

11227

Universidad Nacional Autónoma de México.

Facultad de Medicina.

División de Estudios de Postgrado.

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los
Trabajadores del Estado.**

Título:

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN
PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPÁTICA
CRÓNICA REFRACTARIA.**

**Tesis de Postgrado para obtener el Título de Médico Especialista en
Medicina Interna.**

Presenta:

Dr. Hernández Hernández Carlos Alberto.

01-julio-2004.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

[Handwritten signature]

Dr. Octavio Curiel Hernández.
Coordinador Del Servicio de Medicina Interna.
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna del Hospital Regional 1°
Octubre.

Asesores:



Dra. Osnaya Ortega María Luisa
Médico Adscrito al Servicio de Hematología



M. en C. Dr. José Vicente Rosas Barrientos
Jefe de la Unidad de Investigación Clínica del Hospital Regional 1°
Octubre.

[Handwritten signature]

Dr. Ojeda Valdez Gerardo de Jesús.
Coordinador de Capacitación, Desarrollo e Investigación del Hospital
Regional 1° Octubre.

I.S.S.S.T.E.
SUBDIRECCION MEDICA
07 JUL 2004
COORDINACION DEL SERVICIO DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION

INDICE

| <i>Sección.</i> | <i>Página.</i> |
|--------------------------------|----------------|
| 1. Índice | 2 |
| 2. Resumen. | 3 |
| 3. Introducción. | 4 |
| 4. Planteamiento del Problema. | 6 |
| 5. Justificación. | 7 |
| 6. Hipótesis. | 8 |
| 7. Objetivos. | 9 |
| 8. Criterios de Inclusión. | 10 |
| 9. Criterios de Exclusión. | 11 |
| 10. Diseño del Estudio. | 12 |
| 11. Material y Métodos. | 13 |
| 12. Análisis Estadístico. | 14 |
| 13. Resultados. | 15 |
| 14. Discusión y Conclusiones. | 19 |
| 15. Anexo 1. | 20 |
| 16. Anexo 2. | 21 |
| 17. Bibliografía. | 22 |

Resumen.

Antecedentes. La Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) crónica en adultos es una enfermedad autoinmune caracterizada por una cuenta plaquetaria baja y sangrado mucocutáneo. Aproximadamente 11-35% de los pacientes adultos desarrollan una enfermedad que será crónica refractaria a esteroides y esplenectomía, así como a otros agentes. El diagnóstico de PTI es por exclusión. Varios autores han reportado recientemente resultados contundentes con el anticuerpo monoclonal anti- CD 20 (Rituximab) en el tratamiento de PTI refractaria.

Objetivo. Determinar la respuesta a Rituximab (anti-CD20) en pacientes con PTI refractaria.

Métodos. Nosotros hicimos un estudio longitudinal, no aleatorizado, prospectivo no cegado en 5 pacientes con PTI refractaria (plaquetas menores de $30\,000\text{ mm}^3$), ellos recibieron Rituximab en dosis de 375mg/m^2 , fué administrado en forma intravenosa una vez por semana en un total de 4 infusiones (día 1, 8, 15 y 22).

Resultados. Una respuesta completa (plaquetas mayores de $100\,000\text{ mm}^3$) fué observada en 3 casos, una respuesta parcial (plaquetas entre $50\,000$ y $100\,000\text{ mm}^3$) en 1 caso y una respuesta menor (plaquetas debajo de $50\,000\text{ mm}^3$) en 1 caso. En 1 paciente la respuesta fué sostenida (3 meses o mas). Los efectos colaterales con el Rituximab se presentaron en 2 pacientes con urticaria.

Palabras clave: Púrpura Trombocitopénica Idiopática, Rituximab.

Summary.

Background. The Adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disorder characterized by a low platelet count and mucocutaneous bleeding. Approximately 11-35% of adult patients develop a chronic disease that will become refractory to corticosteroids and splenectomy, as well as other available agents. The diagnosis of immune thrombocytopenic purpura remains one of exclusion. Several authors have recently reported impressive results with anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) therapy in refractory ITP.

Objective. To ascertain the response to Rituximab therapy (anti-CD20) in patients with refractory ITP .

Methods. We did a longitudinal, no randomised, prospective, no blinded trial in 5 patients with refractory ITP (platelet count $<30\,000\text{ mm}^3$), they received Rituximab at a dose 375mg/m^2 was administered intravenously once weekly for a total of 4 infusion (days 1, 8, 15 y 22).

