



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**RESPUESTA DE PLAQUETAS Y LINFOCITOS EN PACIENTES
ADULTOS CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA
QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON RITUXIMAB**

T E S I S

PRESENTA:

ELIZABETH SABBAGH SÁNCHEZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

DIRECTOR DE TESIS:

ESP. GUILLERMO RODOLFO GUTIÉRREZ ESPÍNDOLA

ASESORAS:

M. EN C. TAIDE LAURITA ARISTA UGALDE

Q.F.B. IXEL VENECIA GONZÁLEZ HERRERA



CIUDAD DE MÉXICO, 2020



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.

AGRADECIMIENTOS

Terminar este proyecto no hubiera sido posible sin el gran apoyo de mi director, el Dr. Guillermo Gutiérrez Espíndola, gracias por sus enseñanzas, su paciencia y motivación hacia este trabajo, así como compartir sus consejos y conocimientos.

A mis asesoras, Taide Laurita Arista Ugalde e Ixel Venecia González Herrera, quienes con mucha paciencia encausaron mi trabajo con sus conocimientos, con el firme propósito de conseguir terminado este trabajo.

Doy gracias a las Profesoras Lilia Tequianes Bravo y Rosa Elba Galván Duarte, por sus enseñanzas en clases, por su tiempo y asistencia. Gracias por permitirme concluir con mi tesis.

DEDICATORIA

A mi mamá, Elsita (D.E.P.), a quien especialmente le dedico este trabajo, por su gran amor, su apoyo incondicional durante toda mi vida y por ser la luz que inspiró a todos nosotros a superarnos. Mamá, eres mi orgullo, mi guía y el ángel que me acompaña todos los días, fuiste la mujer más maravillosa y fuerte que he conocido. Gracias, te amo.

A mi papá, Rodolfo, porque gracias a ti, en nuestro hogar nunca faltó sustento, salud ni educación; gracias por tu gran apoyo, sobre todo en momentos difíciles. Gracias por aquella lección que me diste hace años, la cual, me enseñó a ser independiente y a valerme por mí misma. A mis hermanos Alfredo, Adriana y Alma, por ser mis ejemplos a seguir, por consentirme tanto y apoyarme siempre. Este año fue muy duro con nosotros, pero nos ha unido más que nunca y espero que siempre sea así. Gracias, los quiero mucho, así como también a mis sobrinos: July, Sarita, Sebas, Rodolfito, Miguelito, Vale y Jimenita.

A Dani, por todos los momentos bonitos a su lado, porque has sido siempre mi fortaleza y un gran apoyo en momentos realmente difíciles en mi vida; por todo su cariño, comprensión, paciencia y dedicación hacia mí. Gracias chaps, te amo.

A mi familia, Sánchez Velázquez y Sabbagh Estrada, en especial, a mis abuelitas Sarita y Candelaria; y a todos aquellos que siempre me han motivado con sus buenos deseos, su cariño y su amistad.

Al M.V.Z. Fermín Briseño, por ser un gran ejemplo del trabajo constante y profesionalismo. Gracias por enseñarme a valorar el trabajo.

A mi madrina Doris, que, aunque esté lejos, ella me inspira, me reconforta y siempre me desea lo mejor.

Y finalmente, a la familia Ruiz Alonso, por todas sus atenciones, su gran apoyo en momentos determinantes y por abrirme un huequito en su linda familia, gracias.

ÍNDICE

	Página
1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	6
3. MARCO TEÓRICO.....	6
3.1 Definición.....	6
3.2 Historia.....	6
3.3 Epidemiología.....	8
3.4 Fisiopatogenia.....	8
3.5 Cuadro clínico.....	11
3.6 Estudios de laboratorio y diagnóstico.....	12
3.7 Tratamiento.....	15
3.7.1 Tratamientos de emergencia.....	15
3.7.2 Tratamientos de primera línea.....	15
3.7.3 Tratamientos de segunda línea.....	16
3.7.4 Otros tratamientos de la trombocitopenia inmune primaria.....	20
3.8 Estructura y diseño del rituximab.....	21
3.9 Administración del rituximab.....	22
3.10 Usos terapéuticos del rituximab.....	23
3.11 Resistencia y efectos adversos.....	23
3.12 Trombocitopenia inmune primaria y rituximab.....	24
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
5. HIPÓTESIS.....	27
6. OBJETIVO GENERAL.....	27
7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
8. MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
8.1 Tipo de estudio.....	28
8.2 Criterios de inclusión.....	28
8.3 Criterios de exclusión.....	28
8.4 Criterios de eliminación.....	28
8.5 Lugar del estudio.....	28
8.6 Aplicación del rituximab.....	29
8.7 Criterios de respuesta.....	29
8.8 Efectos secundarios.....	30
8.9 Seguimiento de los pacientes.....	30

8.10 Consideraciones éticas.	31
8.11 Recursos para el estudio.....	31
9. RESULTADOS.....	32
10. DISCUSIÓN.....	56
11. CONCLUSIONES.....	59
12. PERSPECTIVAS.....	60
13. REFERENCIAS.....	61

1. RESUMEN

Respuesta de plaquetas y linfocitos en pacientes adultos con Trombocitopenia Inmune Primaria que recibieron tratamiento con Rituximab.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el componente CD20 de los linfocitos B y está recomendado por las Guías Internacionales como un tratamiento de segunda línea en pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP), para aumentar la cifra de plaquetas.

Objetivos: Analizar la respuesta al tratamiento con rituximab en pacientes con TIP reflejado en la cifra de plaquetas y reportar también, las cifras de los linfocitos.

Método: En el Servicio de Hematología, del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, fueron atendidos y estudiados pacientes adultos con diagnóstico de TIP, que durante el año de 2018 recibieron rituximab como tratamiento de su enfermedad. Se administró por vía intravenosa, 1 dosis cada semana por 4 semanas; la dosis promedio fue de 375 mg/m². Después del tratamiento, a los pacientes se les dio seguimiento por 12 meses, recopilando las cifras de plaquetas y linfocitos, así como también, informando los efectos secundarios y la evolución clínica observada en todos los pacientes.

Resultados: Se estudiaron un total de 16 pacientes (12 mujeres y 4 hombres), la mediana de edad fue de 52 años (rango: 21-77) y el tiempo de evolución de la enfermedad fue de 67 meses en promedio (4-245). Se observó respuesta completa (plaquetas $\geq 100 \times 10^9$ /L) en 43.75% de los pacientes; respuesta parcial (plaquetas $\geq 30 \times 10^9$ /L y $\leq 99 \times 10^9$ /L) en 31.25% y no respuesta (plaquetas $< 30 \times 10^9$ /L) en 25%. La mayoría de los pacientes con respuesta completa lograron aumentar sus plaquetas a los pocos días del inicio del tratamiento y la mantuvieron durante los siguientes 12 meses, en comparación con los demás pacientes. Las cifras de linfocitos no mostraron variaciones importantes y se mantuvieron en límites normales en todos los pacientes. Sólo 3 pacientes (18.7%) presentaron efectos secundarios y no fue necesario la suspensión del tratamiento.

Conclusiones: En este estudio, rituximab demostró su eficacia y seguridad para aumentar las plaquetas en pacientes con TIP y los resultados son similares a los informados en la literatura internacional, por lo anterior, se comprueba que este tratamiento sigue siendo útil e importante en el tratamiento de esta enfermedad en pacientes mexicanos.

Palabras clave: *Trombocitopenia inmune primaria. Plaquetas. Autoanticuerpos. Rituximab. CD20.*

2. INTRODUCCIÓN.

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por disminución en las cifras de plaquetas, lo cual puede favorecer la presencia de hemorragias que incluso pueden poner en peligro la vida de los pacientes. La enfermedad afecta a niños y adultos sobre todo en la edad productiva, también altera la calidad de vida de los pacientes. Se han probado diferentes tratamientos desde hace varias décadas, pero hoy en día, todavía no se cuenta con un tratamiento que cure la enfermedad. El rituximab es un anticuerpo monoclonal que inicialmente se inventó para tratar enfermedades linfoproliferativas logrando resultados exitosos, y tiempo después se estudió en pacientes con enfermedades autoinmunes como la TIP, observándose buenos resultados en el control de esta enfermedad. En este trabajo, mediante la detección las cifras de plaquetas y linfocitos se informan los resultados obtenidos en pacientes adultos mexicanos con TIP que recibieron tratamiento con rituximab en un hospital de tercer nivel.

3. MARCO TEÓRICO.

3.1 Definición.

La trombocitopenia inmune primaria, también conocida como “púrpura trombocitopénica idiopática” o “púrpura trombocitopénica inmune” (PTI), se caracteriza por una cifra de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ debido a la destrucción prematura de plaquetas y disminución de su producción en la médula ósea.¹

3.2 Historia.

En 1705, Paul Gottlieb Werlhof, describió la aparición precipitada de petequias, equimosis y hemorragias en membranas mucosas, en una paciente joven, con una recuperación espontánea y completa, a dicho padecimiento se le denominó

Morbos Maculosus Hemorrhagicus.² Por muchos años se le dio el nombre de “enfermedad de Werlhof”, y posteriormente cuando fueron descubiertas las plaquetas y su rol en la hemostasia, la relación entre púrpura y cuenta de plaquetas bajas fue entendida. En 1915, Erich Frank renombró a la enfermedad como “trombocitopenia esencial” y sugirió que la producción de plaquetas por los megacariocitos estaba alterada a causa de una sustancia tóxica producida por el bazo.

Paul Kaznelson, inspirado por la teoría de Frank, propuso la esplenectomía para un paciente con púrpura trombocitopénica crónica, el tratamiento fue exitoso y la esplenectomía fue el tratamiento de primera línea para la púrpura trombocitopénica hasta la introducción de los glucocorticoides en 1950, los cuales siguen utilizándose en la actualidad.^{2,3}

En 1950, el Dr. Harrington, se administró plasma de un paciente con TIP y también a otros de sus colegas sanos; como consecuencia, estos voluntarios desarrollaron trombocitopenia grave, destacando no sólo la presencia de una sustancia antiplaquetaria que conduce al desarrollo de la TIP, sino también la contribución de los factores del huésped, debido a que no todos los que recibieron el plasma desarrollaron dicha enfermedad. Lo importante del estudio del Dr. Harrington, es que demostró la presencia de los anticuerpos contra las plaquetas, los cuales eran responsables de producir la trombocitopenia. Por otra parte, en 1960, Schulman replicó el experimento y descubrió que la trombocitopenia resultante es proporcional a la dosis plasmática. Por consiguiente, Harrington y Schulman concluyeron que la TIP es un trastorno autoinmune en el cual las plaquetas sensibilizadas por autoanticuerpos son destruidas en el sistema reticuloendotelial y de forma notoria en el bazo. ⁴

En la década de 1980, se desarrolló la inmunoglobulina G intravenosa (IgG-IV) para dar tratamiento a pacientes inmunodeficientes; así mismo, a finales de 1990, se amplió su uso para el tratamiento de muchas enfermedades autoinmunes e inflamatorias, incluyendo a la TIP.⁵ Los fármacos inmunosupresores como la azatioprina, la ciclofosfamida, el danazol, el micofenolato, la vincristina, etc., también han ayudado al control de la enfermedad en forma temporal. Otros tratamientos más contemporáneos para la TIP han sido el rituximab y los agonistas del receptor de la trombopoyetina (Romiplostim y Eltrombopag), los cuales estimulan la producción de plaquetas, siendo de los mejores tratamientos hasta la fecha.^{1,3}

3.3 Epidemiología.

La incidencia en niños se reporta en 1.9 a 6.4 casos por 100,000 por año y en los adultos, en 9.5 casos por 100,000 por año, con rangos de 4.1 por 100,000 en edades de 19-24 años y 16 por 100,000 en edades de 55-64 años. En los adultos jóvenes predomina en mujeres, y en adultos mayores, en hombres.⁶

3.4 Fisiopatogenia.

La patogénesis de esta enfermedad, se debe a la pérdida de tolerancia del sistema inmunitario a glucoproteínas (GP) localizadas en la superficie de las plaquetas y los megacariocitos. Los linfocitos B se diferencian a células plasmáticas, las cuales sintetizan anticuerpos de tipo IgG contra las GP IIb/IIIa en 80% de casos y en menor proporción contra las GP Ib/V/IX. La presencia de autoanticuerpos opsoniza a las plaquetas y causa su remoción por los macrófagos del tejido esplénico. Estos autoanticuerpos también se pueden fijar en los megacariocitos de la médula ósea y alterar la producción de plaquetas. Los macrófagos esplénicos a través de receptores Fc son los encargados de remover

a las plaquetas opsonizadas con IgG y posteriormente, estos macrófagos (células presentadoras de antígenos o CPA), ahora presentan las moléculas antigénicas a los linfocitos T, los cuales inducirán la aparición de clones de linfocitos B autorreactivos capaces de producir autoanticuerpos que, en la mayoría de casos, son de tipo IgG⁷ (Figura 1).

