



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
U.M.A.E. ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA MÉXICO D. F.

DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA.

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE HEMATÓLOGO QUE PRESENTA

DR. MOISÉS LEONARDO MENDOZA TORRES

Residente del tercer año de Hematología

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" CMN "La Raza"

**"Rituximab en el tratamiento de la resistencia a cumarínicos en
pacientes con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido Primario:
Estudio Piloto"**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE.	Pag.
RESUMEN	4
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	8
MATERIAL Y MÉTODO	15
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXOS	29

Mendoza-Torres ML, Garcia-Chavez J, Vela-Ojeda J. **Rituximab in the treatment of Warfarin Resistance in patients with Primary Antiphospholipid Syndrome: a Pilot Study.**

Introduction: A big problem to solve in oral anticoagulation therapy is the incapacity to obtain a therapeutic value of the INR in spite of high doses of warfarin, we call these phenomena as “warfarin resistance”. Because of the success of Rituximab in the treatment of autoimmune diseases such as immune thrombocytopenic purpura, we decided to treat 7 patients with Antiphospholipid Syndrome and warfarin resistance.

Objective: To determine if Rituximab can revert the warfarin resistance in patients with Primary Antiphospholipid Syndrome.

Material and Methods: We studied 7 patients with Primary Antiphospholipid Syndrome who were taking 15 mg of warfarin and had persistent low INR values. Rituximab was administered weekly at a dose of 375 mg/m² I.V. for 4 doses. The effectiveness and safety were registered weekly during the following two months by clinical evaluation, INR, warfarin serum levels and CD20 lymphocyte count.

Results: All patients were women with a mean age of 35 years old (37- 48) and mean INR of 1.00 (0.79-1.50). One hundred percent of the patients reach de therapeutic level of INR after 8 to 15 days of rituximab therapy, but the duration of remission was only a mean of 22.8 days (8 - 40). The maximum INR values were observed between 2nd and 3rd dose of Rituximab. The warfarin serum levels were unchanged.

Conclusions: Rituximab is effective to revert the resistance to Warfarin therapy in patients with primary Antiphosfolipid Syndrome, nevertheless it was of short duration and the relapse was the rule.

Mendoza-Torres ML, García-Chávez J, Vela-Ojeda J. Rituximab en el tratamiento de la Resistencia a Cumarínicos en pacientes con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido Primario: Estudio piloto.

Introducción: Uno de los problemas más difíciles que presenta la anticoagulación oral es la incapacidad para lograr un INR con valores terapéuticos. En la literatura mundial existe poca información al respecto. Nosotros lo hemos observado en pacientes con SAAF primario, por lo que decidimos investigar si el Rituximab logra revertir esa resistencia, dado que ha funcionado en otras condiciones autoinmunes.

Objetivo: Determinar si el Rituximab puede revertir la resistencia a warfarina en pacientes con SAAF primario.

Material y Método: Se incluyeron 7 individuos mayores de 18 años con trombofilia asociada a SAAF primario y resistencia primaria a cumarínicos. Se midió: INR, linfocitos CD 20 y niveles séricos de warfarina. Se les administró Rituximab a una dosis de 375 mg/m² semanalmente por 4 dosis. La eficacia y

seguridad se registró semanalmente durante 2 meses y por cuestiones éticas se continuó administrando terapia antitrombótica además de dosis plenas de Warfarina.

Resultados: Todos los sujetos de estudio fueron mujeres con una edad promedio de 40.5 años (27 a 48). El promedio de INR basal fue de 1.00 (0.79 a 1.50). En el 100% de los casos se obtuvieron respuestas objetivas con valores de INR superiores a 2, lo que se logró entre los días 8 a 15, con una media de duración de la respuesta de 22.8 días (8 a 40). Los valores de INR máximos alcanzados se observaron entre la 2da y 3ra dosis de Rituximab.

