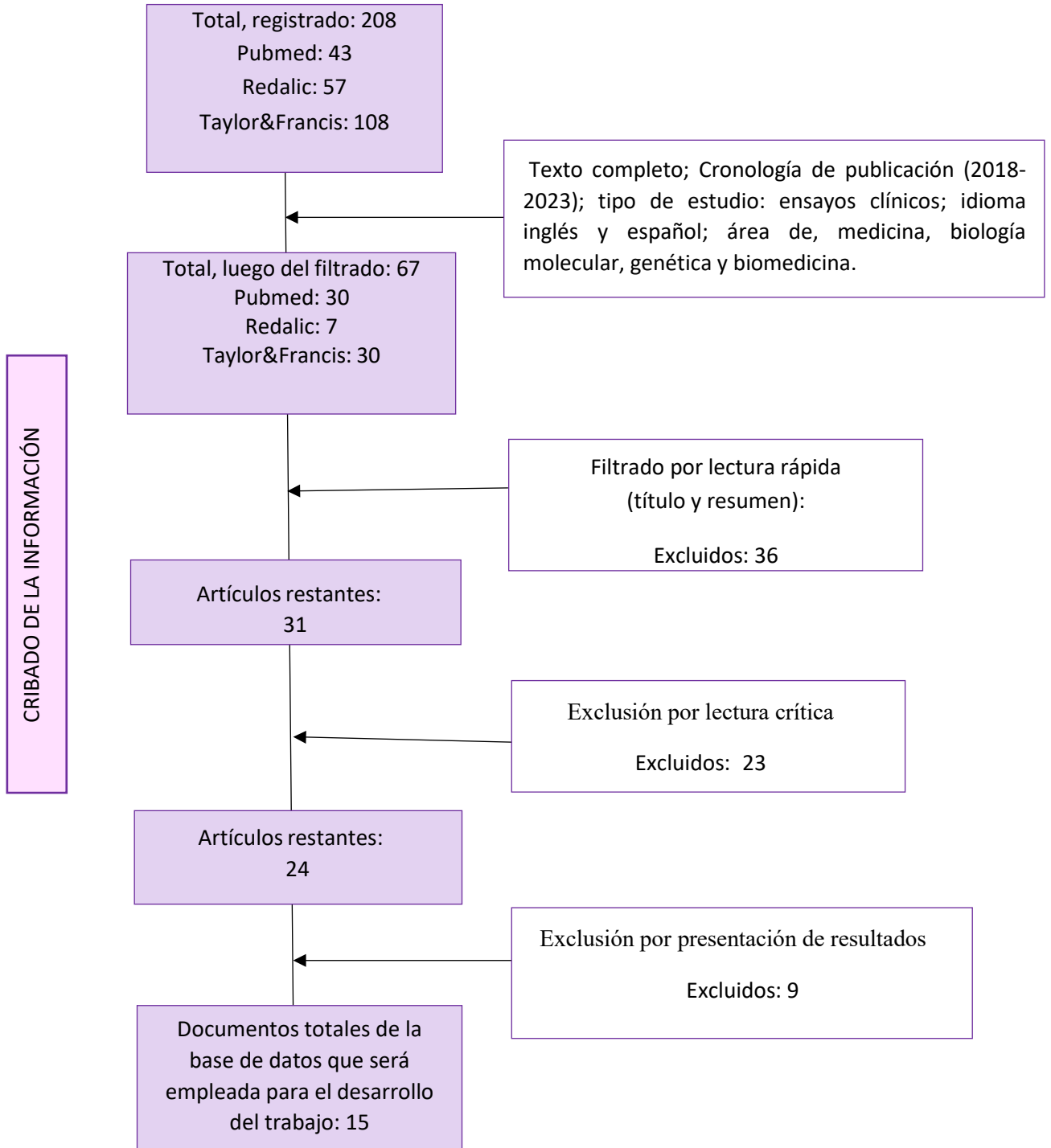
									evidente pero potencial de sesgo.
15	Rituximab + Alemtuzumab (2010)	NA	Alto	Algunas preocup.	Algunas preocup.	Bajo	Alto	2b	Fase II sin aleatorización. Respuesta favorable, pero diseño no robusto.

SIGLAS: D1: SESGO EN EL PROCESO DE ALEATORIZACIÓN, D2: SESGO DEBIDO A DESVIACIONES DE LAS INTERVENCIONES PREVISTAS, D3: SESGO POR DATOS FALTANTES EN LOS RESULTADOS, D4: SESGO EN LA MEDICIÓN DEL RESULTADO, D5: SESGO EN LA SELECCIÓN DEL RESULTADO REPORTADO.