Results. A complete response (platelet count greater than $100\,000\text{ mm}^3$) was observed in 3 cases, a partial response (platelet count between $50\,000$ and $100\,000\text{ mm}^3$) in 1 case, and a minor response (platelet count below $50\,000\text{ mm}^3$) in 1 case. In 1 case, response were sustained (3 months or longer). Rituximab infusion-related side effects were observed in 2 cases with urticaria.

Key words: Refractory Immune Thrombocytopenic Purpura, Rituximab

Introducción.

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es un trastorno inmunitario, caracterizado por plaquetopenia y sangrado mucocutáneo^{1, 2, 3, 4}, donde la médula ósea es normal y se encuentra ausencia de otra enfermedad capaz de producir disminución de las plaquetas; siendo causada por uno o mas anticuerpos dirigidos contra las glicoproteínas plaquetarias IIb/IIIa y Ib/IX⁵. La PTI se clasifica como primaria o secundaria y en aguda o crónica. La PTI crónica se encuentra a cualquier edad, aunque es más común en mujeres jóvenes de 20-40 años de edad, con una proporción de 3:1 entre mujeres y hombres⁶. La fisiopatología esta mediada por autoanticuerpos aunque se ha encontrado incremento de la prevalencia de los alelos HLA DRw2 y DRB1 *0410. El diagnóstico de PTI se realiza por exclusión de otras causas de púrpura trombocitopenica y estudios de laboratorio que incluyen el aspirado de médula ósea⁷. Dentro del tratamiento se encuentra fármacos de primera línea como los esteroides⁸ e inmunoglobulinas intravenosas^{9, 10} y fármacos de 2ª línea como los pulsos de metilprednisolona, alcaloides de la vinca, danazol, agentes inmunosupresores y dapsona¹¹. El tratamiento quirúrgico como la esplenectomía es citado por algunos autores como 1ª ò 2ª línea de tratamiento^{12, 13}.

Sin embargo existe un 11 - 35% de pacientes que no responden al tratamiento de primera y segunda línea o que requieren altas dosis de esteroides para mantener una cuenta plaquetaria segura, considerándose como una PTI crónica refractaria. Hay algunas alternativas en el tratamiento en estos pacientes como el IFN alfa, anti CD20, micofenolato, plasmaferesis, sin embargo existen pocos estudios con estos fármacos¹⁴. Dentro de estos se encuentra el Rituximab que es un anticuerpo monoclonal anti CD20^{4, 15}, el cual es resultado de la ingeniería genética murino/humano^{3, 16, 17} que se utiliza en el tratamiento del Linfoma No Hodgkin, el anticuerpo es una Inmunoglobulina G1 kappa que contiene una cadena murina ligera y pesada con regiones variables humanas constantes. Es producida por células mammalian (Chinese Hamster ovary) en un cultivo con medio de gentamicina, este se une a los antígenos CD 20 en los linfocitos B y el Fc

dominante reclutando las funciones del inmune efector mediando la lisis de las células B, el posible mecanismo de la lisis de la célula B incluye una citotoxicidad dependiente del complemento y la inducción de apoptosis, siendo su utilidad en la PTI para eliminar los clones de las células B autoreactivas¹⁸.

Planteamiento del Problema.

Ante pocos tratamientos alternativos para la PTI que hubieran demostrado su utilidad en la PTI refractaria, se encuentra el anticuerpo monoclonal anti CD20 (Rituximab) el cual cuenta con pocos estudios, donde se ha demostrado su utilidad para mantener la cuenta plaquetaria, por lo tanto determinaremos la elevación plaquetaria con el tratamiento a base de Rituximab en pacientes con PTI crónica refractaria; por lo que hay necesidad de realizar estudios acerca de nuevos tratamientos alternativos sobre todo con nuevos medicamentos de ingeniería genética que hoy en día se cuenta en hospitales de 3er nivel.

Justificación.

El tratamiento con medicamentos de primera línea y/o segunda línea fracasan en un 11-35%, en ocasiones para mantener cifras plaquetarias relativamente aceptables se requieren altas dosis de medicamentos como por ejemplo esteroides exponiéndolos a efectos adversos o bien realización de tratamiento quirúrgico que puede predisponer a riesgos transquirúrgicos o posquirúrgicos. Es por ello que se requiere realizar estudios con tratamientos alternativos como el Rituximab debido a que existen pocos estudios²⁰, para determinar la respuesta plaquetaria a este fármaco y efectos adversos que se presenten.

Hipótesis.

Las plaquetas se incrementarán un 100% en los pacientes que se les administre el Rituximab, manteniéndose por arriba de 100 000 mm³ al termino de 4 infusiones y al menos de 50 000 plaquetas 3 meses después de la 4^a dosis de Rituximab. Presentándose escasos efectos adversos con estos pacientes.

Objetivos.

1.-Primario.