Conclusiones: Rituximab logra revertir transitoriamente la resistencia a Warfarina en pacientes con SAAF primario.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La resistencia al tratamiento anticoagulante con warfarina se describe como un fenómeno clínico que consiste en no lograr niveles en el rango terapéutico del INR a pesar de dosis altas del medicamento. La sospecha de la resistencia se puede basar en la necesidad de incrementar la dosis de una forma muy importante y se confirma esta sospecha cuando a unos niveles elevados del fármaco en plasma no se sitúa el INR en niveles terapéuticos^{1, 2} se puede tratar de una resistencia secundaria (adquirida) que es lo más frecuente y en general reversible cuando desaparece la causa, o es dominada cuando se logra aumentando la dosis entre 3 y 5 veces¹. Debemos averiguar si existen alteraciones del metabolismo, reducción en la absorción de la Vitamina K por la colestiramina, inactivación hepática, alta ingesta de alimentos ricos en vitamina K o interacción de la droga con otros medicamentos².

Disminuyen la respuesta anticoagulante de la warfarina: El embarazo para la madre más no para el feto, y el estado post- compensación de la falla cardiaca, ya que en estos casos se da un aumento en la síntesis de los factores de coagulación dependientes de vitamina K, pudiendo explicar la resistencia que a veces se presenta en estos pacientes. La colestiramina disminuye la absorción de la

warfarina, mientras los barbitúricos. Rifampicina y carbamazepina aumentan el metabolismo de la warfarina al inducir las enzimas hepáticas: el alcoholismo crónico puede actuar en forma similar. También disminuye la respuesta el síndrome nefrótico, mixedema, diabetes mellitus, el edema, hiperlipidemia y en la mencionada resistencia genética. Los diuréticos y la Vitamina C en grandes dosis pueden disminuir su efecto. Los antiácidos prácticamente no afectan la absorción de la warfarina².

Con fines prácticos debemos considerar que todas las drogas tienen la capacidad de interactuar con la warfarina y alterar su efecto anticoagulante, bien sea actuando sobre su farmacocinética al alterar su absorción, transporte, metabolismo y/o eliminación: o actuando sobre su farmacodinamia al inhibir la síntesis de los factores dependientes de vitamina K, al aumentar su catabolismo (de los factores) o al interferir con otras vías de la hemostasia: por lo que en todo paciente anticoagulado con warfarina en quien se va a iniciar otra droga es necesario vigilar estrechamente el TP e INR durante las fases iniciales de la nueva droga².

El síndrome antifosfolípido (SAAF) se describió en el año 1983 como una tríada compuesta por trombosis venosas/arteriales, pérdidas fetales y una moderada trombocitopenia, acompañadas por un título elevado de anticuerpos

antifosfolípidos (aPL): anticoagulante Lúpico (AL) y/o anticuerpos anticardiolipina (aCL). Originalmente, el SAAF se encontró asociado a pacientes diagnosticados de Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Sin embargo, más tarde fue reconocido como una entidad clínica independiente: el SAAF primario³.

En la actualidad no sólo se conoce su naturaleza autoinmune y la asociación a un 20-30% de todas las trombosis, sino que se ha convertido en un síndrome con manifestaciones clínicas que afectan a casi todos los órganos y tejidos. Ello ha llevado a algunos autores a llamarle SAAF sistémico⁴.

En el SAAF primario se han descrito numerosos tipos de anticuerpos y síntomas, lo que ha hecho necesario delimitar unos criterios diagnósticos. Dichos criterios fueron definidos y consensados por una reunión de expertos que tuvo lugar en Sapporo, Japón, en el año 1999^{5,6} y consisten en datos clínicos y de laboratorio.

A partir de dicha reunión el diagnóstico definitivo del síndrome requiere la presencia simultánea de al menos un criterio clínico y uno de laboratorio.

Uno de los fenómenos clínicos más trascendentes en el Síndrome de Anticuerpos antifosfolípidos es la trombosis. Esta suele afectar tanto a vasos venosos como arteriales, siendo los primeros de los más frecuentes. Estos individuos requieren

tratamiento anticoagulante de por vida debido a una asociación causal muy fuerte y una tendencia alta a la recurrencia⁵. Básicamente han sido propuestos dos mecanismos patogénicos: *a)* los aPL podrían interferir con las propiedades anticoagulantes fosfolípido-dependiente de las superficies celulares, y *b)* los aPL, al unirse a las superficies celulares, originan una serie de señales intracitoplasmáticas que conducirían finalmente a una activación celular. Obviamente, ambos mecanismos también podrían actuar de manera simultánea⁷. Muchos de los efectos patogénicos ocurridos en el síndrome son atribuidos a la acción directa de las inmunoglobulinas producidas y dirigidas en contra de autoantígenos bien definidos que dan cuenta de los fenómenos patogénicos de la enfermedad, éstos incluyen la formación de inmunocomplejos con un efecto directo sobre la pared endotelial, así como interacción de las inmunoglobulinas con moléculas accesorias para ejercer sus efectos patogénicos finales^{6,7}.

