

11218

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMN "LA RAZA"**

HEMATOLOGIA

TESIS :

**"TRATAMIENTO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPENICA INMUNE
REFRACTARIA CON EL ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI CD20
RITUXIMAB".**

No. del Comité Local de Investigación: 2004-3501-023

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE
HEMATOLOGIA**

PRESENTA:

DR. JOSE CARLOS GONZALEZ ACOSTA

ASESOR DE TESIS :

**DR. JAIME GARCIA CHAVEZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HERMATOLOGIA
HE CMN LA RAZA IMSS**

m 341237 2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



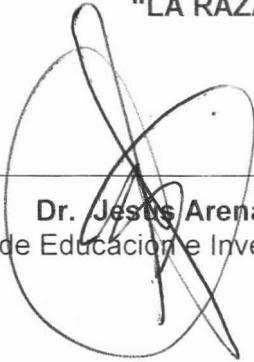
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

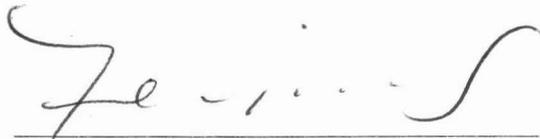
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL
"LA RAZA"



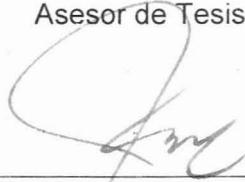
Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de Educación e Investigación Médica



Dr. Jorge Vela Ojeda
Jefe del Servicio de Hematología
HE CMN "La Raza"



Dr. Jaime García Chávez
Asesor de Tesis.



Dr. José Carlos González Acosta
Médico Residente de Hematología



**“TRATAMIENTO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPENICA INMUNE REFRACTARIA
CON EL ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI CD20 RITUXIMAB”.**

RESUMEN:

OBJETIVOS: Evaluar la respuesta y el mantenimiento de la misma en los pacientes con PTI crónica refractaria tratados con el anticuerpo monoclonal anti CD20 rituximab.

MATERIAL Y MÉTODOS: En el presente estudio se incluyeron 14 pacientes adultos con PTI crónica refractaria incluidos por muestreo consecutivo no aleatorio, que fallaron a esquemas de tratamiento de primera y segunda línea para la enfermedad. Se administró rituximab a una dosis de 375 mg/m²/dosis semanal aplicándose 4 dosis, premedicándose con difenhidramina e hidrocortisona. Se realizó seguimiento en la consulta externa con estudios de biometría hemática completa evaluándose la respuesta a las 4 semanas de tratamiento como remisión completa, remisión parcial, respuesta mínima o no respuesta. Las respuesta fue catalogada como sostenida si esta se mantenía por al menos 6 meses.

RESULTADOS: Se evaluaron 14 pacientes con una mediana de edad de 42.5 años (rango 17-70 años. La mediana de recuento plaquetario basal fue de 12,550/mm³ (rango 3000 a 37,000/mm³). La tasa de respuestas parciales y completas fue de 66%, la respuesta mínima (RM) se presentó en el 28.5% de los casos. Un paciente tuvo falla al tratamiento (7.14%). La tasa de remisiones completas (RC) fue de 35.7%, la de remisiones parciales (RP) fue de fue de 28.5%. La mediana de inicio de la respuesta fue de 8 semanas (rango de 4 a 32 semanas). El 69.2% de los casos tuvieron respuesta sostenida. Ningún paciente con algún tipo de respuesta a rituximab desarrolló eventos hemorrágicos durante su administración ni se requirió el uso concomitante de otros fármacos.

CONCLUSIONES: Nuestros resultados indican que la terapia con rituximab tiene un valioso efecto en pacientes con PTI crónica refractaria con efectos adversos habitualmente tolerables, por lo que es una estrategia de tratamiento útil en el manejo de estos pacientes.

Palabras Clave: PTI crónica, rituximab, anti CD20.

TREATMENT OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA REFRACTORY WITH
THE MONOCLONAL ANTIBODY ANTI CD20 RITUXIMAB.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To evaluate the answer and the maintenance of same in the patients with PTI chronic refractory deal with the monoclonal antibody anti CD20 rituximab.