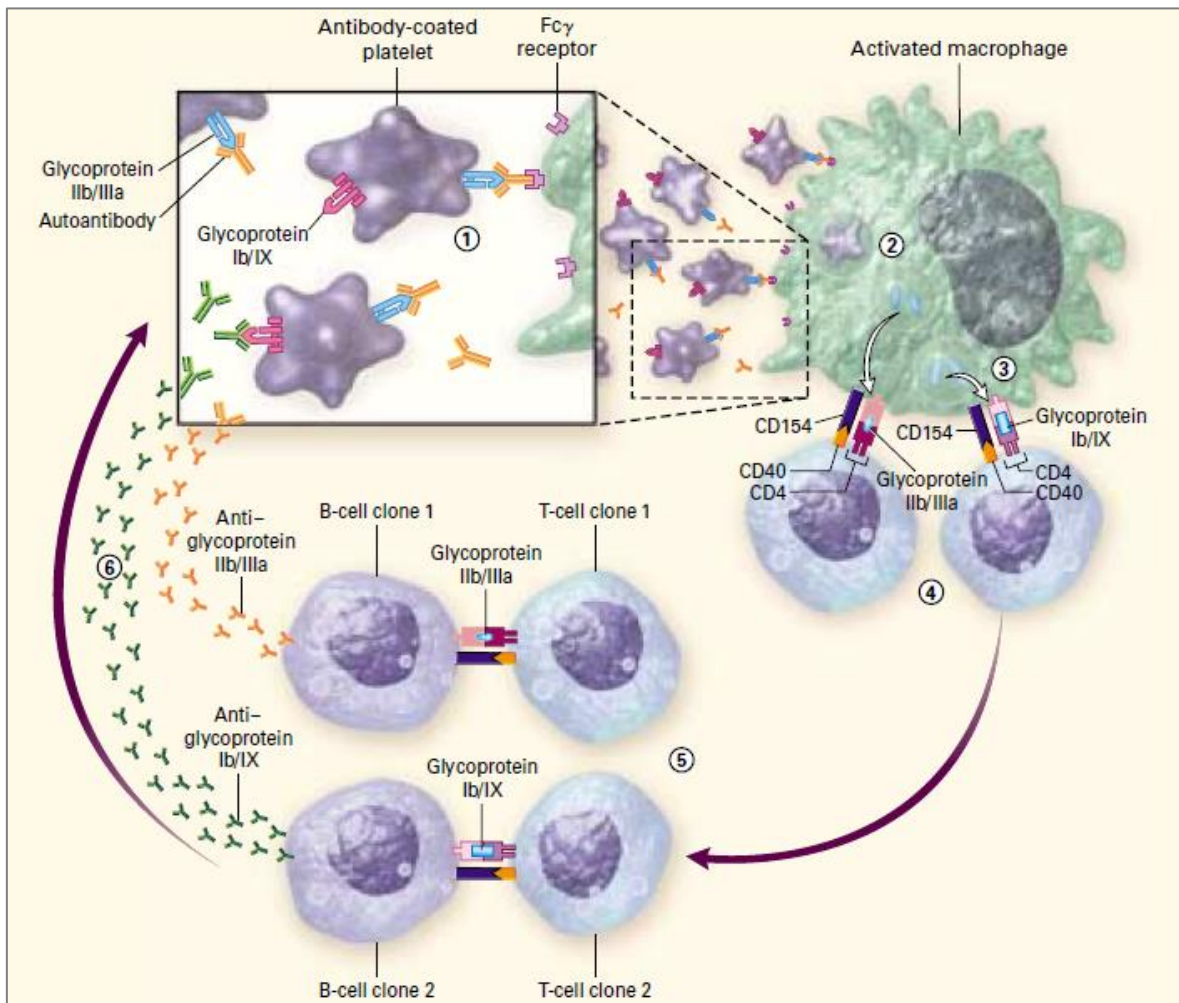


Figura 1. Fisiopatología de la TIP. 1) Se observan los autoanticuerpos dirigidos contra las glicoproteínas IIb/IIIa e Ib/IX en las plaquetas. 2) Las plaquetas cubiertas con autoanticuerpos, a través de los receptores Fc son internalizadas y degradadas por los macrófagos a nivel esplénico. 3) Los macrófagos pueden generar epítopos crípticos de las plaquetas. 4) Los macrófagos o células presentadoras de antígenos interactúan con clones de células T. 5) Las clones de linfocitos B son inducidas o activadas para la producción de autoanticuerpos contra las glicoproteínas plaquetarias IIb/IIIa e Ib/IX. **Tomado de Cines DB & Blanchette VS, 2002.⁷**

Otros mecanismos descritos son, la acción citotóxica de los linfocitos T CD8+ hacia las plaquetas con la destrucción de plaquetas por activación de la vía clásica del complemento, las células T citotóxicas autorreactivas también bloquean la producción de plaquetas por destrucción de los megacariocitos y, una falla en la función de células T reguladoras (T-reg), no puede suprimir este círculo vicioso.⁸ Tanto la destrucción prematura de plaquetas como la disminución en su producción en la médula ósea, explican la trombocitopenia en los pacientes portadores de la enfermedad.^{1,8,12} En la figura 2, se muestra un modelo más reciente de la fisiopatogenia de la TIP, en donde son involucrados los linfocitos T.

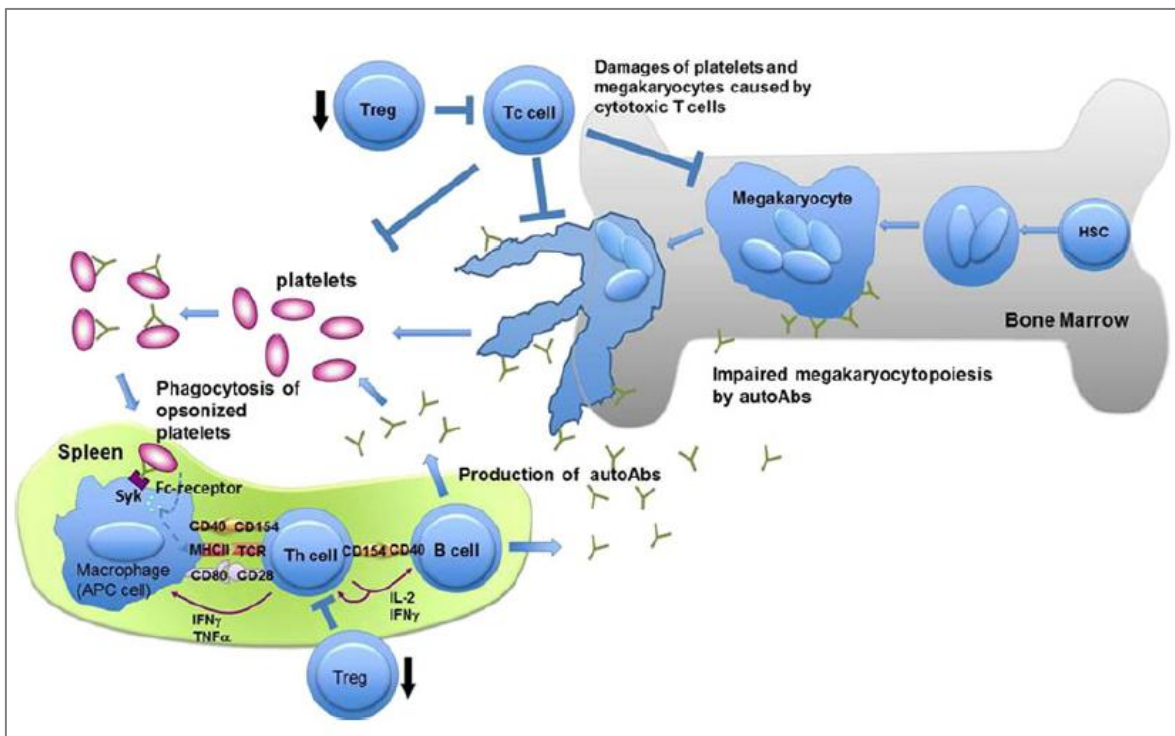


Figura 2. La trombocitopenia es explicada por una acción de los linfocitos T sobre los megacariocitos, lo cual reduce la producción de plaquetas. Los linfocitos T también son capaces de destruir a las plaquetas y las células T reguladoras disminuyen su actividad, con lo que no se puede suprimir el círculo vicioso. **Tomado de Kashiwagi H., Tomiyama Y, 2013.⁸**

3.5 Cuadro clínico.

La presentación clínica de la TIP puede ir desde pacientes asintomáticos hasta manifestaciones hemorrágicas tales como: equimosis, petequias en piel, hemorragias en la mucosa oral o conjuntival (Figura 3).⁷ Con relación a la cifra plaquetaria, los pacientes pueden presentar sangrados cuando sus plaquetas son $< 30 \times 10^9/L$, pero si las plaquetas son $< 10 \times 10^9/L$, pueden tener hemorragias en órganos vitales como el tubo digestivo, vías urinarias o sistema nervioso central.^{1,7}

Los síndromes clínicos de TIP son distintos entre los niños y los adultos, en la infancia se presenta en dos formas: en el 80% de los casos se presenta en forma aguda, precedida por una infección viral y en un 20% se desarrolla en forma crónica, semejante al tipo de TIP que se presenta en el adulto. En la mayoría de los niños generalmente hay antecedente de una infección viral reciente, la enfermedad se puede autolimitar y no requiere tratamiento, esto sucede dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico.⁹

En los adultos jóvenes, es más frecuente en mujeres y en los adultos mayores es más frecuente en hombres. Los pacientes adultos, presentan una evolución insidiosa y hay más casos que evolucionan a una enfermedad crónica en comparación con la población infantil. Esta enfermedad, también se puede presentar durante el embarazo, se refiere que la frecuencia de TIP en el embarazo es de 3% y es la causa más frecuente de trombocitopenia en el primer y segundo trimestre del embarazo.¹⁰



Figura 3. **Izquierda**, petequias y púrpura en las piernas de un niño con trombocitopenia inmune primaria. **Derecha**, hemorragia conjuntival en un niño con trombocitopenia inmune primaria. Tomado de Cines DB & Blanchette VS, 2002.⁷

La enfermedad se divide en 3 fases de acuerdo al tiempo de evolución: 1) fase de reciente diagnóstico, que va desde el momento del diagnóstico hasta los primeros 3 meses; 2) fase persistente, de los 3 a los 12 meses de evolución y 3) fase crónica a partir de los 12 meses de evolución (Cuadro 1).¹¹

Cuadro 1. Fases de la enfermedad.	
De reciente diagnóstico	Con menos de 3 meses de diagnóstico
Persistente	Entre los 3 y 12 meses de diagnóstico.
Crónica	Más de 12 meses

Tomado de Rodeghiero F; et al, 2009.¹¹

3.6 Estudios de laboratorio y diagnóstico.

No hay un estudio que por sí mismo nos lleve al diagnóstico de la TIP, por lo tanto, su diagnóstico es de exclusión. Se mencionarán los resultados de laboratorio que habitualmente presentan los pacientes con TIP, muchos de ellos se encuentran dentro de rangos normales. La biometría hemática muestra la trombocitopenia, la hemoglobina y hematocrito son normales, pero se puede

observar anemia si los pacientes han tenido sangrados, los leucocitos se encuentran dentro de límites normales.

Las pruebas de serología viral para VIH, virus de hepatitis B y C deben ser negativas. Los tiempos de coagulación TP y TTPa, se deben encontrar dentro de límites normales. El frotis de sangre periférica es un estudio fácil de realizar y muy importante, en donde se observa la disminución de plaquetas con presencia de serie blanca y serie roja sin alteraciones en la morfología¹² (Figura 4).