El éxito del tratamiento de la trombosis en el SAAF depende de un grado óptimo de anticoagulación oral que se logra mediante un nivel terapéutico del INR. Niveles de anticoagulación con valores de INR entre 3 y 4 han demostrado ser efectivos para proteger a estos enfermos de nuevas complicaciones trombóticas^{7,8}. El tratamiento del SAAF consiste básicamente en la prevención primaria de las trombosis mediante el uso de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 a 100 mg)⁹ y

eliminación de los factores de riesgo trombogénico, así como de una prevención secundaria en la que el fármaco estándar está representado por la warfarina; otras alternativas de mayor costo y menos eficaces son los antiagregantes plaquetarios (aspirina, dipyridamol, ticlopidina) y diversos antitrombóticos, cuyo uso se encuentra limitado por la corta experiencia en este padecimiento^{7,8}. Rituximab se ha utilizado con éxito en el manejo del SAAF catastrófico, en una serie de tres casos con este problema, la administración del anticuerpo monoclonal mejoró significativamente la cifra plaquetaria⁹, logrando respuestas satisfactorias, sin embargo en este estudio no se evaluó el papel del Rituximab en el contexto de la resistencia a cumarínicos.

En la clínica de Hemostasia y Trombosis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, hemos encontrado un grupo de pacientes con Trombofilia asociada a enfermedades con fisiopatología autoinmune como el LES y SAAF que exhiben un fenotipo con resistencia para alcanzar valores terapéuticos del INR a pesar de ingerir hasta 15 mg de warfarina o su equivalente cumarínico, lo cual representa un problema real en terapéutica dada la necesidad ineludible de una profilaxis secundaria efectiva en este grupo de pacientes.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD 20, que se utiliza en el tratamiento de pacientes con Linfoma no Hodgkin, en el entendido que induce la muerte celular de los linfocitos que exhiban el antígeno CD20^{10, 11}. Recientemente éste medicamento se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades autoinmunes con resultados exitosos en una proporción cercana al 50% en Púrpura Trombocitopénica Inmunológica Refractaria, Hemofilia Adquirida, Anemia Hemolítica Autoinmune y Artritis Reumatoide^{11,12,13,14,15,16,17}. El concepto teórico central en el que se respalda su uso ha sido la remoción de la fuente celular de los autoanticuerpos, así como afectar la patogénesis mediada por las interacciones célula a célula que contribuyen y dirigen el proceso de autoinmunidad.

La depleción de la subpoblación de linfocitos B CD19 y CD20 a niveles subnormales ocurre a una mediana de 4 semanas, comenzando su recuperación entre la 12 y 25, logrando una recuperación completa aproximadamente a las 48 semanas^{10,13}. No se han observado, sin embargo, cambios en la concentración de inmunoglobulinas. El concepto por lo tanto de la depleción selectiva de linfocitos B inmunocompetentes en este contexto, tiene su blanco principal en depletar a esa población de linfocitos que finalmente darán origen a las células plasmáticas

productoras de inmunoglobulinas que ejercerían sus funciones como células efectoras de la inmunidad humoral^{10,11,13}.

Debido a que la fisiopatología del SAAF se desenvuelve en un ambiente de autoinmunidad, es de esperar que el Rituximab tengan un efecto “inmunosupresor” y en consecuencia repercutan favorablemente en la evolución de estos pacientes. El fenómeno de resistencia a la warfarina en estos casos, muy probablemente se explique por una interferencia en algún punto del proceso farmacocinético o farmacodinámico desde que se ingiere el medicamento hasta su punto efector final. Es por todo lo anterior e inspirados en la respuesta observada en la PTI, que consideramos que el uso de Rituximab podría revertir la resistencia a cumarínicos que observamos en este grupo de pacientes con SAAF Primario.