MATERIAL AND METHODS: In the present study 14 adult patients with consecutive refractory chronic PTI including by nonrandom sampling included themselves, that failed to schemes of treatment of first and second line for the disease. Rituximab to a dose of 375 weekly mg/m²/dosis was administered being applied to 4 doses, previous medication itself with difenhydramina and hydrocortisona. Pursuit was made in the external consultation with studies of complete blood test evaluating the answer to the 4 weeks of treatment like complete remission, partial remission, minimum answer or non-answers. The answer was catalogued like maintained if this stayed by at least 6 months.

RESULTS: 14 patients evaluated themselves, with to medium one of age of 42,5 years (rank 17-70 years). The medium one of basal platelets count was of 12,550/mm³ (rank 3000 to 37,000/mm³). The rate of partial and complete responses was of 66%, the minimum response (RM) appeared in the 28,5% of the cases. A patient had fault to the treatment (7.14%). The rate of complete response (RC) was of 35,7%, the one of partial responses (RP) was of was of 28.5%. The medium one of beginning of the answer was of 8 weeks (rank of 4 to 32 weeks). The 69,2% of the cases had maintained answer. No patient with some type of answer to rituximab developed bleeding events during his administration nor required the use of other drugs.

CONCLUSIONS: Our results indicate that the therapy with rituximab has a valuable effect in patients with refractory chronic PTI with habitually tolerable adverse effects, reason why is a strategy of useful treatment in the handling of these patients.

Key words: Chronic PTI, rituximab, anti CD20.

INTRODUCCIÓN:

La **purpura trombocitopénica inmune** (PTI) es una enfermedad en la cual las plaquetas se encuentran opsonizadas por autoanticuerpos y prematuramente son destruidas por las células del sistema fagocítico-mononuclear. Aproximadamente un 25% a 30% de los adultos desarrollan enfermedad crónica, manifestándose refractarios a tratamientos considerados de primera y segunda línea para el control de la enfermedad como lo son los corticosteroides, gammaglobulina o esplenectomía. La mortalidad en pacientes refractarios habitualmente esta relacionada con la presencia de hemorragia fatal así como la presencia de procesos infecciosos relacionados con el tratamiento inmunosupresor, la tasa de mortalidad a 10 años es de un 10% a 20%, por lo que se requieren de estrategias de tratamiento más efectivas para control de la enfermedad (1).

Actualmente existen adelantos en el tratamiento de la PTI crónica los cuales están basados en el mejor conocimiento de las alteraciones inmunológicas asociadas con ésta enfermedad. Entre los medicamentos empleados en el manejo de pacientes refractarios se ha intentado terapia multidroga a base de medicamentos como danazol, gammaglobulina, vincristina y esteroides, así como también combinaciones de quimioterapia sistémica en esquemas similares a CHOP (ciclofosfamida, antracíclicos, vincristina y prednisona), así como dosis altas de esteroides (dexametasona o metilprednisolona), todas estas asociadas al desarrollo de otras citopenias y complicaciones relacionadas a las mismas, como anemia grave y procesos infecciosos (4). Recientemente se ha implementado el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno de superficie CD20, una proteína encontrada en la membrana del linfocito B normal y de la célula B maligna, pero se encuentra ausente en las *stem-cells*, células pro-B, células plasmáticas u otros tejidos normales. La molécula CD20 se encuentra como un sitio blanco accesible en la superficie de linfocitos B, el cual se encuentra localizado sobre la membrana celular y no se internaliza por su unión con anticuerpo (2).

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino /humano obtenido por medio de ingeniería genética usado con éxito en el tratamiento de los pacientes con Linfoma No Hodgkin. El anticuerpo monoclonal es una inmunoglobulina IgG1 kappa conteniendo regiones variables murinas de las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina y regiones constantes humanas. El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en los

linfocitos B, y el dominio Fc recluta funciones efectoras inmunes que conducen a la lisis *in vitro* de la célula B. Los diferentes mecanismos propuesto de lesión células inducida por rituximab incluyen citotoxicidad dependiente de complemento, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (opsonización) e inducción de apoptosis (3).