- a) Determinar la respuesta al tratamiento con Rituximab en pacientes con PTI refractaria en el Hospital 1° de Octubre 3 meses después de la 4ª infusión.

2.-Secundario.

- a) Identificar edad y sexo de los pacientes con PTI crónica refractaria.
- b) Identificar la Respuesta Completa, Respuesta Parcial, Respuesta Menor y Respuesta Sostenida después de la administración de Rituximab en pacientes con PTI crónica refractaria.
- c) Determinar los efectos adversos y toxicidad del Rituximab en pacientes con PTI refractaria.

UNIVERSO

Incluye a pacientes derechohabientes del ISSSTE que acuden a hospitalización o consulta externa de Hematología en el Hospital Regional 1° octubre con PTI

ESPACIO Y TIEMPO

Hospital Regional 1° Octubre Servicio de Hematología

Del mes de julio 2003 a julio del 2004.

UNIDAD DE SELECCIÓN

Pacientes con el diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática hospitalizados o que acudan a consulta con el servicio de Hematología

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

Pacientes con PTI que sea refractaria a tratamiento hospitalizados o en consulta externa en Hematología.

Criterios de Inclusión.

- Tener Púrpura Trombocitopénica Idiopática Refractaria (al menos 2 esquemas de tratamiento con cuentas plaquetarias menores 30 000)
 - Esteroides vía oral al menos durante 21 días.
 - Danazol al menos 21 días de tratamiento.
 - Inmunoglobulinas intravenosas en infusión al menos en una sola ocasión.
 - Pulsos de esteroides de 3-5 días.
 - Esplenectomía previa.
- Ambos sexos.
- Menores de 15 años con autorización de los padres.
- Firma de Hoja de Consentimiento del ingreso al estudio.
- Que no cursen con enfermedad inmunológica asociada.
 - Signos y síntomas ausentes
 - Anticuerpos antinucleares negativos
 - Anticardiolipina y anticoagulante lúpico negativo
- Pacientes sin Virus de Inmunodeficiencia Humana
 - ELISA negativo
- Que se encuentre sin datos clínicos o laboratorio de insuficiencia hepática Child A, B y C.
 - Signos y síntomas clínicos ausentes
 - Pruebas funcionales hepáticas normales
 - Virus de Hepatitis B, C negativos.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes con asma
- Embarazadas
- Enfermedad inmunológica asociada que se acompañe de trombocitopenia
- Insuficiencia hepática crónica o aguda

Criterios de suspensión del medicamento.

- Angioedema
- Pacientes no desee continuar con el tratamiento
- Broncoespasmo severo
- Hipersensibilidad al Rituximab
- Datos de sangrado (epistaxis, gingivorragia) en el momento de la infusión con Rituximab

Criterios de Eliminación.

- Proceso oncológico presente
- Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida positivo

Diseño del Estudio.

Se trata de un estudio piloto de investigación clínica abierta, longitudinal, prospectivo, observacional no cegado y no comparativo para el tratamiento con un sólo brazo, para determinar la respuesta terapéutica del Rituximab.

Se solicitará la autorización del paciente con PTI crónica refractaria para la utilización de rituximab en infusión semanal en 4 ocasiones, se realizará biometría hemática (BH), química sanguínea (QS), pruebas funcionales hepáticas (PFH), perfil TORCH, anticuerpos antinucleares (ANA), tamizaje viral (virus hepatitis B y C), se valora la cuenta plaquetaria con la biometría hemática previa a la administración de cada infusión con Rituximab, además química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas funcionales hepáticas y tiempos de coagulación hasta 3 meses después de la última infusión, se vigilará al paciente durante la infusión del medicamento, los efectos adversos y la toxicidad según la Organización Mundial de la Salud.

Se iniciará tratamiento al premedicar 1 hora antes con analgésico y antihistamínico. La primera infusión: Se administrará en solución salina o glucosada 5% logrando una concentración de 1-4mg/ml; mezclar gentilmente invirtiendo la bolsa varias ocasiones para evitar la formación de espuma, se necesita un volumen total de 600ml. Se inicia la infusión con microgotero en vena permeable con punzocat o cateter en una infusión de 50mg/hora. No se administra en bolo, ni se agita, ni se mezcla con alguna otra infusión. Si es tolerada escalar la velocidad en incrementos de 50mg/hora cada 30 minutos a un máximo de 400mg/hora. Para infusiones subsecuentes dar 100mg/hora escalar la infusión de 100mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora. Si se presenta algún evento adverso se disminuye o suspende la infusión para reiniciarla a la velocidad/dosis inicial del 50mg/hora una vez controlada la reacción.