MATERIAL Y MÉTODO.

En el Departamento de hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, en la clínica de Hemostasia y Trombosis, incluimos 7 casos con SAAF primario y resistencia a cumarínicos, quienes eran tratados con Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) por trombofilia grave. A todos ellos se les invitó a participar en el estudio, previo consentimiento informado.

A todos los pacientes les tomamos muestras de sangre venosa para estudios basales y en los días 8, 15, 22, 29, 36, 43 y 50; éstos comprendían INR y número de linfocitos CD 20. Las muestras se recolectaron en trombotubos aforados que contenían citrato de calcio para medir el INR, tubos con 7.2 mg de EDTA para la cuantificación de linfocitos positivos para CD 20 y muestras para determinar los estudios de bioquímica, así como pruebas de funcionamiento hepático y citometría hemática completa basales de cada enfermo. La cuantificación de linfocitos CD 20 se realizó mediante citometría de flujo estándar en un citómetro modelo Facscalibur de la marca Beckton Dickinson; esta cuantificación se hizo en forma basal y en el día 36.

Las muestras para la determinación de los niveles séricos de warfarina se recolectaron en forma basal y a intervalos semanales en los días 8, 15, 22, 29, 36, 43

y 50, de la aplicación del Rituximab, se centrifugaron a 3500 RPM durante 10 minutos y se obtuvieron alícuotas de suero en tubos de Ependorf, se identificaron de acuerdo al paciente y al número de toma correspondiente, posteriormente las almacenamos en refrigeración a una temperatura de -80 °C para su posterior procesamiento.

Monitoreamos clínica y paraclínicamente a los pacientes los días 8, 15, 22, 29, 36, 43 y 50 en la consulta externa en la clínica de Hemostasia y Trombosis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, con énfasis en el valor del INR y la detección de eventos hemorrágicos o trombóticos adicionales. Dado que los pacientes exhibían resistencia a cumarínicos, continuaron ingiriendo la dosis tope de 15 mg de warfarina asociada a Heparinas de Bajo Peso Molecular que les garantizara una profilaxis secundaria efectiva hasta que se lograra efecto terapéutico del anticoagulante oral (AO). Todos los resultados se registraron en las hojas de cálculo elaboradas para tal fin (Anexos 1 y 2).

Una vez que se alcanzaba el valor de INR deseado, se suspendía la heparinización. Si éste valor era supraterapéutico, entonces se suspendía el AO en forma temporal hasta lograr el ideal, y en caso de hemorragia que pusiera en peligro la vida, se revirtió el efecto.

El Rituximab se administró a una dosis estándar de 375 mg/m² cada 8 días a una velocidad no mayor de 50 mg/min por cuatro dosis, con premedicación a base de Difenhidramina, Paracetamol e Hidrocortisona, bajo estrecha vigilancia de la tensión arterial.

RESULTADOS.

Durante el período de estudio se incluyeron a 7 enfermos. Todos los sujetos fueron mujeres, el promedio de edad fue de 40.5 años (rango de 27 a 48 años). En la Tabla 1 se muestran las características basales de los sujetos de estudio.

Tabla 1. Características Basales de los Pacientes.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7
Edad	48	48	48	37	37	27	39
Género	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino
Trombosis	TVP, TEP	TVP, TEP	TVP	TVP	TVP	TVP, TEP	TVP
Número	3	3	2	2	2	3	4
Tratamientos previos.	3 (AAS, HBPM)	3 (AAS, HBPM)	Heparina + Acenocumarol	Heparina + Acenocumarol	Heparina + Acenocumarol	HBPM	HBPM
INR basal	1.0	0.79	0.81	1.26	1.50	0.80	0.90

AAS= Ácido Acetil salicílico; HBPM= Heparina de Bajo Peso Molecular; TVP= Trombosis Venosa Profunda; TEP= Tromboembolia Pulmonar.