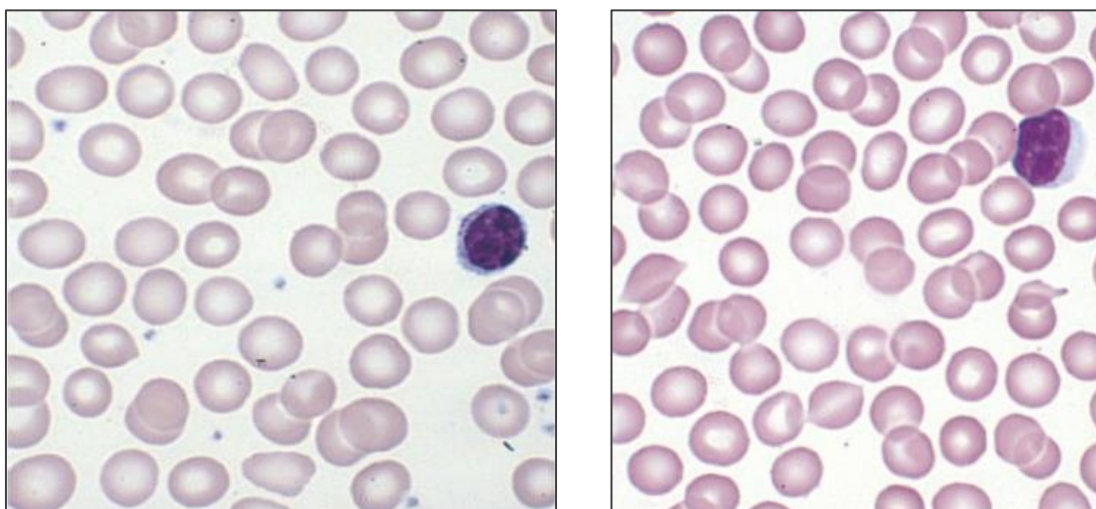


Figura 4. **Izquierda**, frotis de sangre periférica normal, con presencia de plaquetas. **Derecha**, frotis de sangre periférica de paciente con trombocitopenia inmune primaria, nótese la ausencia de plaquetas. Tomado de George JN & Rizvi MA, 2005.¹²

Los niveles de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM se encuentran normales. La Guía Internacional de esta enfermedad, recomienda que en algunos pacientes con sospecha de infección por *Helicobacter pylori* se deberán solicitar pruebas que confirmen o descarten dicha infección, ya que se ha observado que algunos pacientes con TIP, presentan esta infección asociada y se puede desarrollar trombocitopenia, cuando se logra erradicar esta bacteria, aproximadamente el 50% de los pacientes mejoran también de su trombocitopenia¹³. La recuperación de las plaquetas tras la erradicación del *H. pylori* evita que los pacientes reciban

otros tratamientos innecesarios. En un estudio realizado en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS en pacientes con TIP, que ya tenían incluso esplenectomía, se encontró que la frecuencia de infección por *H. pylori*, fue de 42%.¹⁴

La prueba de Coombs directa debe ser negativa al igual que otros estudios de anemia hemolítica autoinmune. En pacientes con algunas enfermedades reumatológicas, se puede también observar trombocitopenia, por lo tanto, se recomienda realizar estudios de serología para lupus, artritis reumatoide o síndrome anti-fosfolípido y con ello descartar que pacientes con sospecha de TIP, en realidad no tengan alguna enfermedad reumatológica como las mencionadas.

El estudio de médula ósea es un estudio muy útil y ayuda a descartar otras enfermedades que se pueden manifestar con trombocitopenia. En pacientes con un cuadro clínico muy sugestivo de TIP, ya no es necesario hacer este estudio por ser un estudio invasivo y actualmente, sólo se recomienda en pacientes mayores a 60 años para descartar que la trombocitopenia no sea debida a una neoplasia hematológica o en pacientes menores de 60 años, en quienes se tenga la duda del diagnóstico de TIP¹³.

La búsqueda de anticuerpos antiplaquetarios tiene baja sensibilidad (50%) pero alta especificidad (90%), y por lo tanto no es muy recomendable la solicitud de este estudio para el diagnóstico de la enfermedad^{1,12,13}. Las pruebas de funcionamiento hepático y función renal, también son de gran ayuda en estos pacientes, las cuales se deben encontrar dentro de límites normales.

Para el diagnóstico se deben tomar en cuenta los antecedentes de los pacientes, la evolución de los síntomas, el cuadro clínico y las pruebas de laboratorio que se acaban de mencionar^{13,15}.

3.7 Tratamiento.

En algunos pacientes asintomáticos con plaquetas entre $20-30 \times 10^9/L$ y sin tener riesgos potenciales de sangrados, se ha recomendado sólo la observación, sin dar un tratamiento farmacológico¹⁶.

3.7.1 Tratamientos de emergencia.

Se reserva para pacientes con hemorragia aguda y con trombocitopenia severa; incluye glucocorticoides en dosis altas como la metilprednisolona o la dexametasona, lo cual se adiciona a la inmunoglobulina G intravenosa (IgG-IV) durante 2 o 5 días dependiendo de la dosis. Se puede agregar transfusión de plaquetas. Otros tratamientos para estos casos son el ácido aminocapróico, la vincristina y globulina inmune anti Rh(D). Incluso se puede realizar la esplenectomía en casos graves sin respuesta a medidas conservadoras^{13,15,16}.

3.7.2 Tratamientos de primera línea.

Se inicia en pacientes con sangrados no graves y trombocitopenia $< 30 \times 10^9/L$, se incluyen los glucocorticoides en dosis altas como la metilprednisolona o la dexametasona, también se pueden usar glucocorticoides por vía oral como la prednisona. Las respuestas con glucocorticoides son aproximadamente del 70%, pero existe el riesgo de que la trombocitopenia sea recurrente al disminuir o suspender estos tratamientos. En la experiencia del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en un grupo de pacientes con TIP que recibieron dexametasona a dosis altas, sólo el 47% tuvieron una respuesta favorable, probablemente debido a la gravedad y la cronicidad de la enfermedad.¹⁷ Sin embargo, la dexametasona puede aumentar de manera rápida las plaquetas, aunque la duración del efecto es breve. La dexametasona, también se ha combinado con rituximab, encontrando mayores tasas de respuesta en

comparación de la aplicación de dexametasona sola.¹⁸ Otros tratamientos de primera línea son la Inmunoglobulina G intravenosa (IgG-IV) y la inmunoglobulina anti Rh, con respuestas de 80%, pero la duración de la respuesta también es breve.

3.7.3 Tratamientos de segunda línea.

Incluye la esplenectomía, con lo cual se observan respuestas del 70%. Es un tratamiento invasivo y puede haber complicaciones agudas como sangrados o infecciones y complicaciones crónicas como la predisposición a trombosis, infecciones e hipertensión pulmonar; con este tratamiento se retira el sitio principal de destrucción de plaquetas opsonizadas y también es un sitio de producción de autoanticuerpos. Se recomienda en pacientes que no responden a glucocorticoides y son dependientes de los mismos para mantener plaquetas en cifras seguras; la respuesta a 5 años con la esplenectomía llega a ser de 70%. En un estudio publicado en 2014, los médicos mexicanos optan con mayor frecuencia por la esplenectomía como tratamiento de segunda línea, ya que no fácilmente se dispone de los otros tratamientos de segunda línea en nuestro país¹⁹.

El rituximab es otro tratamiento de segunda línea, es un anticuerpo monoclonal dirigido contra los linfocitos B, específicamente, contra CD20, una glucoproteína de membrana en la superficie de células B, lo cual produce depleción de estas células y suprime la producción de autoanticuerpos contra las plaquetas, fue introducido a finales de 1980 para el tratamiento de linfomas de células B.⁸

El rituximab produce una depleción rápida y profunda de las células B, pero reversible; la transitoriedad de la depleción de células B y la baja toxicidad, fueron la base o el razonamiento para su uso en el tratamiento de enfermedades

autoinmunes, especialmente en aquellas donde la actividad de las células B era considerada el principal mecanismo patogénico como en la TIP.²⁰

En 2001, fue publicado el primer estudio prospectivo con rituximab en 25 pacientes con TIP crónica, la dosis utilizada fue de 375 mg/m² y los resultados informaron una respuesta global de 52%, con respuesta sostenida de 25%. No se encontraron parámetros clínicos o de laboratorio para predecir la respuesta al tratamiento.²¹

Se ha mencionado también que rituximab puede ejercer acciones sobre la inmunidad celular. Una hipótesis atractiva para explicar esto, es que rituximab puede ser suficientemente inmunomodulador para producir una remisión clínica en un estado temprano de la TIP, cuando la expansión de células T patogénicas no ha alcanzado un nivel crítico y es aún dependiente sobre la coestimulación de células B. En contraste, cuando las clonas de los linfocitos T están más expandidas, ellas continúan la producción de anticuerpos independientemente del microambiente de citocinas producido por las células B.²² El rituximab fue creado inicialmente para el tratamiento de pacientes con linfomas, pero posteriormente se observó que, aplicado a pacientes con TIP, podían responder aumentando sus plaquetas. La dosis que se recomienda es de 375 mg/m² en dosis semanal por 4 dosis. En algunos estudios de pacientes con TIP, han administrado dosis más bajas como 100 mg en dosis semanales por 4 dosis y mencionan que también han sido efectivas, pero faltan más estudios en donde se comparen los resultados entre las dosis estándar y las dosis bajas.^{23,24,25} La respuesta a este tratamiento es de 60%,²⁶ y la respuesta sostenida a 5 años es sólo de 20%.²⁷ Las plaquetas después del tratamiento con rituximab, se han incrementado en las siguientes 5 semanas en pacientes respondedores. En estudios comparando al rituximab

contra placebo, se observó que los pacientes que logran una respuesta completa, tuvieron una tasa menor de recaída que los pacientes que recibieron el placebo.²⁸

Por otra parte, la toxicidad y mortalidad relacionada con este tratamiento en 306 pacientes con TIP fueron señaladas en 21% y 2.9% respectivamente.²⁹

En algunos pacientes con TIP que han sido tratados con rituximab, se ha observado una disminución de los anticuerpos antiplaquetarios en los pacientes respondedores comparado con los pacientes no respondedores³⁰. Otros estudios señalan que la persistencia de anticuerpos antiplaquetarios después del tratamiento con rituximab, se relaciona con la falta de respuesta para el aumento de plaquetas, lo cual sugiere que dichos pacientes pueden ser portadores de una enfermedad más severa.²⁶

Los pacientes que responden a rituximab, ya no tienen que recibir otro tratamiento y se pueden evitar la esplenectomía mientras se mantiene la respuesta. De acuerdo a un estudio publicado en 2014, los médicos mexicanos prefieren el uso de rituximab como tratamiento de segunda línea en los pacientes con TIP que no se les puede realizar esplenectomía por alguna circunstancia¹⁹.

Otro tratamiento de segunda línea es el uso de los trombopoyéticos como Romiplostim o Eltrombopag, que son fármacos novedosos y su mecanismo de acción es un efecto agonista sobre los receptores de trombopoyetina, esta hormona producida en el hígado, estimula la trombopoyesis y aumenta la producción de plaquetas en la médula ósea. La respuesta con estos fármacos es de 80-90%, pero la mayoría de los pacientes mantienen la respuesta mientras están recibiendo el tratamiento, ya que, al suspender los fármacos, las plaquetas pueden volver a disminuir.

Los efectos secundarios con estos agonistas son cefalea, trombosis y fibrosis en la médula ósea, entre otras. Sin embargo, se considera actualmente que estos fármacos constituyen el tratamiento más exitoso por su eficacia y seguridad.¹

En la siguiente figura se representan los sitios de acción de los tratamientos de primera y segunda línea, que actualmente son usados en la TIP (Figura 5).³¹

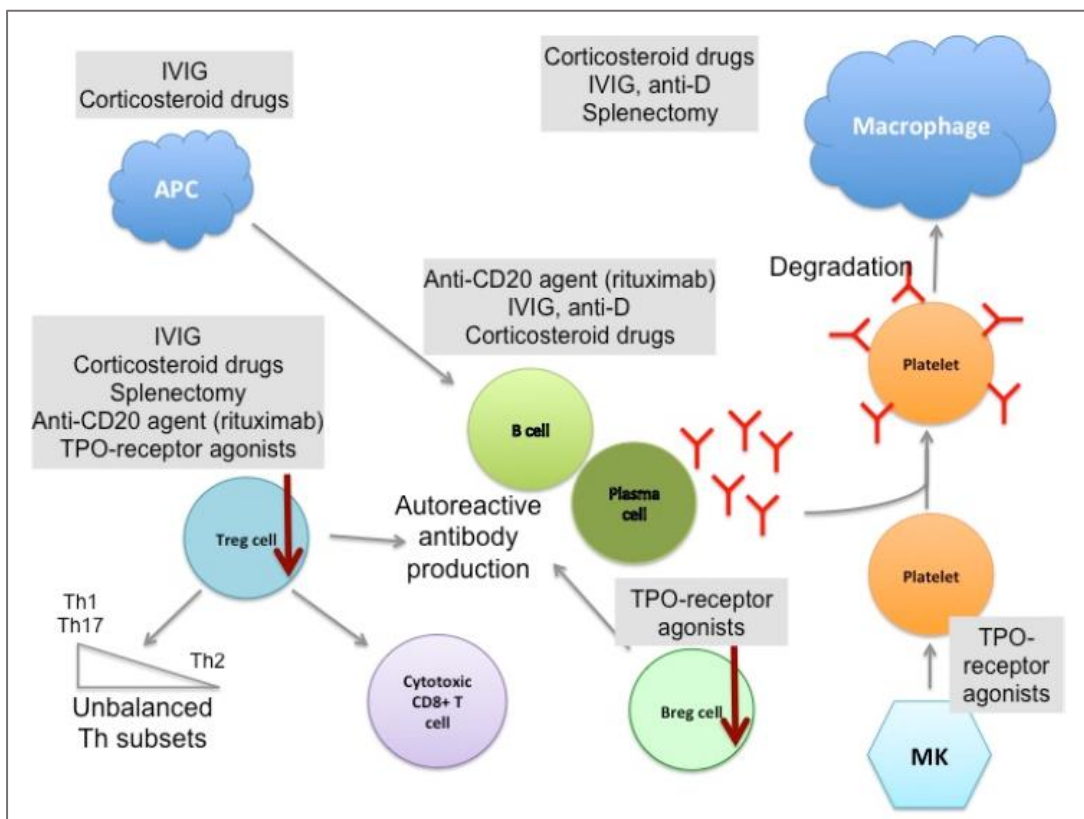


Figura 5. Mecanismos terapéuticos del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria. Los corticosteroides solos o combinados disminuyen la destrucción de plaquetas y la presentación de antígenos por las células presentadoras de antígenos (APC), para restaurar la respuesta inmune normal; también actúan en las células B y las células plasmáticas, así disminuyen la producción de anticuerpos y restauran la función de las células T-reg. El rituximab (“depleción” a las células B) y la esplenectomía, ambos tratamientos también modulan el compartimento de las células T, notablemente incrementando las células T-reg. Los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO), estimulan la producción de plaquetas por los megacariocitos (MK) y también muestran un efecto inmunomodulador en las células B y T reguladoras. En muchas ocasiones se requiere la combinación de varios accesos terapéuticos para aumentar las cifras de plaquetas. **Tomado de Zufferey A, Kapur R, Semple J. W., 2017.**³¹