Tabla 4. Evaluación de la calidad de ensayos clínicos NHLBI

Referencia	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	PUNTOS	CALIDAD
Sutimlimab - CADENZA (2022)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14	ALTA
Sutimlimab - OLE Japón (2024)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	7	MEDIA
Ibrutinib + Rituximab en CLL (2023)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	MEDIA
Rituximab en wAIHA - RAIHA (2015)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14	ALTA
Rituximab dosis bajas AIHA (2024)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9	MEDIA
Ibrutinib + Rituximab en Waldenström (2018)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14	ALTA
Rituximab dosis bajas en AIHA (2013)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	MEDIA
Parte B CADENZA (2022)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14	ALTA
Rituximab Biologic studies (2012)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	MEDIA
CARDINAL 1 año seguimiento (2022)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	MEDIA
First-in-human C1s (2019)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	MEDIA
Bendamustina + Rituximab CAD (2017)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	MEDIA
Remisión post- sutimlimab (2023)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	7	MEDIA
Rituximab + Bortezomib (2024)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9	MEDIA
Rituximab + Alemtuzumab (2010)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	7	MEDIA

Ilustración 1. Diagrama de flujo Prisma



RESULTADOS

La esta revisión sistemática los resultados cuantificables de cada estudio fueron analizados considerando su diseño metodológico, parámetros de éxito clínico y relevancia terapéutica en torno a la AHAI.

Tabla 5. Resumen de la presentación de resultados.

N	Título	Autores	Año	Muestra	Tipo de estudio	Metodología	Parámetro de éxito	Resultados
1	Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial(14)	Röth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M, et al.	2022	42 pacientes	Ensayo clínico multicéntrico, abierto y de un solo grupo	Administración de Sutimlimab en pacientes con CAD y antecedentes recientes de transfusión, se evaluaron los cambios en los niveles de hemoglobina, bilirrubina y fatiga, así como la actividad de la vía clásica del complemento y la seguridad del tratamiento	Aumento de Hb $\geq 1,5$ g/dL (promedio semanas 23, 25, 26) Hb ≥ 12 g/dL, Sin necesidad de transfusiones entre semanas 5–26 y sin uso de terapias externas	El tratamiento con sutimlimab resultó en un aumento estadísticamente significativo y clínicamente relevante en los niveles de hemoglobina (promedio ajustado +2.66 g/dL), en comparación con el placebo (+0.09 g/dL), con un valor p de 0.0004 que indica alta fiabilidad de los resultados.
2	Long-term safety profile of sutimlimab in adult Japanese patients with cold agglutinin disease (OLE) (15)	Miyakawa Y, Sato E, Ogawa Y, Nishimura JI, Nishimi M, Kawaguchi O, et al.	2024	15 personas	Extensión de un ensayo clínico multicéntrico, abierto y de un solo grupo	Siete pacientes japoneses adultos con enfermedad por crioglobulinas que completaron previamente los ensayos globales de fase 3 CARDINAL o CADENZA, tras la administración intravenosa de sutimlimab cada dos semanas, con dosis ajustadas según el peso corporal: 6,5 g para pacientes de 39 a <75 kg y 7,5 g para aquellos de ≥ 75 kg. se evalúa respuesta tras un periodo de 3,8 años.	Aumento de Hb ≥ 2 g/dL Reducción de marcadores de hemólisis (bilirrubina, LDH).	Aumento Aumento medio de Hb 3.1 g/dL a los seis meses. Mejora en marcadores de hemólisis, sin grupo control. Durante el ensayo clínico 6 pacientes (67%) han experimentado 18 eventos adversos asociados al tratamiento.
3	Ibrutinib in combinación with rituximab is highly effective in treatment of chronic lymphocytic leukemia patients with steroid	Nikitin E, Kislova M, Morozov D, Belyakova V, Suvorova A, Sveshnikova J, et al.	2023	21 pacientes	Ensayo clínico multicéntrico, de un solo brazo	Documentación del uso de ibrutinib en pacientes mayores 18 años de edad diagnóstico comprobado de anemia hemolítica autoinmune. Los pacientes elegibles presentaron una recaída de AHAI/APRC tras el tratamiento con esteroides, esplenectomía o rituximab, o refractariedad a los	Seguridad a largo plazo: incidencia de eventos adversos, mantenimiento de Hb y control de hemólisis.	Bien tolerado, sin eventos graves inesperados; Hb aumentó de 8,8 (6,3-11,3) g/dl a 11,3 (7,6-14,6) g/dl; Bilirrubina paso de 2,7 (1,4-4,6) mg/d a 1,1 (0,8-2,5) mg/dl; El LDH inicial 348,0 (254,0–800,0) U/L paso a