Recientemente se ha publicado un estudio de tipo descriptivo en diversos centros hospitalarios en Roma, Italia, en donde se usó rituximab en 25 pacientes con PTI crónica refractaria durante un periodo de 4 semanas administrándose dosis semanal de 375 mg/m², reportándose una tasa de respuestas globales del 52%. El porcentaje de remisiones completas (RC) encontrado fue del 20% y una tasa de remisiones parciales (RP) del 20% y un 12% de pacientes con respuesta mínima (RM). En el 28% de los pacientes analizados la respuesta se mantuvo por un periodo de 6 meses o mayor. La aparición de eventos hemorrágicos durante el tratamiento fue mínima (2).

En este estudio descriptivo, observacional, retrospectivo se tiene como objetivo primordial el evaluar la respuesta y el sostenimiento de la misma en pacientes con PTI crónica refractaria tratados con el anticuerpo monoclonal anti CD20, rituximab.

MATERIAL Y MÉTODOS.

El presente estudio se realizó en el HE CMN "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en paciente adultos con PTI crónica refractaria, incluidos por muestreo consecutivo, no aleatorio, atendidos en la consulta externa clínica de Hemostasia y Trombosis incluyéndose a partir de noviembre del 2001 hasta mayo 2004, previo consentimiento informado para la aplicación del anticuerpo monoclonal anti-CD20, **Rituximab**.

Los criterios de inclusión fueron pacientes refractarios a esquemas de tratamiento de primera y segunda línea de la enfermedad como lo son prednisona, dosis altas de esteroides, esplenectomía, azatioprina, vincristina y danazol. Se aplicaron 4 ciclos semanales de Rituximab a una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal (SC), diluidos en 500 cc de solución glucosada al 5% para infusión continua de 6 hrs, la primera dosis y dosis posteriores para 4 horas, con premedicación previa a base de difenhidramina 30 mgs dosis única e hidrocortisona 100 mg IV dosis única.

Se realizó seguimiento en la consulta externa del servicio con citas cada 1 a 2 meses. Los estudios de laboratorio posterior a su inclusión fueron biometría hemática completa, química sanguínea y pruebas de función hepática.

La respuesta fue evaluada a las 4 semanas de tratamiento. Los criterios para respuesta fueron definidos como sigue: **Respuesta completa** (RC), definida como un incremento de plaquetas a valores normales ($>$ de $100 \times 10^9/L$), **Respuesta parcial** (RP), incremento de plaquetas entre 50 a $100 \times 10^9/L$, **Respuesta mínima** (RM) a un incremento de plaquetas por debajo de $50 \times 10^9/L$ pero sin requerimiento de tratamiento continuado y **No respuesta** (NR) o enfermedad refractaria cuando no haya incremento de la cifra de plaquetas o un incremento que no exceda de $50 \times 10^9/L$ con necesidad de tratamiento continuado. La respuesta fue considerada como sostenida si se mantenía por al menos 6 meses.

RESULTADOS:

Se evaluaron 14 pacientes en quienes se administró rituximab, la mediana de edad del grupo fue de 42.5 años (rango 17-70 años). Todos los pacientes tuvieron falla a múltiples esquemas de tratamiento previo para su enfermedad antes de iniciar tratamiento, como esteroides, esplenectomía, danazol, azatioprina, interferón alfa, vincristina, dos pacientes recibieron eritrocitos opsonizados y fallaron.

Solo 3 pacientes rechazaron se les realizara esplenectomía (21%) posterior a haber fallado al tratamiento esteroideo. Previo al inicio de rituximab, 5 pacientes (35.7%) presentaron síndrome hemoragiparopurpúrico manifestado por gingivorragia y petequias en 4 pacientes (28.5%), equimosis espontáneas en 3 (21.4%) y hemorragia cerebral previa en un paciente (14.2%). Ningún paciente desarrolló reacciones adversas durante la administración de rituximab, todos recibieron premedicación con difenhidramina + hidrocortisona. La mediana de recuento plaquetario basal fue de $12,550/mm^3$ (rango 3000 a $37,000/mm^3$) [Tabla 1].