En caso de llegar a presentar angioedema, que el paciente no desee continuar con el tratamiento, broncoespasmo severo, hipersensibilidad al Rituximab será necesario suspenderlo.

Material y Métodos.

Se trata de un estudio piloto de investigación clínica abierta, longitudinal, prospectivo, observacional, no cegado ni comparativo y de un sólo brazo, para determinar la respuesta terapéutica del Rituximab en PTI crónica refractaria.

Se excluyeron otras causas de trombocitopenia con la Historia Clínica y exámenes de laboratorio: biometría hemática (BH), química sanguínea (QS), electrolitos séricos (ES), pruebas funcionales hepáticas (PFH), Tiempos de coagulación (TP, TPT, INR), perfil TORCH, anticuerpos antinucleares (ANA), anticardiolipina (aCl) y anticoagulante lúcido (aCL), tamizaje viral (Antígeno de superficie del virus de hepatitis B y anti virus hepatitis C), complemento (C₃, C₄), inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM).

Se excluyeron pacientes con otra causa de plaquetopenia, virus de inmunodeficiencia humana, PTI con plaquetas mayores de 30, 000 mm³, embarazadas e insuficiencia hepática. Se obtuvo consentimiento informado del paciente con PTI refractaria para la utilización de rituximab en infusión semanal por 4 dosis, se valoró la cuenta plaquetaria con la biometría hemática y grado de toxicidad según la Organización Mundial de la Salud (OMS) con química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas funcionales hepáticas previa a la administración de cada infusión con Rituximab y cada mes (hasta el 3er. mes) después de la última infusión.

Se administró el medicamento con las siguientes especificaciones:

Premedicar 1 hora antes con analgésico y antihistamínico. La primera infusión se administro en solución salina o glucosada 5% logrando una concentración de 1-4mg/ml; la dosis aplicada fué de 375mg/m² SC en forma de infusión lenta^{14, 21, 22}. Se mezcla gentilmente invirtiendo la bolsa en varias ocasiones para evitar la formación de espuma, se necesita un volumen total de 600ml. Se inicia la infusión con microgotero en vena permeable con punzocat o cateter en una infusión de 50mg/hora. No se administra en bolo, ni se agita, ni se mezcla con alguna otra infusión; al ser tolerada se aumenta la velocidad de infusión en incrementos de 50mg/hora cada 30 minutos a un máximo de 400mg/hora. Para infusiones

subsecuentes son una vez por semana por 4 dosis^{23, 24, 25} (días 1, 8, 15, 22), se inició con 100mg/hora, se incremento la velocidad de infusión de 100mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora. Si se presenta algún evento adverso se disminuye o suspende la infusión, aplicándose hidrocortisona 100mg dosis única para posteriormente reiniciar la infusión a la velocidad/dosis inicial del 50mg/hora una vez controlada la reacción. En caso de llegar a presentar angioedema, broncoespasmo severo, hipersensibilidad al Rituximab o que el paciente no desee continuar con el tratamiento será necesario suspenderlo. Al terminó de la infusión se interroga y explora acerca de los efectos adversos presentados en la infusión.

Criterios de respuesta utilizados después de las 4 semanas de tratamiento:

- 1.-Respuesta completa, una elevación de plaquetas mayor de 100, 000 mm³.
- 2.-Respuesta parcial, una elevación de plaquetas entre 50, 000 y 100, 000 mm³.
- 3.-Respuesta menor, una elevación de plaquetas entre 30, 000 y 50, 000 mm³.
- 4.-Sin respuesta, con elevación de plaquetas menor de 30, 000 mm³.
- 5.-Respuesta sostenida, elevación de plaquetas mayor de 100, 000 mm³ después de 3 meses de la última infusión.

Análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó como el programa SPSS 10.0 para Windows (software SONY compatible).

La comparación entre los grupos se realizó con la prueba de Friedman con una valor de P de 0. 277 el cual no fue estadísticamente significativo.

Resultados.

Se incluyeron un total de 5 pacientes, captados dentro un período comprendido entre el mes de julio del 2003 al mes de julio del 2004, con las características basales ilustradas en la tabla 1, las cuales todos fueron del sexo femenino, con un rango entre 26-63 años y una media de 43.6 años; 3 habían sido tratadas con 2 fármacos prednisona y danazol (paciente 3, 4 y 5), otra paciente había sido sometida a esplenectomía y tratada con 3 fármacos prednisona, danazol y mercaptopurina (paciente 2) y la otra tratada con prednisona, danazol e inmunoglobulinas (paciente 1) para su PTI.