3.7.4 Otros tratamientos de la trombocitopenia inmune primaria.

Aquí se incluyen diferentes agentes inmunosupresores, los cuales han sido utilizados por muchos años y han ayudado a muchos pacientes, pero que se han ido desplazando por fármacos más efectivos y menos tóxicos, sin embargo, hoy en día algunos se siguen utilizando. Ofrecen respuestas variables y pueden tener efectos secundarios de riesgo (Cuadro 2).¹ Tratamientos más novedosos se han estado probando como el Fostamatinib, un anticuerpo monoclonal inhibidor de la tirosin cinasa esplénica que disminuye la depuración de plaquetas con respuesta de 43%, pero todavía no hay suficiente experiencia con este tratamiento.³²

Cuadro 2. Tratamientos con inmunosupresores en trombocitopenia inmune primaria.		
Tratamiento	Respuesta	Principales efectos secundarios
Azatioprina 1-2 mg/Kg/día (máximo 150 mg/día)	66%	Neutropenia, pancreatitis y elevación de transaminasas
Ciclosporina 2.5-3 mg/Kg/día (nivel en plasma: 100-200 ng/mL)	50-80%	Aumento de creatinina, hipertensión, hiperplasia gingival
Ciclofosfamida 1-2 mg/Kg/día VO por 16 sem o 0.3-1 g/m ² IV por 1-3 dosis cada 2-4 sem	24-85%	Neutropenia, náuseas, vómitos, trombosis venosa aguda, cistitis hemorrágica
Danazol 200 mg, 2-4 veces/día	67%	Acné, amenorrea, elevación de transaminasas, vello facial
Dapsona 75-100 mg/día	50%	Anorexia, náuseas, distensión abdominal, anemia hemolítica en deficientes de G6PD, hemoglobinuria
Micofenolato 1000 mg/día por 3-4 sem	75%	Anorexia, náuseas, distensión abdominal, cefalea, dolor de espalda
Alcaloides de la vinca: vincristina 1-2 mg por infusión semanalmente (dosis total 6 mg); vinblastina 10 mg por infusión semanalmente (dosis total 30 mg)	10-75%	Neuropatía con dosis repetidas, especialmente en pacientes añosos, neutropenia, fiebre, tromboflebitis en sitio de infusión

Tomado de Gutiérrez Espíndola GR, 2014.¹

3.8 Estructura y diseño del rituximab.

Como ya se mencionó antes, el rituximab se desarrolló inicialmente para el tratamiento de linfomas de células B y se autorizó en 1997 dentro de los Estados Unidos. Es una inmunoglobulina IgG1 producida a través de ingeniería genética a partir de regiones variables (Fab) murinas antiCD20 y regiones constantes kapa (Fc) de IgG1 humana (Figura 5). Es una proteína glucosilada que contiene 1328 aminoácidos (basados en análisis de ADN), y tiene un peso molecular aproximado de 144 D. Posee una alta afinidad de fijación para el antígeno CD20 de 5.2 a 11.0 nanómetros.

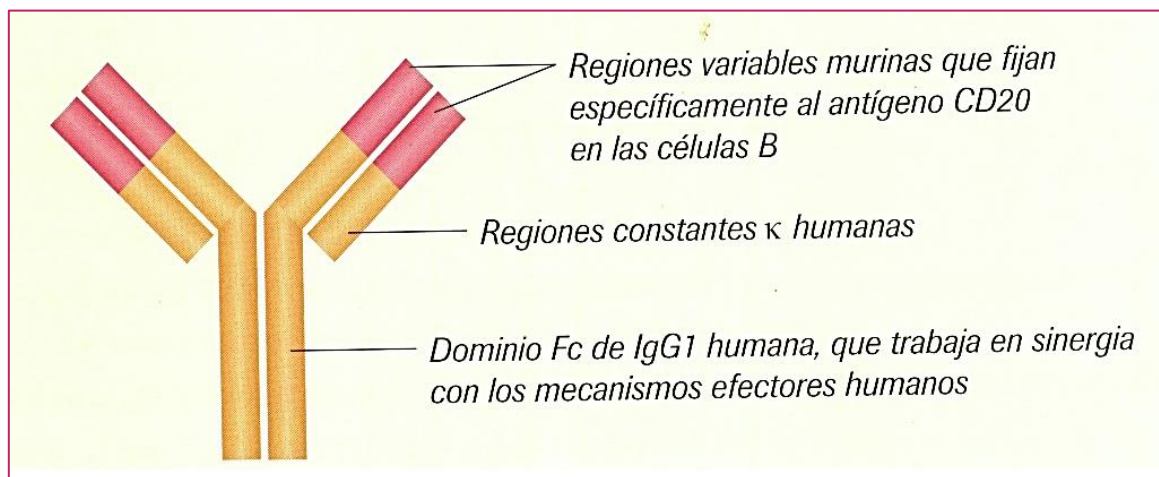


Figura 6. Diseño del rituximab (MabThera®). Un anticuerpo monoclonal antiCD20 obtenido por ingeniería genética. **Tomado de Roche.**³³

El anticuerpo es producido por células de ovario de hámster chino en un cultivo celular en suspensión y un medio nutritivo que contiene 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de gentamicina. El antibiótico no es detectable en el producto final. El anticuerpo es purificado utilizando inactivación viral específica y procedimientos de remoción. Rituximab está disponible en el mercado con el nombre comercial de **MabThera®** (Figura 7), un líquido para infusión intravenosa, estéril, claro, incoloro y libre de conservadores. Rituximab fue creado como anticuerpo quimérico para neutralizar a los linfocitos CD20+ y trabajar en sinergia con el sistema inmune del huésped.³³



Figura 7. Rituximab (MabThera®). Tomado de Roche.³³

La región CD20 es un antígeno expresado en la superficie de todas las células B y se expresa en aproximadamente 90% de las neoplasias de células B. El rituximab es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico que se dirige al antígeno de superficie de las células B positivas a CD20. Al unirse a CD20, el rituximab es responsable de mediar la lisis de células B a través de citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

3.9 Administración del rituximab.

Se realiza por infusión intravenosa y de forma lenta con el fin de evitar reacciones de hipersensibilidad graves. En adición a ello, se puede administrar como agente único, así como también en combinación con quimioterapia cuando se administra a pacientes con linfomas, tiene una vida media de aproximadamente 22 días. Generalmente se administra una dosis semanal durante 4 semanas y en algunos casos con dosis de mantenimiento cada 3-6 meses. Por otra parte, en los pacientes con TIP, también se administra en la mayoría de los casos de forma semanal por 4 dosis, sin embargo, en algunos estudios de pacientes con TIP, el rituximab se aplicó de forma quincenal y sólo por 2 dosis (un esquema de

aplicación para pacientes con artritis reumatoide), sin observarse diferencias en los resultados.³⁴ Habitualmente, antes de la administración del rituximab, se administra como premedicación un corticosteroide, un antihistamínico y paracetamol.

3.10 Usos terapéuticos del rituximab.

Es empleado como un agente único para linfomas indolentes de células B en recaída y como tratamiento inicial de linfoma difuso de células grandes. También se emplea en pacientes con leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia y enfermedades autoinmunitarias como la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), anemia hemolítica inmunitaria, la trombocitopenia inmune primaria (TIP), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, crioglobulinemia mixta tipo II, miastenia gravis, esclerosis múltiple y otras.²⁰

3.11 Resistencia y efectos adversos.

Es factible el surgimiento de resistencia al rituximab debido a la regulación del CD20, una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, disminución de la activación del complemento, los efectos limitados sobre la señalización y los niveles sanguíneos inadecuados. Ahora bien, con respecto a los efectos adversos en la administración del rituximab, las reacciones generalmente son leves y se limitan a fiebre, escalofríos, picazón en la garganta, urticaria e hipotensión leve. Con poca frecuencia, algunos pacientes pueden desarrollar broncoespasmo, anafilaxia, embolismo pulmonar, trombosis de la arteria de la retina, reacciones mucocutáneas como el síndrome de Steven-Johnson. Aunado a lo anterior, el rituximab puede causar la reactivación del virus de la hepatitis B o, raramente leucoencefalopatía multifocal progresiva.²³ Es importante mencionar que debido al efecto inmunosupresor que ocasiona rituximab, puede favorecer a infecciones

bacterianas o virales, por lo que se recomienda que los pacientes con TIP que recibirán rituximab, se deben vacunar previamente contra neumococo, también podrán recibir fármacos antimicóticos (azoles) y antivirales (aciclovir) como profilaxis de infecciones. Finalmente, se ha descrito en raras ocasiones la aparición de un síndrome de lisis tumoral.³⁵

3.12 Trombocitopenia inmune primaria y rituximab.

La TIP es una enfermedad que tiene efectos negativos importantes en los pacientes, como presentar hemorragias y una mala calidad de vida. Hay una amplia gama de tratamientos y en particular, desde el inicio del tratamiento con rituximab, se han publicado muchos trabajos del tratamiento con este anticuerpo monoclonal en pacientes con TIP. En un meta análisis publicado en 2012, se presenta la experiencia de diferentes hospitales a nivel mundial. La respuesta global con rituximab fue de 57% tanto en niños como en adultos y la duración de la respuesta a 5 años fue de 21 y 26% respectivamente (Cuadro 3).²⁷ En México, en un estudio realizado en el Centro Médico La Raza y publicado en 2007, se encontró una respuesta global (completa+parcial) en 18 pacientes adultos con TIP de 56%, con respuesta sostenida a 6 meses de 67%.³⁶ Algunos de los factores predictores de respuesta a largo plazo con el tratamiento de rituximab se ha observado en mujeres jóvenes y un tiempo corto de evolución de la enfermedad.³¹

Cuadro 3. Meta análisis que muestra la respuesta en adultos y niños con trombocitopenia inmune primaria que recibieron tratamiento con rituximab.

Autor, Y	Pacientes	Respuesta al tratamiento, N (100%)			Respuesta total (N)
		Completa, > 100 x10 ⁹ /L o > 150 x10 ⁹ /L*	Parcial, 50-100 X10 ⁹ /L o 50-150 x10 ⁹ /L*	Sin respuesta, < 50 x10 ⁹ /L	
Reportes publicados de adultos con ITP tratados con Rituximab					
Braendstrup et al, 2005	35	6 (17)	6 (17)	23 (66)	12 (34)
Cooper et al, 2004	57	18 (32)	13 (23)	26 (45)	31 (54)
Giagounidis et al, 2002	12	5 (42)	4 (33)	3 (25)	9 (75)
Narang et al, 2003	6	3 (50)	2 (33)	1 (17)	5 (83)
Penalver et al, 2006	83	38 (46)	7 (8)	38 (46)	45 (54)
Saleh et al, 2000	13	2 (15)	1 (8)	10 (77)	3 (23)
Narat et al, 2005	6	4 (67)	1 (17)	1 (17)	5 (83)
Shanafelt et al, 2003	11	5 (45)	1 (10)	5 (45)	6 (55)
Wang et al, 2005	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (100)
Zaja et al, 2003	15	6 (40)	2 (13)	7 (47)	8 (53)
Alasfoor et al, 2009	12	10 (83)	2 (17)	0 (0)	12 (100)
Medeot et al, 2008	26	14 (54)	4 (15)	8 (31)	18 (69)
Parodi et al, 2009	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Godeau et al, 2008	60	21 (35)	15 (25)	24 (40)	36 (60)
Garcia-Chavez et al, 2007	18	5 (28)	5 (28)	8 (44)	10 (56)
Pasa et al, 2009	17	2 (12)	8 (47)	7 (41)	10 (59)
Total	376	144/376 (38)	71/376 (19)	161/376 (43)	215/376 (57)
Reportes publicados de niños con ITP tratados con Rituximab					
Benneth et al, 2006 Mueller et al, 2009	36	8 (22)	3 (8)	25 (70)	11 (31)
Penalver et al, 2006	6	3 (50)	1 (17)	2 (33)	4 (66)
Wang et al, 2005	24	15 (63)	2 (8)	7 (29)	17 (71)
Alasfoor et al, 2009	2	1 (79)	0 (14)	1 (7)	1 (93)
Parodi et al, 2009	48	25 (52)	8 (17)	15 (31)	33 (69)
Total	116	52/116 (45)	14/116 (12)	50/116 (43)	66/116 (57)

*El criterio de respuesta completo y parcial fue definido en los reportes originales para cada lista de series de pacientes.