	refractory and relapsed autoimmune cytopenias (16)					glucocorticosteroides, definida como ausencia de respuesta a los esteroides, necesidad de >20 mg de prednisona o equivalente para controlar la hemoglobina, o recaída en los 6 meses posteriores al tratamiento con esteroides.		534,0 (168,0–1284,0) U/L. Marcadores de hemólisis estabilizados durante el seguimiento.
4	A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study) (17)	Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M, Ebbo M, Le Guenno G, et al.	2015	64 pacientes	Ensayo clínico fase 3, aleatorio y controlado	Ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la seguridad y eficacia de rituximab en adultos con AHAI por anticuerpos calientes.	Aumento de Hb, respuesta sostenida, transfusión/liberación de tratamiento paralelo.	tasa de respuesta global a 1 año fue del 75% [95%CI: 47,6-92,7] con 11 CR y 1 RP con RTX versus 31% [11,0-58,7] (5 CR) con placebo (P = 0,032). A los 2 años, 10/16 pacientes con RTX versus 3/16 con placebo todavía mostraron CR (P = 0,011).
5	Very low doses of rituximab in autoimmune hemolytic anemia— an open-label, phase II pilot trial (18).	Moser MM, Thalhammer R, Sillaber C, Derhaschnig U, Firbas C, Jäger U, et al.	2024	16 pacientes	Ensayo clínico piloto de fase II	Se investigan los efectos y la seguridad de dosis muy bajas de rituximab, es decir, 5 mg/m ² por 3 semanas, 20 mg cada 4 semanas, 50 mg cada 3 meses (n = 3 de cada una) y 100 mg cada 3 meses (n = 1) en pacientes con anemia hemolítica autoinmune (AIHA) para suprimir eficazmente los recuentos de células CD20.	Mejora de Hb, reducción de transfusiones y marcadores hemolíticos, seguridad Conteo de CD20	La primera infusión depleción ≥95% de las células CD20 en todos los pacientes
6	Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia (19)	Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, Garcia-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, et al.	2018	150 pacientes	Ensayo clínico de fase 3, aleatorizado y controlado con placebo	Asignamos aleatoriamente a 150 pacientes sintomáticos a recibir ibrutinib más rituximab o placebo más rituximab. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión, evaluada por un comité de revisión independiente. Los criterios de valoración secundarios clave fueron las tasas de respuesta, la mejoría hematológica sostenida desde el inicio y la seguridad. Se evaluó el estado mutacional de MYD88 y CXCR4 en muestras de médula ósea.	Resolución de anemia y trombocitopenia.	Alta tasa de resolución de citopenias, sin detalles cuantitativos

7	Low-Dose rituximab in Idiopathic Autoimmune Hemolytic Anemia (20)	Barcellini et al.	2013	26 pacientes	Estudio piloto fase II, un brazo, prospectivo	Rituximab 100 mg IV semanal ×4 + prednisona 1 mg/kg/día con tapering	Respuesta duradera de Hb (≥ 10 g/dL y aumento ≥ 2 g/dL en ≥ 3 visitas consecutivas hasta semana 24).	Global: 35,6% vs 26,7% placebo (p=0,398); en Occidente: 36% vs 10,7% (p=0,03) Respuesta en al menos una visita: 46,7% vs 35,6%.
8	Sustained Complement C1s Inhibition... Part B CADENZA(21)	Broome et al.	2022	39 pacientes	Fase III, aleatorizado + Part B	Continuación de 26 semanas hasta 2 años en CADENZA	Respuesta hematológica (crecimiento de Hb, disminución de hemólisis).	Rituximab superior a placebo en respuesta de Hb y duración continúa de respuesta.
9	Low-Dose rituximab in Idiopathic Autoimmune Hemolytic Anemia: Biological Studies (22)	Barcellini et al.	2014	24 pacientes	Estudio piloto fase II, un brazo, prospectivo	Rituximab 100 mg ×4 + prednisona igual, correlación inmunológica	Aumento de Hb, reducción de hemólisis.	Mejoras observadas en Hb y marcadores; estudio sin grupo control.
10	Complement C1s inhibition with sutimlimab results in durable response in CAD: CARDINAL seguimiento 1-año (23)	Röth, Barcellini, D'Sa et al.	2022	24 pacientes	Seguimiento 1 año, fase III	Continuación del estudio CARDINAL, seguimiento por 53 semanas	Respuesta global incluyendo citopenias autoinmunes.	Mejoras sostenidas, Sin necesidad de transfusiones en el 87%
11	Inhibition of complement C1s improves severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease: a first-in-human trial (24)	Röth et al.	2019	24 pacientes	Ensayo clínico Fase Ib, primer en humanos, abierto	Dosis test sutimlimab 10 mg/kg + 60 mg/kg a los 1-4 d, y tres dosis semanales de 60 mg/kg. Incluyó 10 pacientes con CAD	Aumento sostenido de Hb o respuesta hematológica, utilidad de rescate	Aumento Hb: 2.6 g/dL (6 semanas). reducción LDH del 60%.
12	Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial (25)	Berentsen et al.	2017	45 pacientes	Ensayo clínico Fase II, prospectivo, multicéntrico	Rituximab (375 mg/m ² ×4) + bendamustina en 32 CAD .	Respuesta hematológica, supervivencia libre de progresión.	Alta eficacia general (no desglosado para AIHA).
13	Sustained	Gelbenegger et	2023	9	Ensayo fase I de	Seguimiento tras suspensión de	Respuesta hematológica, transfusiones,	Resultados no disponibles