El valor promedio basal de INR fue de 1.00 (0.79 a 1.50). Se observó respuesta objetiva en la totalidad de los casos, dado que todos lograron valores de INR superiores a 2, con mejoría clínica subjetiva. Sin embargo el patrón de respuesta tuvo un comportamiento no esperado, por ejemplo, el valor máximo del INR se obtuvo durante la segunda y tercera dosis de Rituximab con un promedio de tiempo para alcanzar respuesta de 13 días, no obstante la respuesta fue de

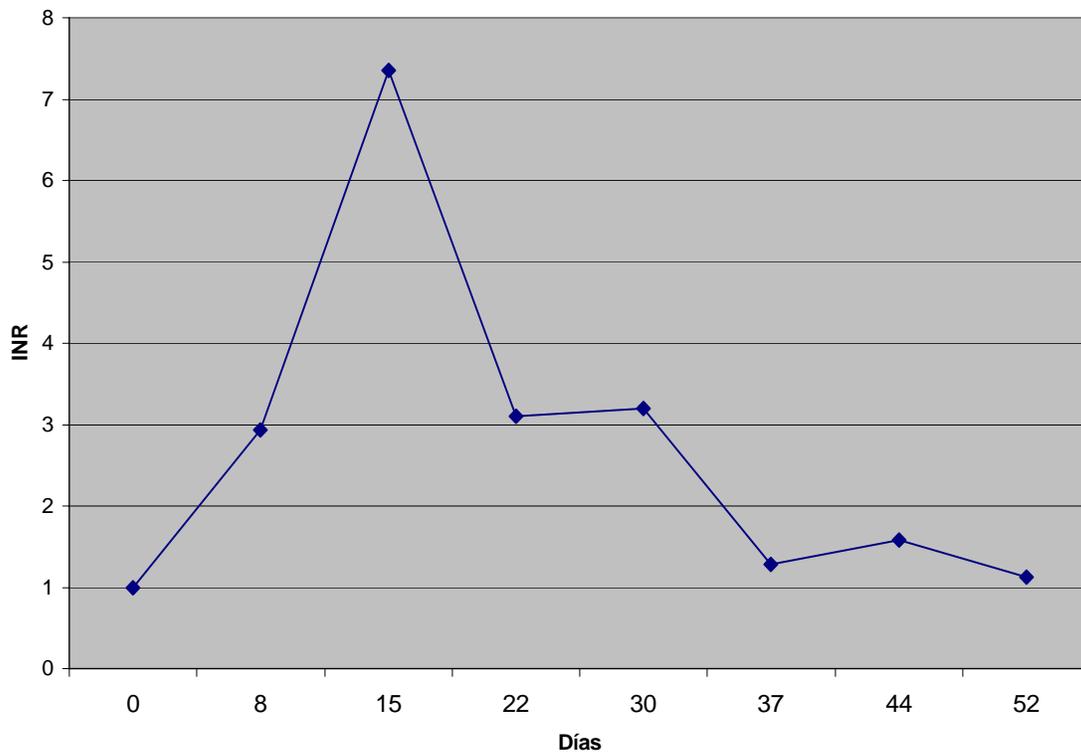
carácter transitorio, durando en promedio 22.8 días (8 a 40), posteriormente el INR regresó a sus valores basales de resistencia. En la tabla 2. se describen los valores de INR logrados con cada ciclo de tratamiento.

Tabla 2. Valores de INR de cada caso durante el estudio.

DÍA	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7
0 (1ra)*	1.0	0.79	0.81	1.26	1.50	0.80	0.90
8(2da)*	1.5	0.95	1.5	7.2	6.33	1.7	1.4
15(3ra)*	2.5	2.98	2.3	19.8	14.6	3.4	5.9
22(4ta)*	4.5	1.00	4.6	1.62	4.64	2.4	3.0
30	5.44	1.7	1.0	1.58	8.65	1.8	2.5
37	1.28	1.02	0.92	2.01	1.35	1.1	1.3
44	2.01	1.01	1.3	1.73	3.02	0.9	1.1
52	1.5	0.78	0.89	1.70	1.08	1	1

*Dosis de Rituximab

Figura 1. Valores Promedio del INR de los 7 casos.