Tomado de Patel VL, 2012.²⁷

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Considerando que no hay un tratamiento que cure esta enfermedad, es preciso enfatizar que el objetivo principal del tratamiento, de manera general, consiste en aumentar el número de plaquetas a una cifra segura que les permita a los pacientes mantenerse libres de hemorragias, que mejoren su calidad de vida y se puedan reintegrar a la vida social y laboral. El rituximab es un tratamiento de segunda línea que las Guías Internacionales para el tratamiento de la TIP, consideran que tiene algunas ventajas al ser comparado con otros tratamientos:

- A) Cuando se compara con la esplenectomía, el rituximab es un tratamiento conservador y no invasivo; la esplenectomía ofrece los riesgos de infecciones al igual que el rituximab, pero también puede haber trombosis en pacientes sometidos a la esplenectomía, lo cual es menos probable que se observe con el rituximab. Con la esplenectomía, 25% de pacientes pueden no presentar respuesta y otros tener recaída después de esta cirugía, con la desventaja de ya haberse realizado el procedimiento invasivo. En algunos estudios también, se ha evitado la esplenectomía en pacientes que tuvieron respuesta con el rituximab y con base a estas observaciones, el rituximab, de forma razonable se puede ofrecer como tratamiento que anteceda a la esplenectomía, para tratar de evitar o retrasar la esplenectomía.
- B) Cuando se compara al rituximab con los agentes trombopoyéticos, estos fármacos tienen una respuesta excelente, pero el inconveniente es su costo y ser una medicación de largo plazo. El rituximab resulta ser menos costoso y ser un tratamiento con duración de 4 semanas; por lo tanto, los

pacientes que responden al rituximab se pueden evitar también un tratamiento a largo plazo.

De acuerdo a lo anterior, en el presente trabajo se analizarán los resultados de la aplicación de rituximab en pacientes con diagnóstico de TIP, los cuales fueron candidatos para aumentar sus plaquetas y con ello disminuir sus sangrados o el riesgo de presentarlos. La mejoría de las cifras plaquetarias se reflejó en la mejoría de los sangrados y su calidad de vida.

5. HIPÓTESIS.

Con la administración de rituximab se logrará el aumento de plaquetas y disminuirán las cifras de linfocitos en los pacientes con trombocitopenia inmune primaria que no se han controlado con glucocorticoides y otros tratamientos.

6. OBJETIVO GENERAL.

Analizar la respuesta del tratamiento con rituximab en pacientes con trombocitopenia inmune primaria reflejado en la cifra de plaquetas y linfocitos.

7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Comparar la respuesta del tratamiento con la reportada en la literatura.
- Reportar la duración de la respuesta en los pacientes que lograron alcanzar remisión completa.
- Conocer los efectos secundarios asociados al tratamiento con rituximab.
- Observar la respuesta del tratamiento en los pacientes durante 12 meses después de la aplicación de rituximab (respuesta completa, respuesta parcial o no respuesta).

8. MATERIAL Y MÉTODOS.

8.1 Tipo de estudio.

Se realizó un estudio retrospectivo con seguimiento durante 12 meses.

8.2 Criterios de inclusión.

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de TIP, que habían recibido tratamiento de primera línea para el control de su enfermedad y que no tuvieron una respuesta favorable o si llegaron a tenerla, se perdió la respuesta y por lo tanto requirieron de un tratamiento de segunda línea como el rituximab. Se incluyeron a todos los pacientes que de enero a diciembre de 2018 recibieron rituximab y posteriormente a cada paciente se le dio seguimiento durante 12 meses después del tratamiento. Sólo fueron incluidos los pacientes que no tenían contraindicaciones de recibir rituximab. A todos los pacientes, se les realizó su historia clínica, examen físico y después de recibir información amplia de este tratamiento, se obtuvo su consentimiento por escrito (consentimiento informado), el cual quedó en el expediente de cada paciente.

8.3 Criterios de exclusión.

Pacientes que no aceptaron el tratamiento o que tuvieron alguna contraindicación para el tratamiento. No se incluyeron pacientes embarazadas.

8.4 Criterios de eliminación.

Pacientes que no toleraron el tratamiento o que desearon abandonar el estudio.

8.5 Lugar del estudio.

El estudio se realizó en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

8.6 Aplicación del rituximab.

Tomando en cuenta que no hay una dosis establecida para esta enfermedad, el rituximab se aplicó con una dosis promedio de 375 mg/m², dicha dosis, se ajustó de acuerdo a la condición clínica de cada paciente, sus antecedentes y edad. El medicamento se aplicó una vez por semana por un total de 4 semanas. Se aplicó por vía intravenosa, diluido en solución fisiológica, en infusión lenta de 6 horas. Todos los pacientes recibieron metilprednisolona y difenhidramina por vía intravenosa, así como paracetamol por vía oral como pre-medicación antes del rituximab. Durante la infusión, los pacientes fueron vigilados con toma de signos vitales y supervisión médica en caso necesario. La primera dosis se aplicó de forma intrahospitalaria y las siguientes dosis fueron aplicadas de forma ambulatoria. Los pacientes que se encontraban recibiendo otros medicamentos para el tratamiento de su enfermedad, se mantuvieron con dicho tratamiento y solamente se modificó por el equipo médico.

8.7 Criterios de respuesta.

- A) **Respuesta completa**, cuando la cuenta de plaquetas sea $\geq 100 \times 10^9/L$, cuando menos durante 6 meses y la ausencia de sangrados.
- B) **Respuesta parcial**, cuando la cuenta de plaquetas sea $30-99 \times 10^9/L$, al menos durante 6 meses y la ausencia de sangrados.
- C) **No respuesta**, cuando las cifras de plaquetas se mantengan $< 30 \times 10^9/L$ y con la presencia o no de sangrados debidos a trombocitopenia.
- D) **Recaída**, cuando la cifra de plaquetas sea $< 100 \times 10^9 /L$, en los pacientes con RC o $< 30 \times 10^9 /L$, en los pacientes con RP, según sea el caso, con o sin sangrados debidos a trombocitopenia (Cuadro 4)^{11,13}.

Cuadro 4. Criterios de respuesta en pacientes con trombocitopenia inmune primaria.	
Respuesta completa (RC)	Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, por lo menos durante 6 meses y ausencia de sangrados.
Respuesta parcial (RP)	Plaquetas $30-99 \times 10^9/L$, al menos durante 6 meses y ausencia de sangrados.
No respuesta (NR)	Plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ y la presencia o no de sangrados debidos a trombocitopenia.
Recaída	Cuando la cifra de plaquetas alcanzada sea $< 100 \times 10^9 /L$ en RC o $< 30 \times 10^9 /L$ en RP.

Tomado de Neunert C., et al., 2011.^{11,13}

Al final del seguimiento, las respuestas observadas fueron expresadas en gráficas, diagramas y tablas; se estimaron las características de los pacientes y los porcentajes de éxito.

8.8 Efectos secundarios.

Los pacientes que presentaron algún efecto secundario atribuido al rituximab, recibieron el tratamiento necesario para controlarlos y continuaron con la infusión del tratamiento. Todos los efectos secundarios fueron debidamente registrados y mencionados al final del informe.

8.9 Seguimiento de los pacientes.

Durante el tratamiento y durante el seguimiento, se tomaron muestras de sangre para biometría hemática y se monitorearon las cifras de plaquetas y linfocitos, también se solicitaron otros estudios que fueran necesarios para el control integral de cada paciente. Las cifras de plaquetas y linfocitos fueron consignadas mensualmente en la base de datos de cada paciente. Los pacientes de forma

ambulatoria fueron revisados en el área de consulta externa cada mes o antes en caso necesario.

8.10 Consideraciones éticas.

Los procedimientos en humanos se ajustaron a las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975, al acuerdo que al respecto emitió la Secretaría de Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 26 de enero de 1982.

8.11 Recursos para el estudio.

A) Humanos: Médicos adscritos al Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, así como enfermeras y químicos de laboratorio del mismo hospital. **B) Materiales:** Equipo automatizado de Laboratorio para procesamiento de muestras de sangre, rituximab y otros medicamentos para premedicación o para el control de la misma enfermedad, computadoras, impresoras, hojas de papel entre otros.

9. RESULTADOS.

De enero a diciembre de 2018, un total de 16 pacientes adultos con diagnóstico de TIP recibieron tratamiento con rituximab, 12 mujeres y 4 hombres (Figura 8).

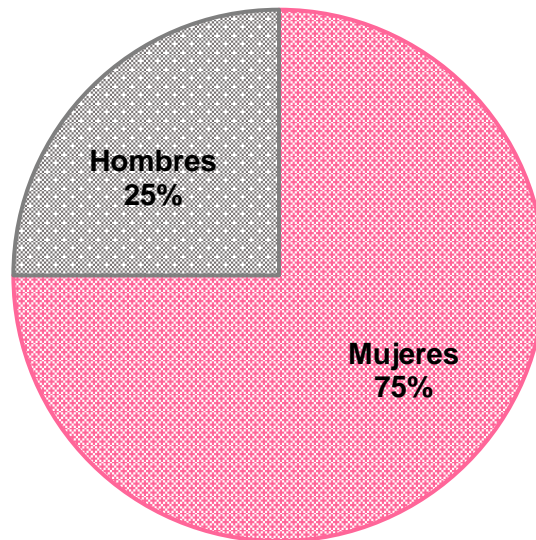


Figura 8. Distribución por género.

La mediana de edad fue de 52 años (rango de 21 a 77 años). El promedio de evolución de la enfermedad fue de 67 meses (rango de 4 a 245). De acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad, 13 pacientes estaban en la fase crónica y 3 en la fase persistente; además, 4 pacientes tuvieron una enfermedad crónica y refractaria (Figura 9).

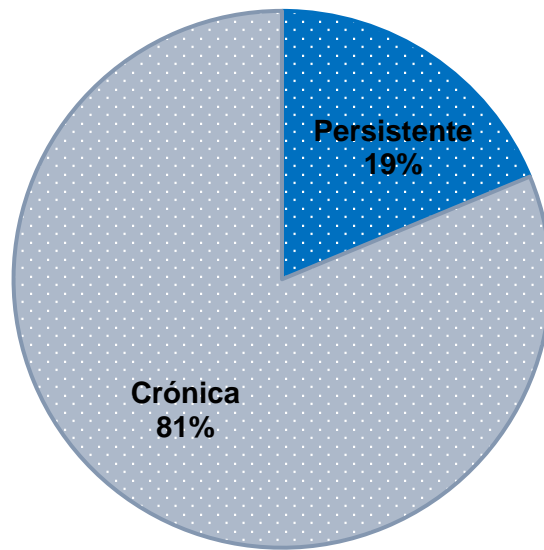


Figura 9. Distribución por fase de la enfermedad.

Todos los pacientes tenían trombocitopenia, pero sólo 6 pacientes (32.5%) presentaban sangrados al empezar el tratamiento (Cuadro 5).

Cuadro 5. Datos demográficos y manifestaciones de sangrados de los pacientes con TIP estudiados

Paciente No.	Género/Edad	Tiempo de evolución (Meses)	Plaquetas basales $\times 10^9 /L$	Sitios de sangrados
1	M/21	4	82	Ninguno
2	F/55	108	25	Piel
3	F/58	28	27	Ninguno
4	F/77	12	26	Ninguno
5	M/69	54	2	Encías
6	F/50	14	42	Ninguno
7	M/56	102	12	Piel
8	F/48	173	55	Ninguno
9	F/45	89	9	Uterino
10	F/53	245	19	Ninguno
11	F/46	6	79	Uterino
12	F/68	17	1	Ninguno
13	F/74	22	25	Ninguno
14	F/35	59	9	Nasal, encías y piel
15	M/34	142	10	Ninguno
16	F/51	10	36	Ninguno

El 80 % de los pacientes presentaban enfermedades asociadas a la TIP, las más frecuentes eran diabetes mellitus, hipertensión arterial, sobrepeso e hipotiroidismo, entre otras.

Todos los pacientes previamente habían recibido tratamiento de primera y segunda línea, incluyendo rituximab en 6 casos (37%), otros medicamentos utilizados fueron prednisona (93%), IgG (68%), azatioprina (62%), dexametasona (62%), danazol (56%), micofenolato (37%), ciclosporina (25%), esplenectomía en 4 pacientes (25%) y otros tratamientos (50%). Aunado a lo anterior, 4 de los 6 pacientes que recibieron previamente rituximab también contaban con antecedente de esplenectomía (Figura 10).