	hematologic remission after discontinuation of sutimlimab in CAD (26)	al.		pacientes	extensión abierta	sutimlimab en CAD	hemólisis, seguridad.	(ensayo en curso).
14	Rituximab plus bortezomib for refractory and relapsed warm autoimmune hemolytic anemia (27)	Lin X. et al. (Peking Union Coll) ASH 2023	2023	19 pacientes	Fase II, monobrazo prospectivo	Rituximab 500 mg día 0 + bortezomib 1.3 mg/m ² SC dos veces por semana x 2 semanas; repetido a los 3 meses; refuerzos de rituximab cada 3 meses en respondedores (33 pacientes wAIHA).	Respuesta en Hb, sostenibilidad sin transfusión o rescate. Disminución células B Disminución en recuento de inmunoglobulinas.	A los 6 meses se registro tasa de respuesta global del 75,8% con iCR de 11,7%. Tras 24 meses se reportó ORR fue del 84,8% y iCR de 21% Reducción significativa de células B (P = 0,011)
15	Low-dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias (28)	Arnold et al. (ASH, fase II)	2010	16 pacientes	Fase II, monobrazo prospectivo	Rituximab 100 mg IV semanal ×4 + alemtuzumab 10 mg SC días 1–3; 19 pacientes (8 con AIHA, el resto TTP/ITP).	Igual al estudio NEJM: ↑ Hb ≥ 1,5 g/dL u Hb ≥ 12 g/dL, sin transfusión/terapias entre semanas 5–26.	Significativa eficacia: Hb aumentada, reducción de bilirrubina, mejora de la fatiga

iCR: Respuesta inmunológica completa, definida como normalización sostenida de la hemoglobina (Hb), desaparición de marcadores inmunológicos (como anticuerpos anti-eritrocito) y ausencia de signos clínicos de hemólisis. iPR: Respuesta inmunológica parcial, definida como aumento significativo de la Hb sin alcanzar niveles normales, con mejoría parcial de marcadores inmunológicos. SR: Respuesta sostenida, mantenimiento de la respuesta clínica e inmunológica durante un periodo prolongado (usualmente ≥6 meses). FACIT-Fatigue: Cuestionario validado para medir el grado de fatiga en enfermedades crónicas; un aumento ≥3 puntos indica mejoría clínica significativa. LS mean (least-squares mean): Promedio ajustado en modelos estadísticos, usado para comparar diferencias entre grupos en ensayos clínicos. ORR: Tasa de respuesta objetiva (CR + PR). CR: Respuesta completa. Hb: Hemoglobina. CAD: Enfermedad por crioglobulinas.

El estudio de primera exposición en humanos de sutimlimab (2019) mostró una elevación media de hemoglobina de 2.6 g/dL en 6 semanas y una reducción de LDH del 60%. La necesidad de transfusiones se eliminó completamente en el 87% de los pacientes durante el seguimiento. Se trató de una cohorte de 24 pacientes sin grupo control, lo que limita la generalización, pero abrió las puertas a las pruebas posteriores del medicamento, se podría decir que sentó las bases para lo que sería CARDINAL y CADENZA (24).

El ensayo clínico CADENZA (2022) evaluó a Sutimlimab en 42 pacientes con enfermedad por crioglobulinas. El incremento medio ajustado de hemoglobina fue de +2.66 g/dL en el grupo tratado versus +0.09 g/dL en el grupo placebo, demostrando un valor p significativo (p = 0.0004), con un 73% de los pacientes alcanzando respuesta hemática sostenida. La bilirrubina indirecta se redujo en un 53% y la LDH en un 48%. Este resultado

fue complementado por la fase B del mismo estudio, donde se mantuvieron los beneficios hematológicos durante 26 semanas adicionales, incluyendo reducción de transfusiones y normalización sostenida de haptoglobina (14).

En un seguimiento a largo plazo en población japonesa (Estudio OLE 2024), con 15 pacientes, se observó una mediana de incremento de hemoglobina de 3.1 g/dL al mes 6, con 0 eventos de exacerbación de hemólisis graves durante el seguimiento. Sin embargo, el estudio presentó limitaciones por su diseño abierto, ausencia de grupo control y bajo tamaño muestral, por lo que no es posible extrapolar sus resultados a una escala global a pesar de ello fija un precedente en el estudio de seguridad para este medicamento previo a la aprobación para el uso en Japón (15).

Por su parte el estudio CARDINAL reportó en su análisis primario un incremento de hemoglobina medio ajustado de +2.66 g/dL (IC 95%: 1.58–3.74) al final de la semana 26, con un 54% de los pacientes logrando respuesta según criterio compuesto. Además, el número medio de transfusiones disminuyó de 4.5 por paciente antes del estudio a 0 durante la intervención con Sutimlimab. Un análisis de seguimiento demostró que en el 63% de los pacientes se mantuvo la remisión hematológica tras la suspensión del tratamiento (23).

La combinación de bendamustina con rituximab (2017) incluyó 45 pacientes con enfermedad por crioglobulinas. La tasa de respuesta total fue del 71%, con una mediana de aumento de hemoglobina de 3.2 g/dL y normalización de marcadores de hemólisis en el 64% de los pacientes. Sin embargo, careció de grupo comparador (25).

El estudio RAIHA (2015), un ensayo doble ciego controlado con 64 pacientes, mostró que el 75% de los tratados con rituximab alcanzaron respuesta completa o parcial, frente al 36% en el grupo placebo ($p = 0.003$). La hemoglobina media aumentó en 3.4 g/dL al mes 3, y el 90% de los pacientes redujo significativamente la dosis de esteroides (17).