La tasa de respuestas parciales y completas fue de 66%, la RM se presentó en el 28.5% de los casos (4 pacientes). Un paciente tuvo falla al tratamiento (7.14%). La tasa de RCs fue de 35.7% (5 pacientes), la de RPs fue de 28.5% (4 pacientes). En cuanto al inicio de la respuesta, la

mediana de inicio de la misma documentada por un incremento en el recuento plaquetario determinado por biometría hemática fue de 8 semanas (rango de 4 a 32 semanas). El 69.2% (9 pacientes) tuvieron respuesta sostenida por 6 meses o más y el 23% de los casos (3 pacientes) la respuesta se mantuvo por un espacio de 4 meses (respuesta no sostenida) [Figuras 1, 2 y 3]. Ningún paciente con algún tipo de respuesta a rituximab desarrolló eventos hemorrágicos durante su administración ni se requirió el uso concomitante de otros fármacos.

El paciente que tuvo falla al tratamiento continuó con equimosis espontáneas y gingivorragia al cepillado dentario, fue manejado posteriormente con ciclos de dexametasona en altas dosis (40 mg/día x 4 días cada 3 semanas).

<i>Paciente</i>	<i>Edad</i>	<i>Sexo</i>	<i>Edad al Dx</i>	<i>Tx previo</i>	<i>Plaquetas/mm3 (basal)</i>	<i>Inicio de respuesta (sem)</i>	<i>Tipo de respuesta</i>	<i>Duración De la respuesta</i>
1	42	F	39	P,E,Az,Dz,Ifn	3000	12	RC	S
2	43	F	36	P,E,Az,Dz,Ifn,V	5000	8	RC	S
3	30	F	26	P,E,Az,Dz,Ifn,V	37,000	10	RC	NS
4	27	F	24	P,E,Az,Dz,Ifn	6500	4	RC	S
5	70	M	65	P,Az,Dz,V	18,600	---	NR	---
6	43	F	35	P,E,Az,Dz,Ifn,V	10,110	8	RM	S
7	53	F	51	P,E,Az,Dz,Ifn,V	24,400	32	RP	S
8	36	F	14	P,E,Az,Dz,Ifn,V, Eo,IgIV	5000	4	RM	S
9	17	F	9	P,E,Az,Dz,Ifn,V, Eo	12,500	8	RP	S
10	57	F	42	P,Az,Dz	8300	8	RP	S
11	36	F	26	P,E,Az,Dz,Ifn,V	28,300	12	RM	NS
12	63	F	60	P,Az,Dz,V	16,400	16	RP	S
13	53	F	24	P,Dex,Dz,E,Az	22,000	8	RC	S
14	22	F	1	P,E,Dz, Ifn, IgIV	12,600	12	RM	NS

Tabla 1.- Relación de los pacientes con PTI crónica refractaria tratados con el anticuerpo monoclonal anti CD20 rituximab.
P prednisona, E esplenectomía, Az azatioprina, Dz danazol, Ifn interferón alfa 2b, V vincristina, Dex dexametasona, Eo eritrocitos opsonizados, IgIV inmunoglobulina intravenosa. Respuesta: RC Remisión completa, RP Remisión parcial, RM Respuesta mínima, S Respuesta sostenida, NS Respuesta No sostenida.

DISCUSIÓN:

En este estudio se ha evaluado la respuesta que han tenido pacientes con PTI crónica sintomática y refractarios a diversas estrategias de tratamiento, la mayoría de estos pacientes habían fallado a por lo menos 3 estrategias de tratamiento para la enfermedad, entre estas, el tratamiento a base de esteroides y/o esplenectomía.

Dentro de las principales estrategias de tratamiento para enfermos con PTI refractaria que han fallado a los esquemas de primera y segunda línea a base de IgIV, prednisona y esplenectomía, incluyen danazol, Inmunoglobulina intravenosa (IgIV) combinada con otros fármacos, entre ellos inmunoglobulina anti D, altas dosis de medilprednisolona, vincristina, quimioterapia de combinación tipo CHOP, terapia anti ligando CD40, trombopoietina y trasplante autólogo de médula ósea. Otras estrategias de tratamiento no recomendadas ya y vinculadas con pobres respuestas incluyen interleucina-11 (Neumega), interferón y plasmaféresis (4). Dentro de estas modalidades de tratamiento, actualmente es recomendable la administración de tratamiento combinado a base de IgIV sola o combinada con anti D, altas dosis de metilprednisolona y vincristina, además de un tratamiento combinado con inmunosupresores por vía oral (micofenolato de mofetil o ciclofosfamida, danazol, ciclosporina o dapsona) en donde se han reportado tasas de respuesta global de alrededor de un 50%, sin embargo con importantes efectos adversos relacionados a la inmunosupresión y toxicidad hematológica, principalmente leucopenia y anemia que se asocian a la ya existente trombocitopenia, lo que deteriora la calidad de vida de los pacientes e incrementa los costos por antibioticoterapia, hospitalización y transfusiones, además del uso de factores de crecimiento de granulocitos o de granulocito-macrófago (4).