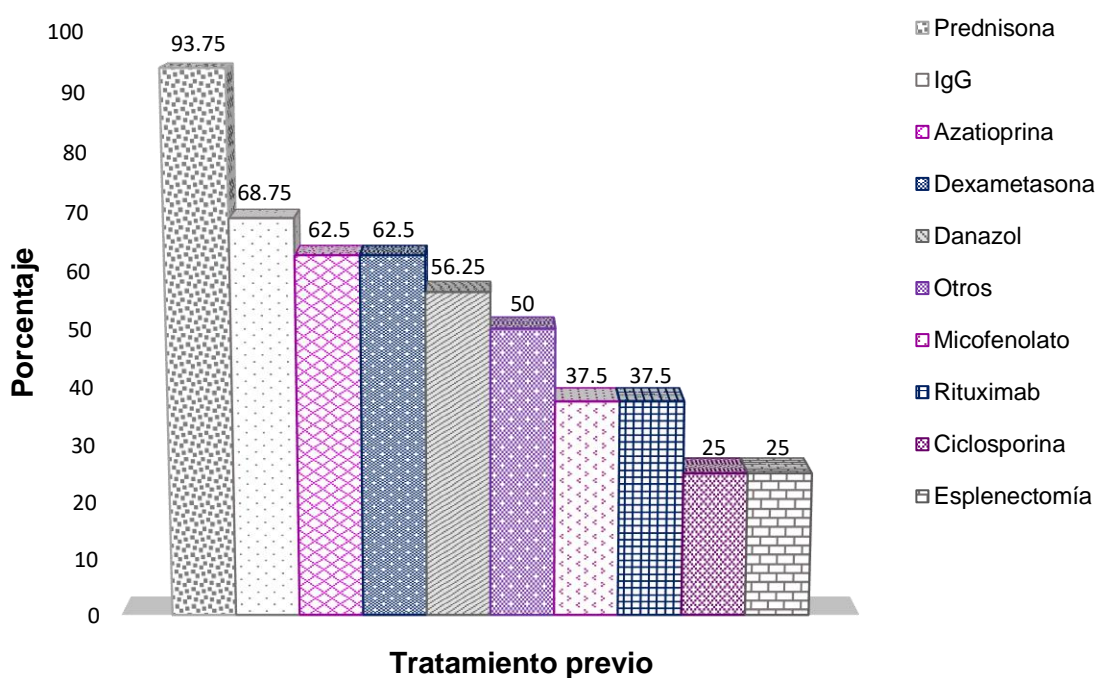


Figura 10. Frecuencia de los tratamientos previos a la aplicación de rituximab.

De acuerdo a la biometría hemática de los pacientes, previas al tratamiento con rituximab, la hemoglobina promedio fue de 14.49 g/dL (rango 12.2 – 18), el promedio de plaquetas fue de 28×10^9 /L (rango 1,000 – 82,000), el promedio de leucocitos fue de 9.44×10^9 /L (rango 5.9 – 20.9) y el promedio de linfocitos fue de 2.02×10^9 /L (rango 0.96 – 6.69) (Cuadro 6).

Cuadro 6. Resultados de laboratorio de pacientes con TIP al inicio del tratamiento con rituximab.

Paciente No.	Género/Edad	Hemoglobina (g/dL)	Leucocitos ($\times 10^9$ /L)	Linfocitos ($\times 10^9$ /L)	Plaquetas ($\times 10^9$ /L)
1	M/21	14.1	9.6	2.04	82
2	F/55	15.6	7.6	1.45	25
3	F/58	15.2	5.9	1.91	27
4	F/77	15.2	8.5	1.25	26
5	M/69	12.2	8.0	3.70	2
6	F/50	15.2	14.3	1.58	42
7	M/56	14.1	10.9	2.10	12
8	F/48	14.4	20.9	6.69	55
9	F/45	13.4	6.6	2.30	9
10	F/53	15.6	6.8	2.44	19
11	F/46	14.6	7.3	0.97	79
12	F/68	12.4	13.6	1.02	1
13	F/74	12.4	6.4	0.96	25
14	F/35	14.0	10.5	1.20	9
15	M/34	18.0	5.9	1.47	10
16	F/51	15.5	8.2	1.28	36
Valores de Referencia	Mujeres	12.0 – 16.0	4.60 – 10.20	1.00 – 3.70	150.0 – 450.0
	Hombres	13.0 – 18.0	4.60 – 10.20	1.00 – 3.70	150.0 – 450.0

La mayoría de los pacientes, cuando se inició el tratamiento con rituximab, se encontraban recibiendo diferentes medicamentos concomitantes para el control de la TIP (Figura 11).

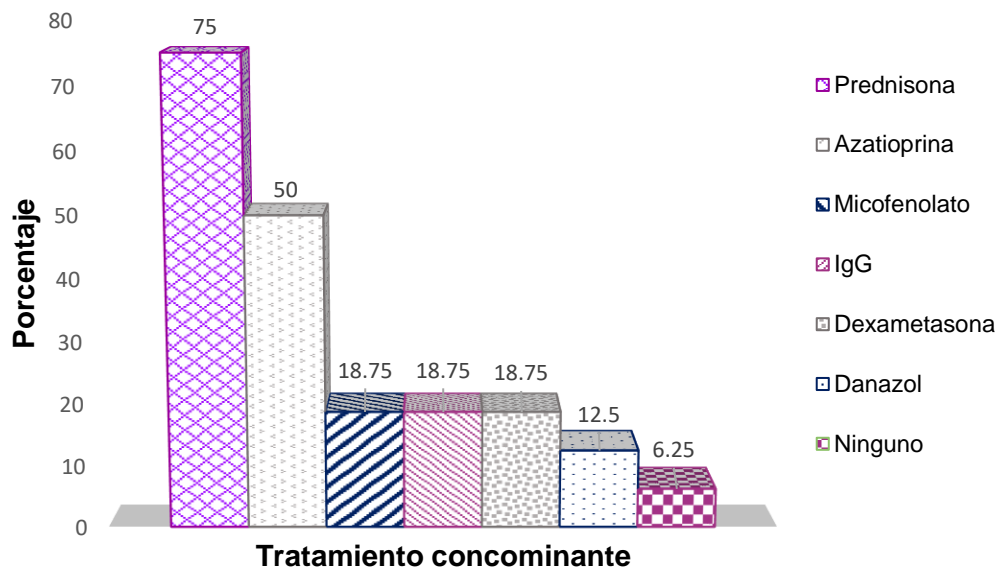


Figura 11. Frecuencia de los tratamientos concomitantes en los pacientes con TIP que recibieron rituximab.

La dosis aplicada de rituximab en promedio fue de 500 mg (rango 250 - 700) y más del 80% de los pacientes toleraron el tratamiento, los efectos secundarios que presentaron algunos pacientes durante la infusión fueron: opresión laríngea, hipertensión arterial, náuseas, disnea y dolor torácico, los cuales fueron controlados y no fue necesario suspender el tratamiento. En otra paciente se presentó neumonía después del rituximab, pero se controló satisfactoriamente (Cuadro 7).

Cuadro 7. Dosis y efectos secundarios en los pacientes con TIP que recibieron rituximab.

Paciente No.	Género/Edad	Dosis de Rituximab (mg)	Efectos secundarios
1	M/21	500	Ninguno
2	F/55	500	Ninguno
3	F/58	700	Ninguno
4	F/77	250	Ninguno
5	M/69	700	Ninguno
6	F/50	500	Rash, disnea, opresión laríngea, dolor torácico
7	M/56	600	Ninguno
8	F/48	500	Hipertensión arterial, náuseas
9	F/45	600	Ninguno
10	F/53	500	Ninguno
11	F/46	500	Ninguno
12	F/68	500	Hipertensión arterial, Neumonía
13	F/74	600	Ninguno
14	F/35	500	Ninguno
15	M/34	660	Ninguno
16	F/51	500	Ninguno

De acuerdo al comportamiento de las plaquetas posterior a la administración de rituximab, se observó que 7 pacientes (43.75%) lograron respuesta completa con plaquetas $\geq 100 \times 10^9 /L$; 5 pacientes (31.25%) tuvieron respuesta parcial, con plaquetas $30-99 \times 10^9 /L$ y 4 pacientes (25%) se consideraron con no respuesta a rituximab, ya que sus plaquetas después del tratamiento fueron $< 30 \times 10^9 /L$. En los cuadros 8 y 9 se puede apreciar el comportamiento de plaquetas y linfocitos respectivamente que presentaron los pacientes durante el seguimiento.

Cuadro 8. Respuesta de plaquetas en los pacientes con TIP, durante 12 meses pos tratamiento de rituximab.

Paciente No.	Plaquetas basales (x10 ⁹ /L)	# Plaquetas pos tratamiento (x 10 ⁹ /L)												Tipo de respuesta
		Meses												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1	82	77	70	55	54	31	26*	59	107	125	125	125	143	NR
2	25	146	246	272	298	291	291	291	284	280	280	280	276	RC
3	27	42	41	40	38	40	40	40	42	21	23	25	36	RP
4	26	106	185	116	92	67	77	77	87	56	56	56	24	RP
5	2	141	141	141	141***	141	280	436	351	346	346	346	340	RC
6	42	264	171	78	62	46	61	44	17*	260	428	219	9**	RP
7	12	171	402	371	340	357	374	404	433	377	377	320	320	RC
8	55	149	149	242	223	223	204	206	206	208	273	273	338	RC
9	9	107	126	115	104	111	121	121	130	110	110	89	81	RC
10	19	31	50	43	36	29	29	29	21	24	27	23	18	NR
11	79	51	53	55	34	13	1*	204	41	8	112	136	5	NR
12	1	24	44	44	63	55	47	75	85	95	105	93	101	RP
13	25	46	104	115	115	125	142	142	159	160	160	161	188	RC
14	9	225	175	172	168	179	189	191	192	193	194	195	196	RC
15	10	20	18	21	21	20	35	26	22	18	22	17	23	NR
16	36	36	60	93	83	46	78	78	78	80	80	80	81	RP

*Se realizó esplenectomía laparoscópica

**Apendicitis y apendicectomía laparoscópica

***Trombosis Venosa Profunda (TVP), se inició anticoagulante

Cuadro 9. Respuesta de linfocitos en los pacientes con TIP, durante 12 meses pos tratamiento de rituximab.

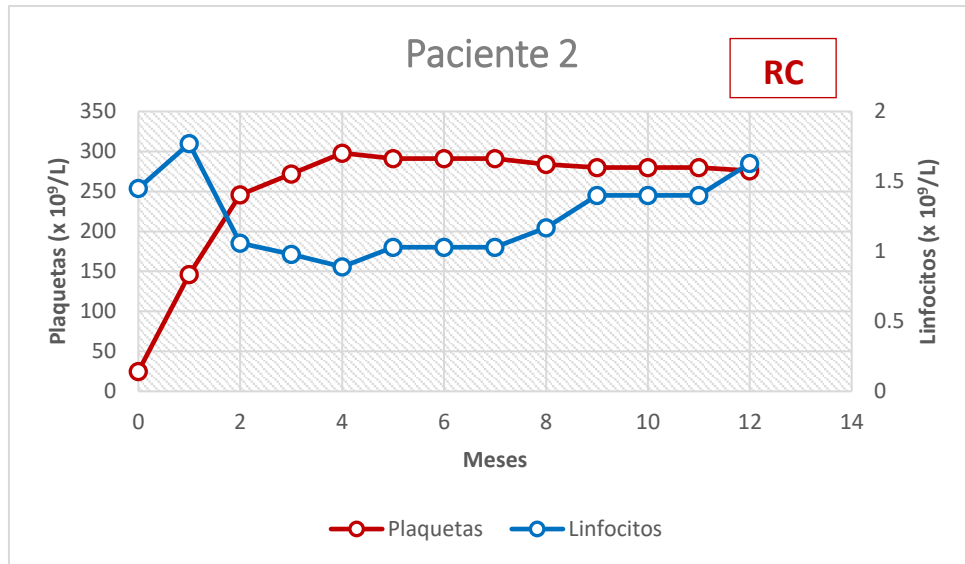
Paciente No.	Linfocitos basales (x10 ⁹ /L)	# Linfocitos pos tratamiento (x10 ⁹ /L)												Tipo de respuesta
		Meses												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1	2.04	2.78	2.78	1.73	1.80	1.61	0.67*	1.21	1.26	1.53	1.53	1.53	1.80	NR
2	1.45	1.77	1.06	0.98	0.89	1.03	1.03	1.03	1.17	1.40	1.40	1.40	1.63	RC
3	1.91	1.57	1.60	1.67	1.73	1.80	1.80	1.80	1.86	1.60	1.58	1.55	1.96	RP
4	1.25	2.08	2.90	2.60	2.50	2.40	2.20	2.20	2.00	1.57	1.57	1.57	1.14	RP
5	3.70	3.80	3.80	3.80	3.80	3.80	3.90	4.30	4.50	5.05	5.05	5.05	5.60	RC
6	1.58	1.10	1.11	1.11	1.17	1.22	1.31	1.52	1.73*	2.24	1.30	5.70	10.1	RP
7	2.10	0.80	2.80	2.75	2.70	3.30	3.90	3.55	3.20	3.35	3.35	3.50	3.50	RC
8	6.69	4.60	4.60	2.50	3.55	3.55	4.60	3.48	3.48	2.35	2.91	2.91	3.46	RC
9	2.30	1.68	1.56	1.26	0.95	1.00	1.11	1.11	1.22	1.08	1.08	0.93	0.68	RC
10	2.44	1.66	1.96	1.96	1.96	2.04	2.04	2.04	2.12	2.26	2.39	2.36	2.33	NR
11	0.97	0.80	0.69	0.57	0.64	0.70	0.70*	1.57	1.90	1.34	1.08	0.34	0.68	NR
12	1.02	1.19	1.06	1.06	0.93	1.67	2.40	1.50	0.42	0.69	0.96	1.35	1.49	RP
13	0.96	3.00	1.86	1.70	1.70	1.53	1.53	1.53	1.53	1.54	1.54	1.54	1.50	RC
14	1.20	2.24	1.15	1.39	1.39	1.62	1.79	1.95	1.66	1.37	1.40	1.61	1.70	RC
15	1.47	1.40	1.70	1.28	1.59	1.40	1.39	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	NR
16	1.28	1.90	1.79	1.65	1.50	1.65	1.80	1.78	1.64	1.50	1.52	1.52	1.53	RP