Tabla 1. Laboratorios de los pacientes con PTI crónica refractaria al ingreso del estudio.

| Laboratorio | P-1 | P-2 | P-3 | P-4 | P-5 |
|-------------------------------|--------|-------|-------|-------|--------|
| Edad/Sexo | 26/F | 51/F | 30/F | 48/F | 63/F |
| Hemoglobina (gr/dl) | 15.6 | 18.5 | 16.2 | 12.3 | 15.8 |
| Hematocrito (%) | 46 | 56 | 48 | 40 | 45.8 |
| Leucocitos (mm ³) | 15.400 | 7.600 | 12000 | 6.900 | 11.300 |
| Plaquetas (mm ³) | 28000 | 14000 | 26000 | 25000 | 29000 |
| Glucosa (mg/dl) | 86 | 104 | 109 | 107 | 104 |
| Creatinina (mg/dl) | 0.6 | 0.7 | 0.5 | 0.8 | 0.7 |
| BUN (mg/dl) | 10.3 | 10 | 9 | 12 | 20 |
| Urea (mg/dl) | 22 | 22 | 19 | 27 | 44 |
| Sodio (mEq/L) | 131 | 136 | 140 | 144 | 139 |
| Potasio (mEq/L) | 3.8 | 3.7 | 3.7 | 3.7 | 4.3 |
| BT (mg/dl) | 0.8 | 0.5 | 0.5 | 0.36 | 0.6 |
| BD (mg/dl) | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| TGO (U/L) | 14 | 26 | 25 | 27 | 23 |
| TGP (U/L) | 24 | 25 | 54 | 18 | 27 |
| DHL (U/L) | 262 | 373 | 614 | 323 | 388 |

| Laboratorio | P-1 | P-2 | P-3 | P-4 | P-5 |
|--|---------|------|-------|------|-------|
| TP (seg) | 12.9 | 12 | 13.1 | 10 | 12.5 |
| TPT (seg) | 31.2 | 26.4 | 24 | 33 | 36 |
| INR | 1.1 | 1.01 | 1.1 | 0.7 | 1.01 |
| C₃/C₄ (mg/dl) | 118/19 | 130/ | 98/19 | 76/8 | 90/60 |
| IgG (mg/dl) | 1640 | 1610 | 917 | 1020 | 134 |
| IgA (mg/dl) | 174 | 142 | 240 | 123 | 88.8 |
| IgM (mg/dl) | 236 | 108 | 118 | 313 | 53.1 |
| CMV | IgM (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| Rubéola | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| Toxoplasma | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| AgsVHB | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| VHC | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| ANA | 15 | 6 | 9 | 10 | 10 |
| aCl | 10 | 11 | 5 | 11 | 15 |
| aCL | 0.6 | 0.5 | 0.8 | (-) | 0.5 |
| AMO | NL | NL | NL | NL | NL |

BUN: nitrógeno ureico sanguíneo; BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina directa; TGO: transaminasa glutámica oxalacética; TGP: transaminasa glutámica piruvica; DHL: deshidrogenasa láctica; AMO: aspirado de médula ósea; TP: tiempo de protrombina; TPT: Tiempo parcial de tromboplastina; INR: Radio Internacional Normalizado; C_{3,4}: complemento; IgG-A-M: Inmunoglobulina G, A, M; CMV: citomegalovirus; Ags VHB: antígeno de superficie de virus de hepatitis B; ANA: anticuerpos antinucleares; aCl: anticardiolipina; aCL: anticoagulante lúpico; NL: normal; seg: segundos.

Después de la primera infusión sólo en 2 se encontró una cifra plaquetaria mayor de 30 000 mm³ (pacientes 4 y 5); después de la segunda infusión 3 pacientes tuvieron cifras plaquetarias mayor de 30 000 mm³ (pacientes 2, 3 y 5) y de estos 2 tuvieron mayor de 50 000 mm³ plaquetas (pacientes 2 y 5), llamando la atención que la paciente 4 disminuyó la cifra plaquetaria a menor de 30 000 mm³; después

de la tercera infusión 2 permanecieron con cifras plaquetarias mayores a 30 000 mm^3 (pacientes 3 y 5), uno de ellos con cifras plaquetarias mayores a 100 000 mm^3 , llamando la atención la paciente 2 con cifras plaquetarias menor de 15 000 mm^3 ; después de la última infusión 1 paciente tuvo cifras plaquetarias mayores de 60 000 mm^3 (paciente 3) denominándose respuesta parcial y 3 con cifras plaquetarias mayores de 100 000 mm^3 (pacientes 1, 2 y 5) denominándose respuesta completa, sólo una paciente después de las 4 infusiones se mantuvo con cifras plaquetarias bajas a penas arriba de 30 000 (paciente 4) denominándose respuesta menor. Llama la atención que sólo una paciente tuvo cifras plaquetarias constantes mayores de 100 000 mm^3 (paciente 5) manteniéndose actualmente en vigilancia mensual de cifras plaquetarias. (Tabla 2)