Rituximab es un fármaco empleado con mayor frecuencia en pacientes con linfoma no Hodgkin, tanto en el tipo histológico considerado de bajo grado o linfoma folicular, y en los pacientes con linfomas agresivos de células grandes debido a la alta expresión del antígeno de superficie CD20 en las clonas neoplásicas, antígeno que también puede encontrarse en linfocitos B normales. Los efectos colaterales corroborados con el medicamento han sido rash cutáneo y fiebre habitualmente de leves a moderados con el uso de medicación preventiva a base de esteroide y antihistamínico. Recientemente se ha empleado rituximab en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tratando de disminuir la producción de

autoanticuerpos por parte de células B previamente sensibilizadas mediante la depleción de la clona de linfocitos B activos (2).

Previamente se reporta en la literatura la experiencia de Perotta y cols en donde se describen los resultados en 10 pacientes de los cuales 6 habían fallado a esplenectomía. Con el empleo de rituximab se logró en este estudio 1 RP y 5 RCs con una duración de respuesta que osciló entre 1 a 14 meses. En otro estudio, Saleh y cols realizaron un estudio fase I/II con dosis escaladas. La respuesta objetiva se observó únicamente en 3 de 13 pacientes (23%) quienes habían recibido una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal por 4 semanas. En ambos estudios no se reportó ningún efecto colateral. Stasi y cols reportaron su experiencia con rituximab, misma dosis de 375 mg/m² de SC, administrada por 4 semanas en 25 pacientes que habían sido refractarios a 2 a 5 modalidades diferentes de tratamiento incluyéndose 8 pacientes refractarios a esplenectomía. En este estudio la incidencia de efectos adversos fue del 72% (18 pacientes) sin embargo no requirieron de la suspensión del tratamiento y fueron de leve a moderada intensidad. La tasa de RCs fue del 20% (5 pacientes), las RPs fueron del 20% (5 pacientes) y un 12% de pacientes presentó RM, habiéndose encontrado una tasa de respuestas globales del 52%. En este estudio también se corroboró un inicio de incremento de la cifra plaquetaria una semana después de la infusión de rituximab (2). En estudios relacionados al tratamiento de la enfermedad de Hodgkin se ha encontrado una disminución rápida de la cifra de linfocitos B CD20 positivos justo después de la primera infusión de rituximab, medido por citometría de flujo.

El uso de rituximab en pacientes con PTI crónica refractarios ha mostrado resultados que se comparan a los encontrados con otros medicamentos tales como vinca-alcaloides, ciclofosfamida oral, azatioprina, danazol y quimioterapia CHOP ó altas dosis de dexametasona (4). En el mejor de los casos, los resultados con estos agentes ha oscilado entre un 40 a 50% de respuestas parciales y completas, sin embargo, la tasa de remisiones sostenidas ha sido inferior al 20%. Recientemente se han empleado pulsos de ciclofosfamida los cuales pueden producir mejores resultados, sin embargo la toxicidad hematológica relacionada al medicamento es muy frecuente, sin embargo en el estudio publicado por Stasi y cols, 4 pacientes habían recibido pulsos de ciclofosfamida sin respuesta y dos de ellos lograron RC sostenida con rituximab (2). Respecto a la asociación de otros factores relacionados con los resultados del tratamiento con rituximab, se requiere de estudios con un mayor número de pacientes ya que las

asociaciones que se pudiesen encontrar no tendrían significancia estadística.

En conclusión nuestros resultados indican que la terapia con rituximab tiene un valioso efecto en pacientes con PTI crónica refractaria con efectos adversos habitualmente tolerables, por lo que puede ser una estrategia de tratamiento útil en el manejo de estos pacientes, sin embargo, el uso del medicamento como mantenimiento en los pacientes respondedores, deberá de ser evaluado en estudios posteriores durante su seguimiento.