*Se realizó esplenectomía

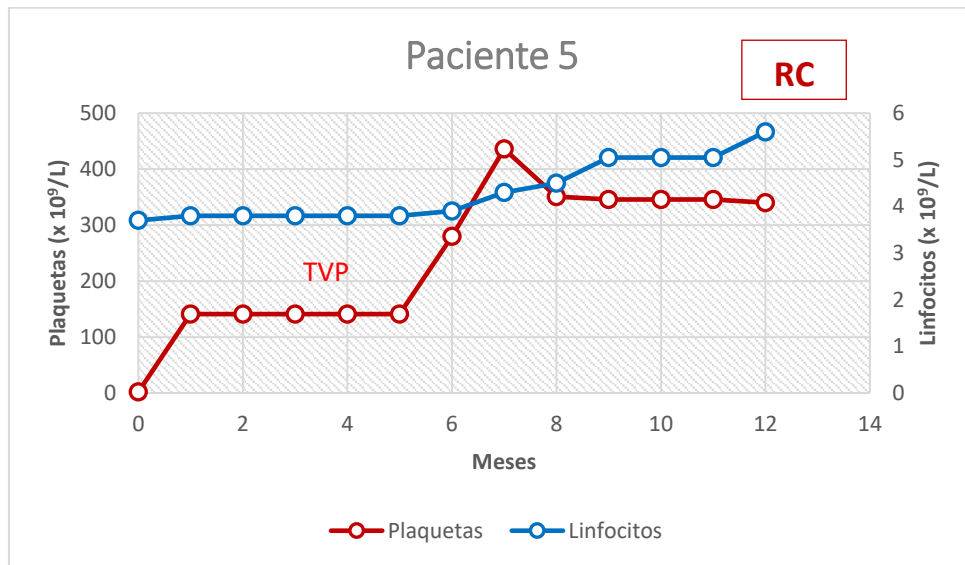
Pacientes con respuesta completa (2, 5, 7, 8, 9, 13 y 14).

Del total de pacientes que fueron estudiados, 7 (43.75%), lograron plaquetas $> 100 \times 10^9 /L$, es decir, lograron respuesta completa (RC), sólo 6 presentaron de forma sostenida plaquetas $> 100 \times 10^9 /L$ durante los 12 meses de seguimiento e incluso por más tiempo. En otro paciente (# 9), su RC la mantuvo por 10 meses y después presentó recaída. Se describirá el comportamiento de estos siete pacientes por separado. **El paciente # 2**, tenía el antecedente de haber recibido rituximab y actualmente presentó una respuesta rápida con el tratamiento, ya que, dentro de los siguientes 30 días del tratamiento, sus plaquetas eran $> 100 \times 10^9 /L$, la respuesta se mantuvo sostenida por más de 12 meses. Sus cifras de linfocitos se mantuvieron dentro de límites normales. **El paciente # 5**, este paciente tenía el antecedente de ya haber recibido rituximab y también ya tenía esplenectomía; también respondió a los pocos días de completar la nueva infusión de rituximab, sus plaquetas aumentaron $> 100 \times 10^9 /L$, en el mes 4 de seguimiento, este paciente presentó un evento de trombosis venosa profunda, en el miembro pélvico derecho, pero se controló con anticoagulante oral que tomó por lo menos durante 4 meses. A pesar de esta complicación, sus plaquetas permanecieron en cifras dentro de límites normales. Las cifras de linfocitos de este paciente, se mantuvieron dentro de lo normal, pero en los últimos meses se observó linfocitosis que se puede explicar por el antecedente de esplenectomía. Cabe mencionar que el factor de riesgo para trombosis que se consideró en este paciente, fue el antecedente de la esplenectomía. **El paciente # 7**, este paciente ya cuenta también con antecedente de rituximab y esplenectomía, actualmente presentó una respuesta rápida en su cifra de plaquetas, las cuales se mantuvieron en rangos normales durante los 12 meses de seguimiento. Sus linfocitos también

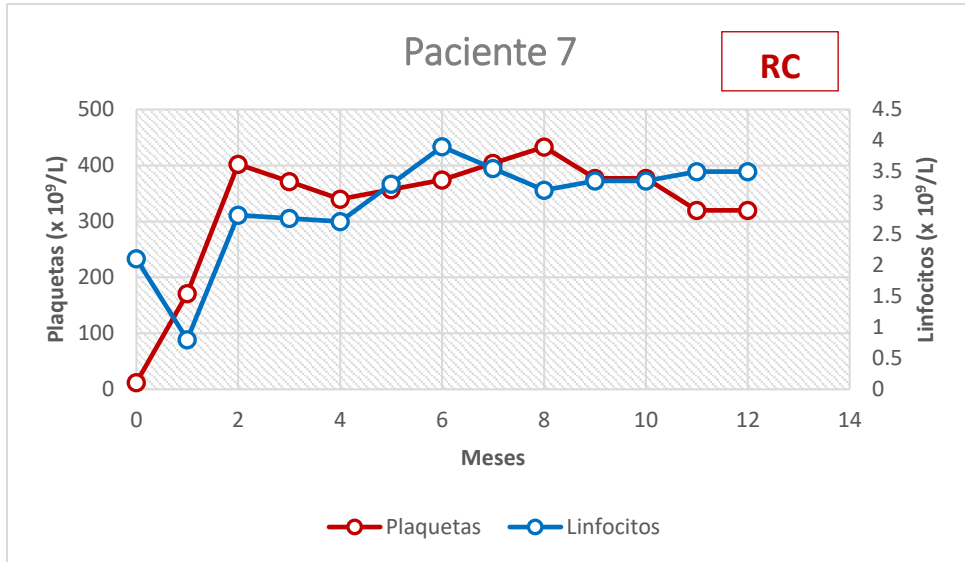
se mantuvieron dentro de rangos normales. **El paciente # 8**, este paciente también con antecedente de esplenectomía y haber recibido rituximab, alcanzó cifras normales de plaquetas en las siguientes cuatro semanas después del tratamiento y sus plaquetas se mantuvieron normales durante los doce meses de seguimiento. Sus linfocitos se mantuvieron en límites altos normales. **El paciente # 9**, tiene también el antecedente de haber recibido rituximab, actualmente presentó una respuesta satisfactoria, con plaquetas $> 100 \times 10^9 /L$, se mantuvo con la respuesta por diez meses y después recayó. Sus cifras de linfocitos presentaron 2 descensos por debajo de lo normal en el mes 4 y 11, en este último mes coincidió con el descenso de las plaquetas. **El paciente # 13**, presentó una elevación de plaquetas más lenta y hasta el segundo mes después del tratamiento sus plaquetas aumentaron $> 100 \times 10^9 /L$ y se mantuvo con plaquetas dentro de rangos normales durante todo el seguimiento. Sus linfocitos también se mantuvieron dentro de lo normal. **El paciente # 14**, presentó una respuesta rápida a los pocos días del tratamiento, la cual mantuvo durante todo el seguimiento. Sus linfocitos se mantuvieron dentro de cifras normales. En las gráficas siguientes, se puede apreciar la evolución de las plaquetas y linfocitos en estos pacientes con respuesta completa.



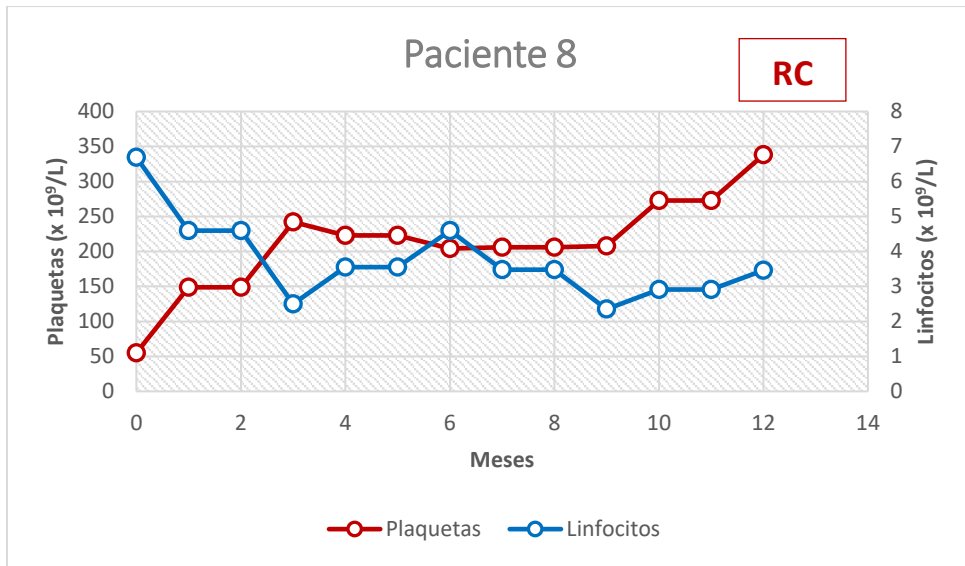
Gráfica del paciente # 2. Se observa el aumento de plaquetas $> 100 \times 10^9/L$ y los linfocitos dentro de los rangos normales.



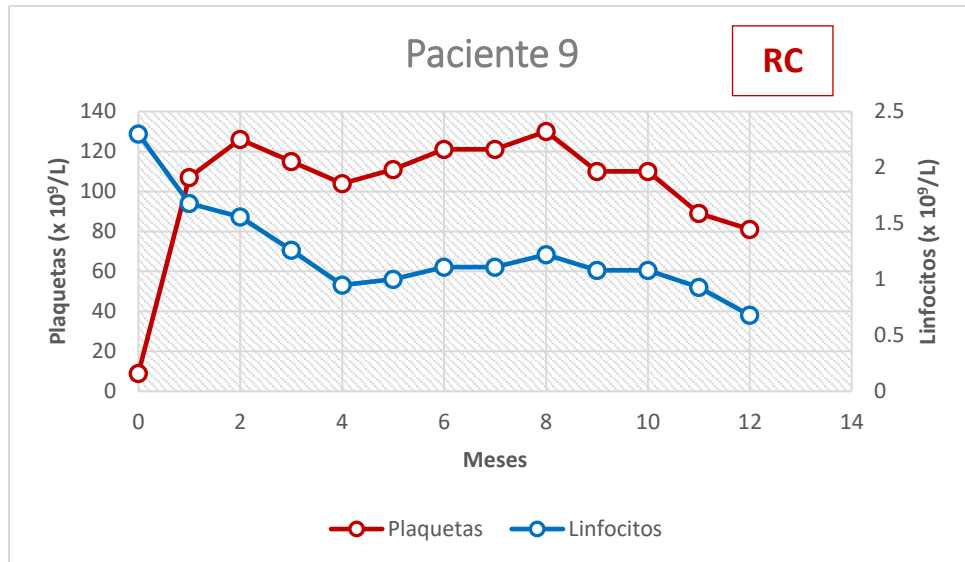
Gráfica del paciente # 5. Se observa el aumento de plaquetas $> 100 \times 10^9/L$ y los linfocitos dentro de límites altos normales y luego se observa linfocitosis que puede ser por su antecedente de esplenectomía. Presentó trombosis venosa profunda (TVP) en el cuarto mes.



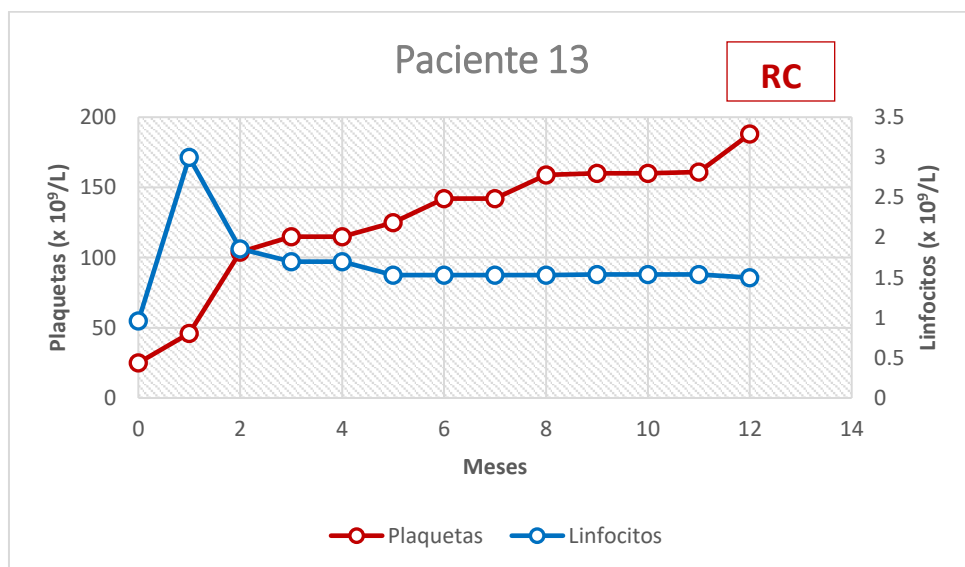
Gráfica del paciente # 7. Se observa el aumento de plaquetas > 100 x 10⁹ /L y los linfocitos dentro de los rangos normales.