Dos casos presentaron hemorragia, la primera fue mucocutánea leve caracterizada por gingivorragia y equimosis en las extremidades inferiores. En el segundo de los casos la complicación hemorrágica también se manifestó a nivel mucocutáneo, sin embargo ésta fue de mayor gravedad, lo que motivó a suspender de manera temporal el tratamiento anticoagulante administrándose plasma fresco congelado a 10 ml/kg para revertir la hemorragia, este evento adverso se observó con la segunda dosis del anticuerpo monoclonal. En ninguno de los casos se observaron otras complicaciones relacionadas con la administración de Rituximab.

Por motivos de logística no fue posible obtener los valores semanales de la subpoblación de linfocitos B CD 20 en todos los casos, sin embargo destaca el hecho de en los tres casos en quien se midió el número de linfocitos CD 20, el nivel de éstos se encontraba por debajo del valor de referencia de nuestro hospital (240 células /mm³). Tabla 2.

Tabla 2. SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS

	CD20 día 0	CD20 Día 52
Paciente 1	200 células /mm ³	167 células /mm ³
Paciente 2	180 células /mm ³	75 células /mm ³
Paciente 3	27 células /mm ³	15 células /mm ³

En cuanto a los niveles séricos de warfarina, no se observaron diferencias significativas en cuanto a los valores antes y después de la administración de Rituximab.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio piloto de 7 casos mostró que el Rituximab revierte rápida y fugazmente la resistencia a los anticoagulantes orales (AO) (Acenocumarol y Warfarina) en pacientes con trombofilia asociada a Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido Primario (SAAFP).

La resistencia a los AO, está descrita en la literatura médica, fundamentalmente relacionada con causas genéticas, pero prácticamente no hay información en relación a situaciones adquiridas como el SAAFP y el Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

Nuestro hospital es un centro de referencia de pacientes con trombofilia de difícil control anticoagulante. Hemos detectado un grupo de pacientes que no logran alcanzar valores terapéuticos del INR a pesar de ingerir altas dosis de AO. A pesar de que actualmente existen alternativas para la profilaxis secundaria como las heparinas de bajo peso molecular y algunas moléculas con actividad anti-Xa, los AO siguen siendo la primera elección terapéutica para la anticoagulación prolongada por su poca toxicidad y bajo costo.

Inspirados en los resultados positivos que hemos tenido con el Rituximab en el tratamiento de pacientes con enfermedades de carácter autoinmune como la Púrpura Trombocitopénica Inmune Refractaria (PTI) y hemofilia adquirida, decidimos realizar un estudio piloto con un pequeño grupo de 7 pacientes con trombofilia por SAAF y resistencia a los AO.

Uno de los puntos más cuestionados de nuestro estudio fue el hecho de que les prescribiéramos a nuestros pacientes Heparinas de Bajo Peso y warfarina simultáneamente por el alto potencial de riesgo de hemorragia grave. Este delicado punto lo manejamos primero con una información muy detallada a los pacientes, haciéndoles hincapié en los signos y síntomas que debían reportar a los investigadores a cualquier hora, por otro lado, un monitoreo clínico diario vía telefónica y de laboratorio cada 8 días.

Para nuestra sorpresa, la resistencia se revirtió más pronto de lo que esperábamos, es decir, el INR alcanzó valores supratrapéuticos a los 8-14 días del tratamiento y no a las 3-6 semanas como esperábamos en similitud con la PTI. También sorprendente fue el hecho de que la resistencia regresara a los 30 días en promedio, al mismo tiempo que regresaban también los datos clínicos de trombosis del

miembro afectado. A dos pacientes que se les repitió el esquema de Rituximab, observaban el mismo patrón.

No tenemos una explicación sustentada para los resultados obtenidos en éste estudio piloto, solo podemos inferir en función de la rapidez y fugacidad del efecto que tal vez ésta respuesta no se vea influida por su modificación en el número de linfocitos CD20, sino en algún mecanismo inmunomodulador que implique otras vías de señalización independientes de los linfocitos CD 20. Los efectos terapéuticos de los anticuerpos monoclonales se han explicado por la depleción linfocitaria selectiva y su consecuencia clínica, refiriéndonos a su uso en terapéutica de enfermedades autoinmunes, lo que ha significado respuestas objetivas en este tipo de trastornos entre los que destaca la Púrpura Trombocitopénica Inmunológica, en la que la respuesta a esta modalidad inmunosupresora no se observa inmediatamente durante el curso del tratamiento, siendo esta de carácter tardío, haciéndose objetivas hasta después de 4 semanas en promedio de administrado el anticuerpo monoclonal. Esto es compatible con la respuesta esperada dependiente de la reducción selectiva de la subpoblación de linfocitos CD 20.