PLAQUETAS /MM3

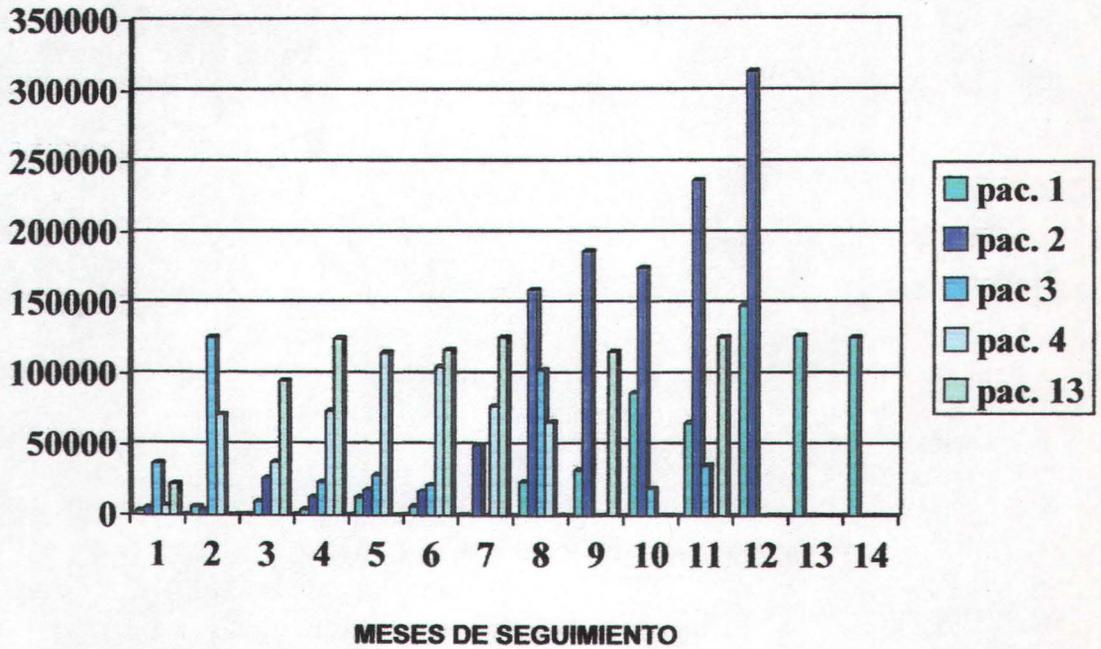


Figura 1.- Recuento plaquetario en los pacientes que lograron RC de la enfermedad, el paciente 3 tuvo respuesta no sostenida, durante los meses 7 a 10 se perdió de seguimiento.