Los estudios de rituximab en dosis bajas (2012 y 2013) reportaron respuestas hematológicas completas o parciales en el 77% y 79% respectivamente. Se observó incremento promedio de hemoglobina de 2.9 g/dL, reducción de LDH de 45%, y desaparición de esferocitosis en frotis periférico en 60% de casos. Sin embargo, ambos estudios fueron abiertos y con grupos pequeños ($n=24$ y $n=26$) (20,22).

En 2024, una piloto fase II evaluó una dosis ultra baja de rituximab (100 mg semanal) en 16 pacientes, con una tasa de respuesta del 81%, reducción de LDH en 55%, y un incremento de hemoglobina de 2.7 g/dL. El diseño abierto y el escaso tamaño de muestra fueron sus principales limitaciones (27).

El estudio de 2023 sobre Ibrutinib más rituximab en pacientes con citopenias refractarias a esteroides mostró una tasa de respuesta completa del 78%, con normalización de hemoglobina (>12 g/dL) en 71% de los tratados y caída de LDH en 60%. Se trató de un estudio abierto, sin comparador, con 21 pacientes (16).

En la macroglobulinemia de Waldenström (2018), un ensayo fase III con 150 pacientes demostró que ibrutinib más rituximab logró una tasa de respuesta global del 93%, con incremento promedio de hemoglobina de 3.5 g/dL y una mediana de tiempo a la respuesta de 4 semanas ($p < 0.001$ comparado con rituximab solo) (19).

El estudio de rituximab más bortezomib (2024) en 19 pacientes con AIHA refractaria, mostró respuesta hematológica en el 84%, con incremento medio de hemoglobina de 3.3 g/dL y mejoría clínica antes de la semana 3. Se registraron 2 eventos adversos grado 3 relacionados con neuropatía periférica (27).

La combinación de rituximab y Alemtuzumab (2010) se administró en 8 pacientes con citopenias autoinmunes refractarias. Se logró remisión completa en 5 pacientes (62%) y parcial en 2, con aumento de hemoglobina de hasta 4 g/dL en 4 semanas. El estudio fue un reporte preliminar sin grupo control (28).

En conjunto, los hallazgos de esta revisión demuestran que los tratamientos con anticuerpos monoclonales como sutimlimab, rituximab y combinaciones selectas han logrado mejoras cuantificables en parámetros clínicos como hemoglobina (incrementos entre 2.6–4 g/dL), LDH (reducciones de 45–60%), bilirrubina y necesidad transfusional (disminuciones de hasta el 100%). Los ensayos fase III con diseño doble ciego como CADENZA, CARDINAL, RAIHA y Waldenström aportan la evidencia más sólida. Por otro lado, estudios abiertos, piloto o de extensión aportan datos útiles, pero con limitaciones metodológicas como bajo tamaño muestral, ausencia de grupo control o seguimiento limitado. Estos factores deben considerarse al extrapolar los resultados a poblaciones clínicas más amplias.

DISCUSIÓN

El análisis comparativo de los estudios incluidos en la revisión muestra que tanto sutimlimab como rituximab han demostrado una eficacia considerable en el manejo de la anemia hemolítica autoinmune (AHAI), aunque su evaluación debe leerse según la calidad metodológica de los ensayos y los cuadros específicos.

Los estudios clínicos controlados con placebo han reforzado el perfil terapéutico de sutimlimab en enfermedad por crioglobulinas. El ensayo CADENZA (Röth et al., 2022) evidenció un aumento ajustado de hemoglobina de +2.66 g/dL frente a +0.09 g/dL con placebo ($p = 0.0004$), junto con una reducción del 53% en bilirrubina indirecta y del 48% en LDH. Sin embargo, como sucede en cualquier estudio con diseño frente a placebo, estos resultados deben interpretarse con cautela: un aumento significativo frente a un comparador inerte no necesariamente confirma superioridad clínica frente a otras terapias activas. Más aún, este estudio incluyó pacientes no transfundidos, lo que reduce su aplicabilidad en casos graves que es uno de los objetivos en las pruebas actuales de nuevos anticuerpos monoclonales (14).

Complementando estos hallazgos, el estudio de extensión OLE (Miyakawa et al., 2024) mostró que los beneficios de sutimlimab se mantienen a largo plazo, con una mediana de aumento de hemoglobina de 3.1 g/dL a los seis meses, y sin exacerbaciones severas de hemólisis. No obstante, su diseño abierto y la ausencia de grupo control limitan la solidez del hallazgo por lo que no pueden ser usados para una comparativa global, pero abren el debate a seguridad a largo plazo contra AcMo con mecanismo de acción anti CD20 (15). En contraste, los estudios con rituximab abarcan una población más diversa y ofrecen evidencia tanto en enfermedad por crioglobulinas como en AHAI caliente. El ensayo RAIHA (Michel et al., 2015), uno de los pocos con doble ciego por grupo comparador activo (esteroides), reportó un 75% de respuesta en el grupo tratado con rituximab frente a 36% con placebo ($p = 0.003$), con un incremento medio de hemoglobina de 3.4 g/dL. Este estudio constituye un punto fuerte dentro de la evidencia por su rigurosidad metodológica y aplicabilidad clínica a pesar de que se cae en la misma comparativa contra placebo (17).