Tabla 2. Laboratorios de los pacientes con PTI crónica refractaria durante el estudio.

| | Leucocitos 1a Infusión mm^3 | Hemoglobina 1a Infusión gr/dl | Plaquetas 1a Infusión mm^3 | Leucocitos 2a Infusión mm^3 | Hemoglobina 2a Infusión gr/dl | Plaquetas 2a Infusión mm^3 |
|-----|--|-------------------------------------|---|--|-------------------------------------|---|
| P-1 | 13 100 | 15.4 | 4 000 | 10 800 | 14.9 | 17 000 |
| P-2 | 7 100 | 17.3 | 24 000 | 4 300 | 15.5 | 59 000 |
| P-3 | 8 100 | 15.2 | 17 000 | 11 600 | 14.0 | 35 000 |
| P-4 | 8 900 | 12.0 | 42 000 | 7 600 | 12.6 | 26 000 |
| P-5 | 7 900 | 13.5 | 128 000 | 6 400 | 14.8 | 145 000 |

| | Leucocitos 3a Infusión mm^3 | Hemoglobina 3a Infusión gr/dl | Plaquetas 3a Infusión mm^3 | Leucocitos 4a Infusión mm^3 | Hemoglobina 4a Infusión gr/dl | Plaquetas 4a Infusión mm^3 |
|-----|--|-------------------------------------|---|--|-------------------------------------|---|
| P-1 | 10 200 | 15.4 | 15 000 | 8 700 | 14.2 | 143 000 |
| P-2 | 6 700 | 16.9 | 11 000 | 7 600 | 15.8 | 113 000 |
| P-3 | 7 500 | 13.4 | 38 000 | 6 700 | 13.6 | 67 000 |
| P-4 | 6 600 | 13.6 | 19 000 | 5 300 | 14.0 | 35 000 |
| P-5 | 8 800 | 14.6 | 146 000 | 4 900 | 13.5 | 147 000 |

Durante el seguimiento mensual completo sólo se ha podido seguir a las pacientes 1, 2 y 3 debido a que 4 y 5 continúan en vigilancia teniendo sólo el primer mes (Tabla 3).

El primer mes las cifras plaquetarias permanecía entre 50 000 mm^3 y 70 000 mm^3 cambiando de respuesta completa a respuesta parcial; la paciente 4 se mantuvo cuentas plaquetarias de 45 000 mm^3 continuando con respuesta menor y la

paciente 5 se mantuvo con 119 000 mm³ de plaquetas continuando con respuesta completa; al segundo mes las cifras de plaquetas en pacientes 1 y 2 disminuyeron a menos de 15 000 mm³ cambiando de respuesta parcial a pacientes sin respuesta; la paciente 3 se mantuvo con cifras plaquetarias mayores a 100 000 mm³ cambiando de respuesta parcial a completa; al tercer mes de vigilancia la paciente 1 por continuar con persistencia de plaquetopenia menores de 7000 mm³ se decide reiniciar tratamiento con prednisona a 1 mg/kg. La paciente 2 se mantiene en vigilancia ya que a pesar de la plaquetopenia permanece asintomática y continua sin respuesta 18, 000 mm³ y la paciente 3 continua con cifras plaquetarias mayor de 100 000 mm³ continuando con respuesta completa (Tabla 3).

Tabla 3.- Seguimiento mensual plaquetario de pacientes con PTI posterior a 4 infusiones con Rituximab.

| | Plaquetas 1er mes mm ³ | Plaquetas 2o mes mm ³ | Plaquetas 3er mes mm ³ |
|------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| P-1 | 56 000 | 4 000 | 7 000 ⁱ |
| P-2 | 56 000 | 13 000 | 18 000 |
| P-3 | 70 000 | 149 000 | 137 000 |
| P-4 | 45 000 | . | . |
| P-5 | 119 000 | . | . |

*Pacientes que actualmente continúan en seguimiento y no han cumplido el período señalado

ⁱ Se inicia manejo con prednisona 1mg/kg

Las pacientes 4 y 5 actualmente en seguimiento mensual faltando por evaluarse 2 meses en cada paciente (Tabla 2).

De las 5 pacientes un 40% (paciente 2 y 5) presentaron reacciones adversas manifestadas como urticaria durante la primera infusión de Rituximab (pacientes 2 y 5), la cuál fue remitida inmediatamente con la administración de hidrocortisona 100mg dosis única en forma intravenosa y disminución de la infusión del fármaco, sin que se volvieran a repetir dichas reacciones durante las infusiones subsecuentes.