PLAQUETAS / MM3

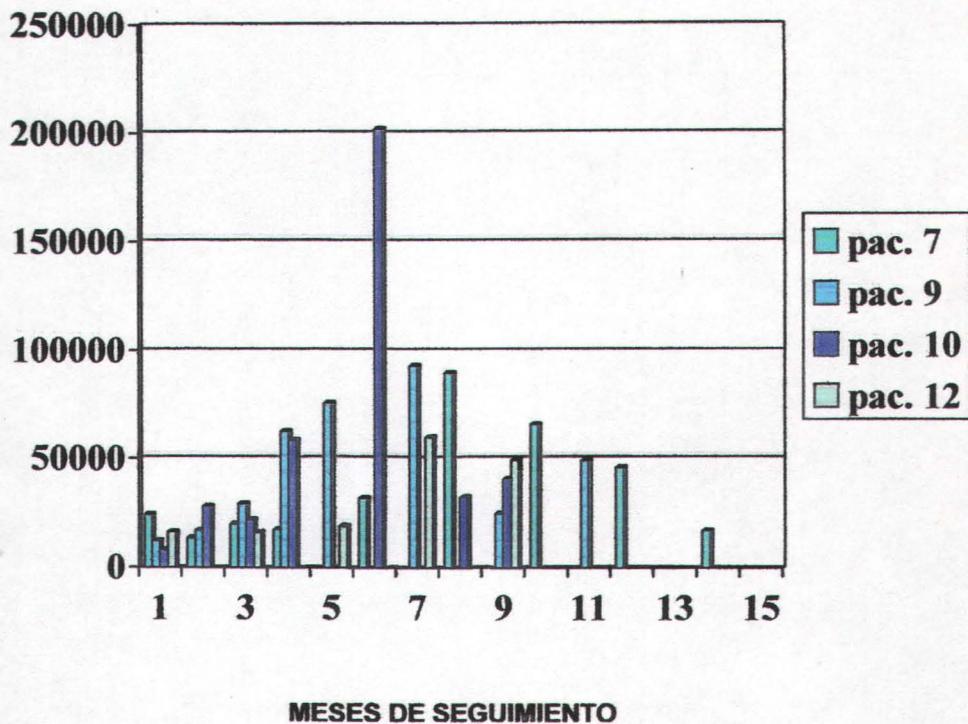


Figura 2.- recuento plaquetario en pacientes con remisión parcial posterior al tratamiento con rituximab, todos los pacientes tuvieron respuesta sostenida.

PLAQUETAS / MM3

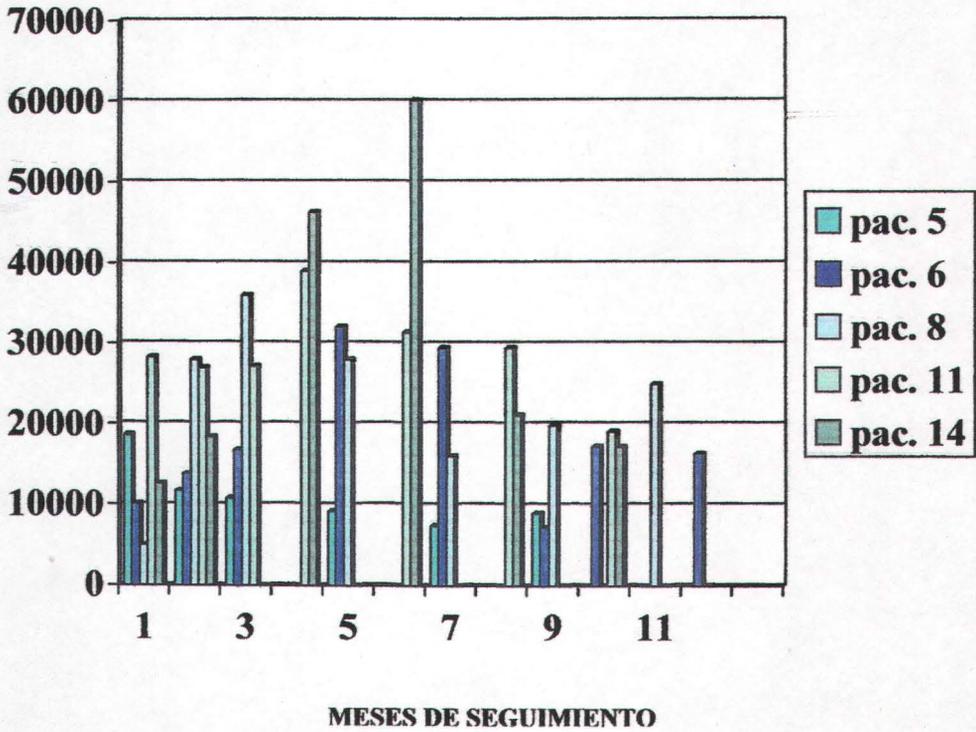


Figura 3.- Recuento plaquetario en los pacientes con no respuesta o con respuesta mínima, solo los pacientes 6 y 8 tuvieron respuesta sostenida.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Cines B. D, Blanchette V., Chir B., **Immune thrombocytopenic purpura**, NEJM 2002 ;346 :995-1008.
- 2.- Stasi R., Pagano A., Stipa E., Amadori S., **Rituximab chimeric anrti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura**, BLOOD 2001 ;98: 952-957.
- 3.- Reff ME., Carner K., Chambers KS. et al., **Depletion of B cells in vivo by chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20**. BLOOD 1994; 83: 435-445.
- 4.- Bussel J.B. **Novel approaches to management of immune thrombocytopenic purpura : Results of recent trials**, American Society of Hematology 2001, pags. 288-293.

México DF, 10/enero/2005.