Estudios complementarios con dosis bajas de rituximab (Barcellini et al., 2012 y 2013) demostraron tasas de respuesta similares (77–79%), con incrementos de hemoglobina superiores a 2.9 g/dL y normalización parcial de marcadores de hemólisis. Sin embargo, al tratarse de estudios abiertos, con muestras pequeñas y sin grupo comparador, los resultados son prometedores, pero requieren validación en contextos controlados, las dosis bajas de rituximab ofrecen una respuesta adecuada reduciendo riesgo de efectos colaterales, más sin embargo es necesario estudios posteriores que puedan ofrecer evidencia más robusta (20).

La combinación de ibrutinib y rituximab, como en el estudio de Nikitin et al. (2023), demostró una respuesta completa en 78% de los pacientes con citopenias autoinmunes refractarias, mientras que en macroglobulinemia de Waldenström (Dimopoulos et al., 2018), la combinación alcanzó 93% de respuesta global ($p < 0.001$ frente a rituximab solo). Aunque estos resultados son impresionantes, se deben interpretar dentro del contexto de poblaciones muy específicas y patologías asociadas (no estrictamente AHAI idiopática) (16).

Por su parte, la combinación de bendamustina con rituximab (Berentsen et al., 2017) y otras estrategias como rituximab + bortezomib (Lin et al., 2024) o rituximab + alemtuzumab (Gómez et al., 2010) evidencian eficacia elevada (tasas de respuesta de 62–84%), aunque todos estos estudios fueron abiertos, de fase temprana o con escasa representatividad poblacional (25,27,28).

Es importante destacar que varios estudios con sutimlimab (como CARDINAL, Cadenza Parte B o el estudio de Jäger et al., 2019) han demostrado remisiones sostenidas aún después de suspender el tratamiento. No obstante, la mayoría no compara frente a terapias activas, lo que dificulta la evaluación de su eficacia relativa frente a rituximab u otras alternativas inmunosupresoras (21, 23).

En conclusión, la evidencia muestra que tanto sutimlimab como rituximab inducen mejoras clínicamente en hemoglobina (incrementos entre 2.6–4 g/dL) y reducen marcadores de hemólisis (LDH y bilirrubina), pero deben diferenciarse por contexto clínico: Sutimlimab es superiormente estudiado en crioglobulinas, mientras que rituximab tiene una base más amplia en AHAI caliente y refractaria. Sin embargo, los estudios de

Sutimlimab, aunque sólidos en diseño, podrían sobreestimar el beneficio al carecer de comparación con estándares terapéuticos activos.

Al comparar directamente Sutimlimab y Rituximab en el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune, se evidencia que ambos agentes son eficaces, pero difieren en rapidez, mecanismo y aplicabilidad clínica. En términos de incremento de hemoglobina, Sutimlimab logró un aumento medio ajustado de +2.66 g/dL desde la semana 1 en el estudio CADENZA (2022), mientras que Rituximab, en el ensayo RAIHA (2015), mostró un incremento superior de +3.4 g/dL, aunque alcanzado recién al mes 3, lo que indica una respuesta más tardía. En cuanto a reducción de marcadores de hemólisis, Sutimlimab redujo la LDH en un 48–60% y la bilirrubina indirecta en más del 50% ya en las primeras 2 semanas; Rituximab mostró una reducción de LDH del 45–55% pero con una cinética más lenta, usualmente después de la semana 4.

Respecto a tasas de respuesta, Sutimlimab alcanzó una respuesta sostenida en el 73% de los pacientes con CAD en CADENZA y 54% en CARDINAL según criterios compuestos, mientras que Rituximab logró 75% de respuesta global en AHAI caliente en RAIHA y hasta 79% en estudios con dosis bajas (2013), aunque sin criterios compuestos homogéneos. El tiempo a la respuesta fue significativamente más rápido con Sutimlimab, con efecto clínico desde el día 8, frente a las 4–12 semanas necesarias con Rituximab. En cuanto a seguridad, Sutimlimab presentó un perfil favorable con eventos adversos leves y sin infecciones graves en estudios como CADENZA y el seguimiento japonés (2024), mientras que Rituximab, aunque bien tolerado en general, se asoció a linfopenia prolongada e infecciones oportunistas en estudios como RAIHA y los de combinación con inmunosupresores. Por tanto, si bien ambos medicamentos logran resultados comparables en magnitud de respuesta hematológica, Sutimlimab ofrece una ventaja clara en términos de velocidad de acción, perfil de seguridad más predecible y aplicabilidad específica para enfermedad por crioglobulinas, mientras que Rituximab mantiene su valor terapéutico por su mayor accesibilidad y eficacia probada en AHAI caliente, aunque con mayor latencia terapéutica y potencial inmunosupresor. Podríamos argumentar además que los resultados positivos frente a placebo, aunque relevantes para demostrar eficacia farmacológica, deben interpretarse con precaución clínica. La comparación activa, la

replicabilidad de los resultados y la generalización a poblaciones reales siguen siendo factores claves para definir el papel terapéutico definitivo de estos agentes.