Discusión y Conclusiones.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD-20, el cual puede ser una alternativa útil en pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica Refractaria a tratamiento; el cual tiene una actividad limitada en pacientes con PTI y que requiere una evaluación con un número mas grande de pacientes con PTI crónica refractaria a tratamiento para un mejor análisis estadístico, sin embargo de los resultados obtenidos se encontró que después de las 4 infusiones se obtiene una respuesta completa del 60%, parcial del 20% y menor del 20%; por lo que puede indicarse cuando se requiera una elevación plaquetaria no urgente (sin sangrado activo por plaquetopenia) para la realización de algún procedimiento quirúrgico o bien para intentar tratamiento definitivo al paciente, sin embargo la elevación plaquetaria como se demostró en estos pacientes sólo se mantuvo en forma aceptable por 1 mes, por lo que no puede recomendarse como tratamiento sustitutivo a los fármacos de primera línea, aunque llama la atención que cuando se compara con la administración de Inmunoglobulinas intravenosas, la respuesta es muy similar en la cuenta plaquetaria, con una duración no muy sostenida pero el Rituximab tiene un costo económico mas bajo, por lo que podría administrarse antes que las inmunoglobulinas en el algoritmo terapéutico de la PTI Crónica Refractaria, inclusive en pacientes con PTI de novo o que tienen alguna contraindicación en el uso de esteroides, además de que los efectos adversos son mínimos siendo necesario para esto administrar previo al Rituximab analgésico mas antihistamínico, otra ventaja del tratamiento es que puede llevarse acabo en forma ambulatoria, sólo un área específica para la administración del medicamento (estancia corta del Hospital), sólo seguimiento con BH, debido a que el resto de estudios fue normal.

Será interesante seguir a los pacientes a largo plazo, debido a que hubo una paciente con respuesta tardía al tratamiento, actualmente con cifras plaquetarias mayores de $100\ 000\ \text{mm}^3$ y que se deberá determinar el rol hormonal debido a que todos los pacientes son del sexo femenino y la que respondió mejor al tratamiento es mayor de 60 años.

La administración del Rituximab se puede considerar segura ya que se documento tener un Grado I de toxicidad en un 40% durante la primera infusión y Grado 0 de toxicidad según la Organización Mundial de la Salud durante las infusiones subsecuentes y su seguimiento.

Anexo 1. HOJA CONSENTIMIENTO.

FECHA _____ REGISTRO _____

NOMBRE _____

HOSPITAL 1° DE OCTUBRE ISSSTE

INVESTIGADOR: Hernández Hernández Carlos Alberto.

Usted ha sido invitado a participar en un estudio clínico voluntario diseñado para evaluar el efecto del medicamento Rituximab, para el tratamiento de

Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica Refractaria.

Se le ha explicado que esta enfermedad es poco controlable sin tratamiento y aún con él.

El estudio completará las secuencias de evaluaciones para definir si el Rituximab es eficaz para controlar su enfermedad, siendo menos tóxico que otras sustancias utilizadas.

Para evaluar el efecto real, será necesario llevar a cabo estudios en su sangre.

Usted puede decidir no participar, en cuyo caso continuará tratamiento que tenía o el que asigne el Médico Hematólogo.

Los efectos secundarios que usted puede tener más frecuentemente son fiebre, náusea, escalofrío, sibilancias, disnea. En cualquiera de estas circunstancias su médico iniciará alguna forma de tratamiento para disminuir y mejorar sus molestias. Se deberán estudiar alteraciones solamente demostrables por laboratorio, que se realizarán antes y después de iniciado el tratamiento propuesto.

El médico contestará sus dudas o preguntas, siendo responsable del estudio. Usted puede abandonar este estudio cuando lo desee, si bien no podrá reingresar al mismo, usted recibirá los cuidados y tratamientos necesarios para su enfermedad establecida.

Nombre y firma del paciente: _____

Testigo: _____

Testigo: _____

Nombre y firma del investigador: Hernández Hernández Carlos Alberto.

Localización: Teléfono: 55-80-02-98 Celular: 04455 1353 2476

Anexo 2. HOJA RECOLECTORA DE DATOS.