Con nuestros resultados, también podemos inferir que la absorción de los AO, no está alterada en éstos pacientes y no es la causa de la resistencia.

Los resultados nos obligan a reflexionar sobre lo que puede estar ocasionando la resistencia a cumarínicos en pacientes con SAAF y sobre cuales serían las interacciones del Rituximab con éstas condicionantes, pero que se ajusten al comportamiento temporal que encontramos.

Debido a que se trata de un estudio piloto, nuestras conclusiones no pueden tomarse como definitivas y se requiere de estudios con mayor rigor metodológico para validar estas conclusiones.

En conclusión, el Rituximab revirtió la resistencia a los AO en nuestros 7 pacientes con trombofilia por SAAFP en forma rápida pero dada la corta duración del efecto, creemos que no tendría utilidad para manejar la resistencia adquirida a la acción de los AO en pacientes con SAAFP.

Por otro lado, es motivante el buscar una explicación al fenómeno observado en aras de entenderlo y consecuentemente poder utilizarlo en terapéutica, ésta quizá pueda ser una línea de investigación futura.

CONCLUSIONES.

1: El Rituximab, sí logra revertir la resistencia al tratamiento anticoagulante con warfarina en pacientes con trombosis asociada a SAAF, esta respuesta se obtiene en forma casi inmediata después de la segunda dosis y es de corta duración.

2: El Rituximab ejerce sus efectos inmunomoduladores sobre la resistencia a warfarina de una manera no dependiente de la depleción selectiva de la subpoblación de linfocitos CD 20, dado que estos efectos son inmediatos y los efectos por depleción selectiva se presentan a un plazo aún más largo con una mediana de 6 a 8 semanas posteriores a la primera dosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A y Hylek E. **The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.** *Chest* 2004; 126:204S–233S
2. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin J L. **American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy.** *Circulation.* 2003;107:1692–1711
3. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. **The “primary” antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features.** *Medicine* 1988;68: 366-74.
4. Velasco F, López-Pedrerera C, Buendía P, Cuadrado Ma.J y Torres A. **Síndrome antifosfolípido.** *Haematologica.* 2004; 89: 5-8
5. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. **International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop.** *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309–1311.
6. Levine JS, Branch DW, Rauch J. **The antiphospholipid syndrome.** *N Engl J Med* 2002;356:752-63.
7. Arnout J, Vermynen J. **Current status and implications of autoimmune antiphospholipid antibodies in relation to thrombotic disease.** *J Thromb Haemost* 2003;1:931-42.
8. Khamashta M, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. **The management of thrombosis in the antiphospholipid in the antiphospholipid-antibody syndrome.** *N Engl J Med* 1995;332:993-7.
9. Rubenstein E, Arkfeld D G, Metyas S. Et.al. **Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome.** *J Rheumatol* 2006; 33:355-7.
10. Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. **Rituximab for immune cytopenias in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, SLE and Evans syndrome.** *Mayo Clin Proc* 2003;78:1340-1346.

11. Plosker G. J. and Figgitt D.P. **Rituximab a Review of its use in Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia.** *Drugs.* 2003; 63: 804 –843.
12. Wiestner A, Cho H J, Asch A.S, Michelis M. A, Zeller J.A, Peerschke E.I.B, et al. **Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors.** *Blood.* 2002;100: 3426-3428.
13. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. **Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Blood.* 2001;98:952-957.
14. Zheng X, Pallera AM, Goodnough LT, Sadler JE, Blinder MA. **Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab.** *Ann Intern Med.* 2003;138:105-108.
15. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, et al. **Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children.** *Blood.* 2003;101:3857-3861.
16. Silverman GJ, Weisman S. **Rituximab therapy and autoimmune disorders.** *Arthritis Rheum.* 2003;48:1484-1492.
17. Stasi R, Stipa E, Forte V, Meo P, Amadori S. **Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Blood.* 2002;99:3872-3873.