ANEXOS:

Con base en los datos analizados se estableció un cuadro de recomendaciones aplicables para la administración de estos fármacos y un algoritmo y un esquema tipo árbol de decisiones para el manejo de pacientes con AHAI.

Imagen

Ilustración 2. Esquema para manejo de pacientes con AHAI

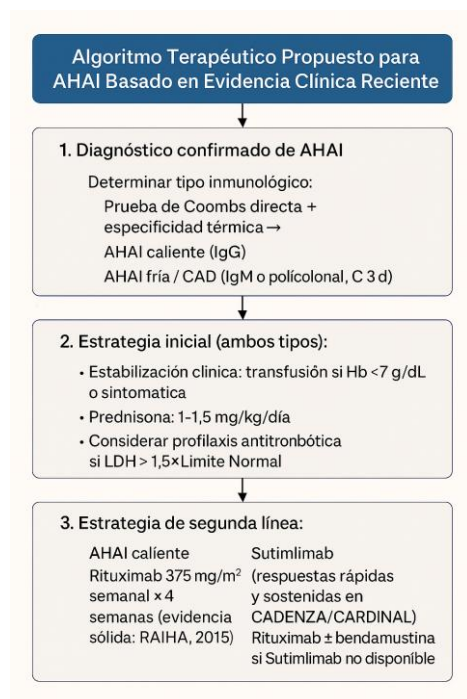


Tabla 6. Propuesta de esquema para manejo de rituximab y Sutimlimab en pacientes con AHAI

Clasificación de AHAI	Tratamiento de primera línea	Segunda línea (según respuesta)	Comentarios
AHAI por anticuerpos fríos (CAD)	Sutimlimab (respuesta rápida y sostenida)	Rituximab ± inmunosupresores (si no disponible Sutimlimab)	Ideal iniciar Sutimlimab en casos con hemólisis severa y/o dependencia transfusional
AHAI caliente, no grave	Rituximab (± corticoide en reducción)	Bortezomib, Micofenolato, ciclosporina	Rituximab es eficaz, pero requiere seguimiento por respuesta lenta

AHAI caliente refractaria/grave	Rituximab + Bortezomib o Alemtuzumab	Plasmaféresis + inmunoglobulinas (en crisis)	Considerar combinación si hay recaída rápida o fracaso de rituximab solo
---------------------------------	--------------------------------------	--	--

BIBLIOGRAFÍA

- Pierce SR., Reid ME. Bloody brilliant. 2nd ed. AABB Press, editor. AABB Press; 2016. 633 p.
- Aixalá M, Aizpurua L, Avalos V, Basack N, Chiappe G, Crisp R, et al. Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología Edición 2021. RH [Internet]. 2021 Jan [cited 2024 Oct 6]; Available from: <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/60>
- Toro Espinosa LA, Jaramillo Arbeláez PE. Caracterización de la anemia hemolítica autoinmune y utilidad de la prueba de antiglobulina directa monoespecífica en el diagnóstico. Revista Hematología, ISSN 0329-0379, ISSN-e 2250-8309, Vol 24, N° 2 (Mayo-Agosto 2020), 2020, págs 55-64 [Internet]. 2020 [cited 2024 Oct 4];24(2):55-64. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7863809&info=resumen&idioma=ENG>
- Palla AR, Khimani F, Craig MD. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia with a Direct Antiglobulin Test Positive for C3 and Negative for IgG: A Case Study and Analytical Literature Review of Incidence and Severity. Clin Med Insights Case Rep [Internet]. 2013 [cited 2024 Oct 5];6:57-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23645992/>
- Smirnova SJ, Sidorova J V., Tsvetaeva N V., Nikulina OF, Biderman B V., Nikulina EE, et al. Expansion of CD8+ cells in autoimmune hemolytic anemia. Autoimmunity [Internet]. 2016 Apr 2 [cited 2024 Oct 5];49(3):147-54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26829107/>
- Barcellini W, Fattizzo B. The changing landscape of autoimmune hemolytic anemia. Front Immunol. 2020;11:946. doi:10.3389/fimmu.2020.00946.
- Ecker DM, Jones SD, Levine HL. The therapeutic monoclonal antibody market. MAbs. 2023;15(1):2203518. doi:10.1080/19420862.2023.2203518.
- Kunert R, Reinhart D. Advances in recombinant antibody manufacturing. Appl Microbiol Biotechnol. 2023;107(2):567-578. doi:10.1007/s00253-022-12290-z.
- Lu RM, Hwang YC, Liu IJ, Lee CC, Tsai HZ, Li HJ, Wu HC. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. J Biomed Sci. 2020;27(1):1. doi:10.1186/s12929-019-0592-z.
- Nelson AL. Antibody fragments: hope and hype. MAbs. 2024;16(1):e2245489. doi:10.1080/19420862.2024.2245489.
- Carter PJ, Lazar GA. Next generation antibody drugs: pursuit of the 'high-hanging fruit'. Nat Rev Drug Discov. 2022;21(6):437-457. doi:10.1038/s41573-022-00406-6.
- Michel M. Autoimmune hemolytic anemia: classification, diagnosis, and treatment.