NOMBRE DEL PACIENTE: _____ Registro: _____

EDAD: _____ SEXO: _____ PESO: _____ SC: _____

TRATAMIENTOS UTILIZADOS:

| BH | QS | ES | PFH | TC | C | Igs | PT | TV | PR |
|-----|-------|-----|-----|-------|----|-----|--------|-----|-----|
| Hb | Gluc | Na | BT | TP | C3 | G | CMV | VHB | ANA |
| Hto | Creat | K | BD | TPT | C4 | A | Rub | VHC | aCl |
| Leu | BUN | | TGO | * INR | | M | Toxop. | | aCL |
| PI | Urea | DHL | TGP | | | | | | |

| Laboratorio | Previo 1a Infusión * | Previo 2a Infusión | Previo 3a Infusión | Previo 4a Infusión | 1er. mes | 2º. mes | 3er. Mes |
|----------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|------------|-------------|
| Leucocitos | | | | | | | |
| Hb | | | | | | | |
| Plaquetas | | | | | | | |
| Efectos adversos. | | | | | | | |

***Opcional**

| GRADO TOXICIDAD | Post. 1a infusión | Post. 2a infusión | Post. 3a infusión | Post. 4a infusión | 1er. mes | 2o mes | 3er. mes |
|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------|--------|----------|
| 0 | | | | | | | |
| 1 | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | |

NOMBRE _____

REGISTRO _____

Bibliografía.

1. Douglas B, Cines, MD. Immune thrombocytopenic purpura. *New England Journal Medicine*. 2002; (346); 995-1007.
2. Hajime M, Takayasu F. Mechanisms of corticosteroid action in immune thrombocytopenic purpura (itp): experimental studies using itp-prone mice. *Blood*. 1992; (79); 942-947.
3. Hansjörg Thudea Bernd Gruhnb Uta Wernera Uta Schornera Ralf Häferb Felix Zintlb Dagmar Barza. Treatment of a Patient with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura with Rituximab and Monitoring by Flow Cytometric Analysis. *Acta Haematol* 2004;111: 221–224.
4. Nichola C; Roberto S; Susanna C. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*. 2004; 125(2): 232–239.
5. <http://seconde.scripps.edu/itp/> Robert M. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. 1997; (126); p. 307-314.
6. Keith R. MacCrae, James B. Platelets: an update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *American Society of Hematology*. 2001;10:282-301.
7. Henrik F. The Incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; (3): 909-913.
8. Roberto S; Drew P. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79: 504-522.
9. Kashyap P; Jessica B; Andres F. Refractory Autoimmune Thrombocytopenic Purpura Treatment With Rituximab. *American Journal of Hematology* 2001; 67:57–60.
10. Treatment of adults with autoimmune thrombocytopenic purpura. *The Lancet*. 2002; (359); 4-6.
11. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *British Journal of Haematology*. 2003; (120): 574-596.
12. Michael G, Bernd L. Splenectomy versus medical treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Surgery*. 2002; (184): 235-240.
13. Bertrand G, Sylvie C. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: randomised, multicentre trial. *The Lancet*. 2002; (359); 23-29.
14. Roberto S, Adalberto P. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; (98); p.952-957.
15. Breedveld F. Therapeutic monoclonal antibodies. *The Lancet*. 2000; (355); p.735-740.

16. Voravit R, Erik C. Anti CD20 chimeric monoclonal antibody treatment of refractory immune-mediated thrombocytopenia in a patient with chronic graft versus host disease. *Annals Internal Medicine* 2000; (133); p.275-279.
17. Lev S; Abraham K; Alain B. Successful Treatment With Rituximab for Relapsing. Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Associated With Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *American Journal of Hematology* 2001; 67:213-19.
18. Thomas J. Rituximab complementary mechanisms of action. *Blood*. 2003; (101); 788.
19. Giagounidis A. Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti CD 20 monoclonal antibody rituximab. *European Journal of Haematology*. 2002; (69); p. 95-100.
20. Sara K; Jedidiah; Mujahid A. Management of Adult Patients with Persistent Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Following Splenectomy. *Ann Intern Med*. 2004;140:112-120.
21. Julio D; Jesús B. Anti CD20 monoclonal antibody therapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2002; 87 (2): 215-216.
22. Giovanni D; Maria L. Late and Long-lasting Response in an Adult Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura after Extended Course of Rituximab. *Leukemia & Lymphoma*. 2003; 44 (3):561–562.
23. Mohit N; John A; Penner W. Refractory Autoimmune Thrombocytopenic Purpura: Responses to Treatment With a Recombinant Antibody to Lymphocyte Membrane Antigen CD20 (Rituximab). *American Journal of Hematology* 74:263–267 (2003)
24. Saleh MN, Gutheil J, Moore M. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Semin Oncol*. 2000 Dec;27(6 Suppl 12):99-103.
25. Tait D. Shanafelt, Md; Hans L. Madueme, Md; Robert C. Rituximab for Immune Cytopenia in Adults: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, Autoimmune Hemolytic Anemia, and Evans Syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1340-1346.