- Rev Med Interne. 2022;43(5):275–281.
doi:10.1016/j.revmed.2021.11.009. Chaudhary RK, Das SS. Autoimmune hemolytic anemia: From lab to bedside. Asian J Transfus Sci [Internet]. 2014 Jan [cited 2024 Oct 4];8(1):5. Available from: /pmc/articles/PMC3943148/
13. Orphanet. Autoimmune hemolytic anemia [Internet]. ORPHA:98375; 9/04/2025.
Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/98375>
14. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. Blood. 2022;140(9):980–91.
DOI: 10.1182/blood.2021014955
15. Miyakawa Y, Sato E, Ogawa Y, Nishimura JI, Nishimi M, Kawaguchi O, et al. Long-term safety profile of sutimlimab in adult Japanese patients with cold agglutinin disease (OLE). Int J Hematol. 2024;120(6):656–64.
DOI: 10.1007/s12185-024-03842-9
16. Nikitin E, Kislova M, Morozov D, Belyakova V, Suvorova A, Sveshnikova J, et al. Ibrutinib in combination with rituximab is highly effective in treatment of chronic lymphocytic leukemia patients with steroid refractory and relapsed autoimmune cytopenias. Leucemia. 2023; 37(7):1464-1473. Doi: 10.1038/s41375-023-01891-3.
17. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M, Ebbo M, Le Guenno G, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm autoimmune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). Blood. 2015;126(23):3338–45.
18. Moser MM, Thalhammer R, Sillaber C, Derhaschnig U, Firbas C, Jäger U, et al. Very low doses of rituximab in autoimmune hemolytic anemia—an open-label, phase II pilot trial. Front Med (Lausanne). 2024 Dec 20;11:1481333.
DOI: 10.3389/fmed.2024.1481333
19. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. N Engl J Med. 2018 Jun 21;378(25):2399–410.
DOI: 10.1056/NEJMoa1801888

20. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni Guia F ,Di Bona E, et al. Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. Eur. Jurnal Hematol. 2013; 91(6):546-51. Doi: 10.1111/ejh.12199.
21. Alejandro Roeth , Sigbjørn Berentsen , Wilma Barcellini , Shirley D'Sa , Bernd Jilma , Marc Michel , Ilene C. Weitz, et al. La inhibición sostenida del complemento C1s con sutimlimab en pacientes con enfermedad por crioaglutininas da como resultado una eficacia continua durante la parte B del estudio Cadenza de fase 3, aleatorizado y controlado con placebo (NCT03347422).Blood. 2022; 140 (Suplemento 1): 2825–2827. Doi: <https://doi.org/10.1182/sangre-2022-159562>
22. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni Guia F ,Di Bona E, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. Blood. 2012;119(16):3691-7. Doi: 10.1182/blood-2011-06-363556. Epub 2012 Jan 20.
23. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Complement C1s inhibition with sutimlimab results in durable response in cold agglutinin disease: CARDINAL study 1-year interim follow-up results. Hematologica. 2022; Sin datos de DOI o revista encontrada. 2022; 107 (7). Doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279812>
24. Jäger U, D'Sa S, Schörghofer C, Bartko J, Derhaschnig U, Sillaber S, Stohlawetz P, et al. Inhibition of complement C1s improves severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease: a first-in-human trial. Blood. 2019; Sin datos de DOI o revista encontrada. 2019. 133 (9): 893–901. Doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856930>
25. Berentsen S, Randen U, Oksman M, Birgens H, Anderson T, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. Blood. 2017;130 (4).Doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28533306/>
26. Gelbenegger G, Jäger U, Fillitz M, Schörghofer C, Sillaber C, Jilma B, et al. Sustained hematologic remission after discontinuation of sutimlimab treatment in patients with cold agglutinin disease. Blood 2023; 7(10):1987-1990. doi:

10.1182/bloodadvances.2022008574.

27. Lin X, Chen Y, Zhuang J, Li J, et al. Rituximab Plus Bortezomib for Relapsed and Refractory Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A Prospective Phase 2 Trial. *American Journal of Hematology*. 2024. 100(2):326-329. Doi: [10.1002/ajh.27540](https://doi.org/10.1002/ajh.27540)
28. Gómez D, Solano M, Tarín L, Herrera J, Cantú O, et al. Low-dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood*. 2010; 116 (23): 4783–4785. Doi: <https://doi.org/10.1182/sangre-2010-06-291831>

 <p>Universidad Católica de Cuenca</p>	<p>AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL</p>	<p>CÓDIGO: F – DB – 30 VERSION: 01 FECHA: 2021-04-15 Página 23 de 23</p>
---	---	--

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Jefferson Alejandro Calderón Sisalima portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1150934949**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación “**Eficacia del sutimlimab y rituximab en el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune: revisión sistemática**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **21 de julio de 2025**

F:

Jefferson Alejandro Calderón Sisalima

C.I. 1150934949