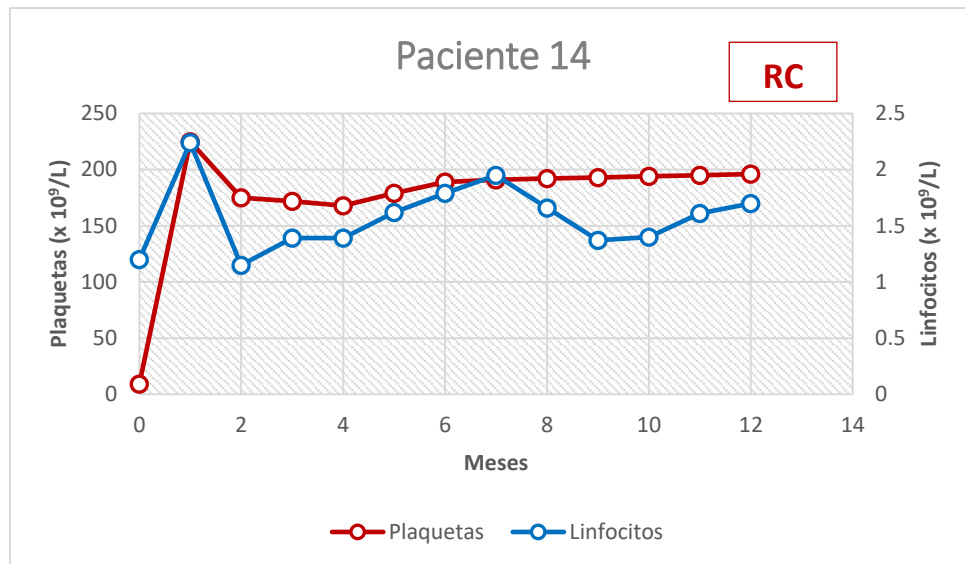
Gráfica del paciente # 8. Se observa el aumento de plaquetas > 100 x 10⁹ /L y los linfocitos dentro de los rangos normales.



Gráfica del paciente # 9. Se observa una cifra de plaquetas > 100 x 10⁹ /L inicial, pero después del décimo mes presentó pérdida de la respuesta completa. Las cifras de linfocitos se mantuvieron normales, pero poco a poco fueron disminuyendo.



Gráfica del paciente # 13. Se observa el aumento de plaquetas > 100 x 10⁹ /L y los linfocitos dentro de los rangos normales.

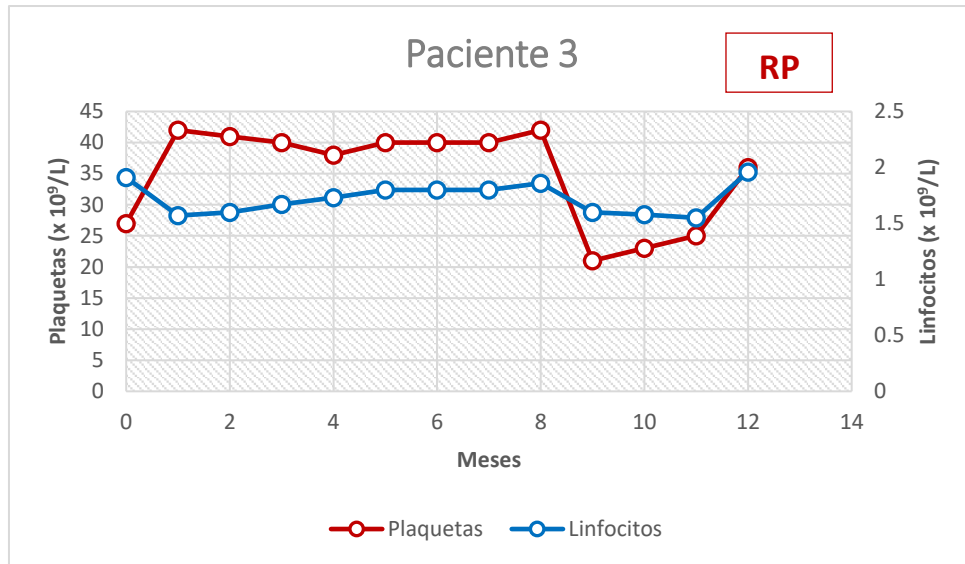


Gráfica del paciente # 14. Se observa el aumento de plaquetas $> 100 \times 10^9 /L$ y los linfocitos dentro de los rangos normales.

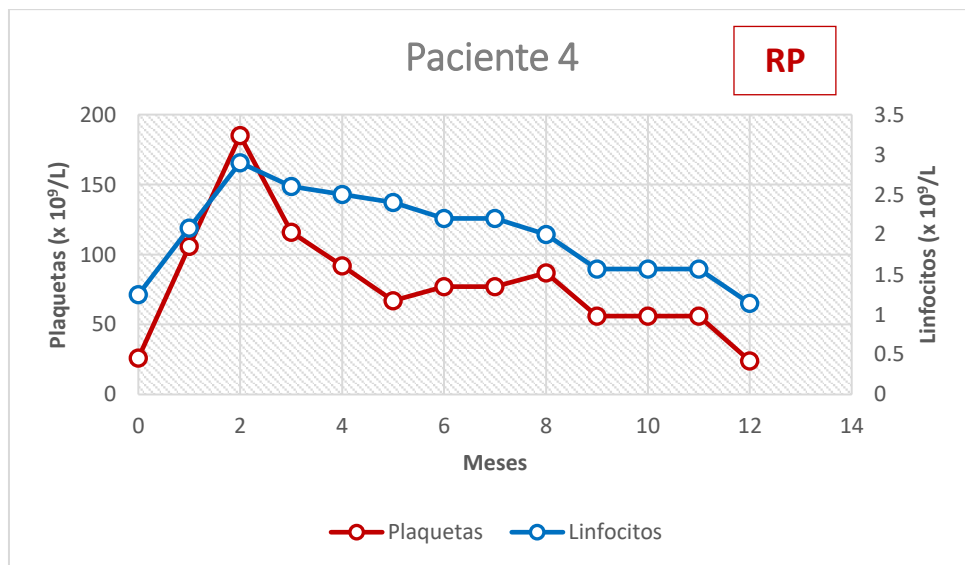
Pacientes con respuesta parcial (3, 4, 6, 12 y 16).

Del total de pacientes, 5 (31.25%) presentaron remisión parcial con plaquetas > 30 y $< 99 \times 10^9 /L$, la duración de la respuesta fue variable entre 7 y > 12 meses. Cuatro pacientes presentaron recaída y 2 pacientes, mantuvieron su respuesta parcial por más de 12 meses. Se describirá la evolución de estos pacientes. **El paciente # 3**, este paciente después del tratamiento, sus plaquetas se incrementaron y se mantuvieron en un promedio de $40 \times 10^9 /L$, se mantuvo así durante 8 meses de seguimiento, posteriormente presentó recaída, sus cifras de linfocitos, se mantuvieron dentro de límites normales. **El paciente # 4**, presentó plaquetas $> 100 \times 10^9 /L$ durante los primeros 3 meses después del tratamiento y luego se mantuvo con plaquetas $> 30 \times 10^9$ hasta el mes 11 de seguimiento, que es cuando presentó recaída. Sus cifras de linfocitos, se mantuvieron dentro de rangos normales. **El paciente # 6**, presentó plaquetas $> 100 \times 10^9 /L$, durante 2 meses después del tratamiento y luego se mantuvo con plaquetas $> 30 \times 10^9 /L$

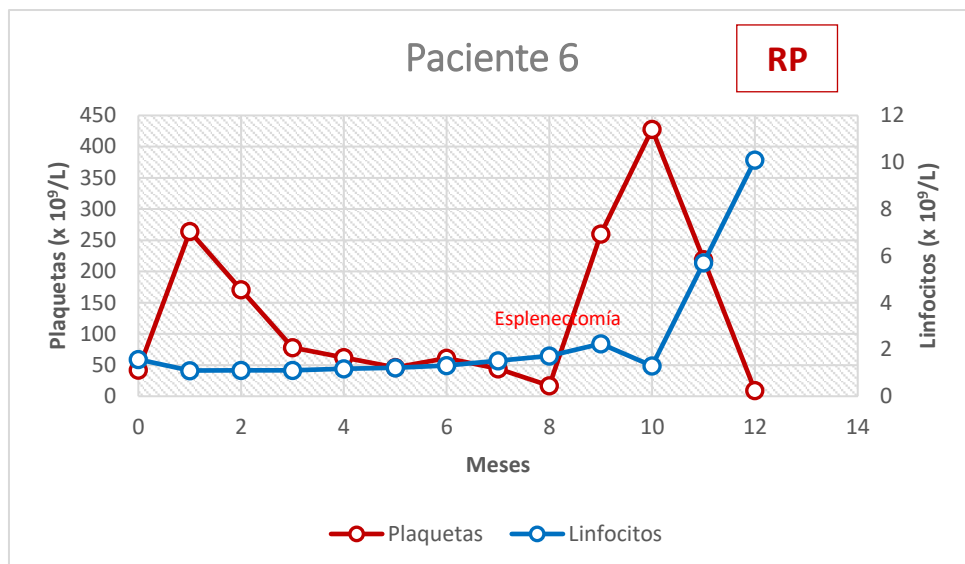
hasta el mes 7 cuando tuvo recaída y fue necesario realizarle esplenectomía con lo cual logró remisión completa por 3 meses, pero en el mes 12 de seguimiento, nuevamente presentó recaída coincidiendo con apendicitis aguda, por lo que fue necesario una nueva intervención quirúrgica, con evolución clínica satisfactoria. Los linfocitos de este paciente se mantuvieron dentro de límites normales, excepto en los 2 últimos meses del seguimiento, donde presentó linfocitosis, que se puede atribuir a la esplenectomía. **El paciente # 12**, alcanzó plaquetas $> 30 \times 10^9$ /L al segundo mes después del tratamiento y presentó un aumento gradual de forma subsecuente, al décimo mes de seguimiento sus plaquetas fueron $> 100 \times 10^9$ /L. Sus cifras de linfocitos descendieron por debajo de lo normal en el mes 4 y en los meses 8 a 10, coincidiendo con el aumento de sus plaquetas. **El paciente # 16**, también logró respuesta parcial con plaquetas $> 30 \times 10^9$ /L al terminar el tratamiento y se mantuvo con la respuesta durante todo el seguimiento. Sus linfocitos, se mantuvieron dentro de rangos normales. Se presentan abajo las gráficas de los 5 pacientes con respuesta parcial.



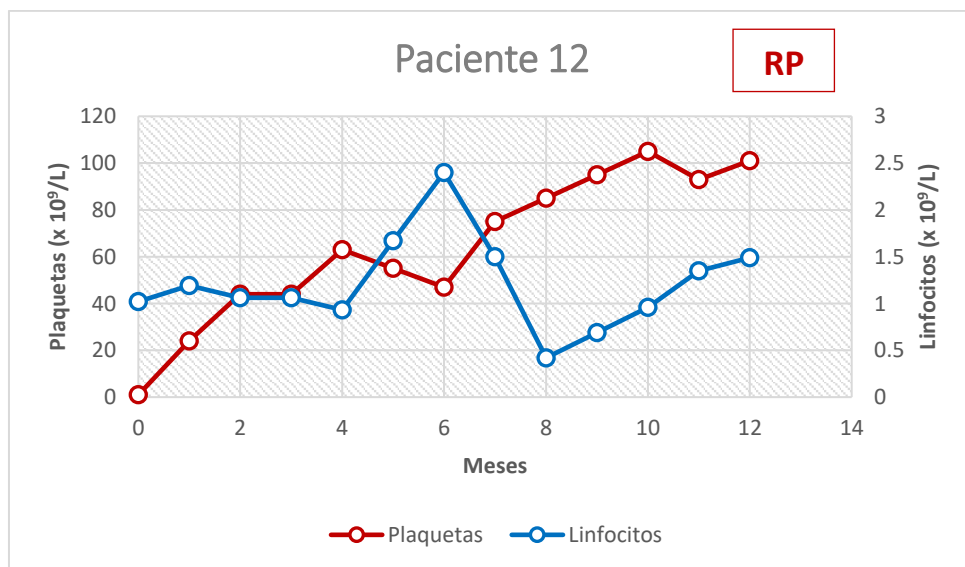
Gráfica del paciente #3. Se observa que las cifras plaquetarias se mantienen 20-40 x10⁹/L y a partir del octavo mes hay una disminución significativa durante 3 meses. Los linfocitos se mantuvieron dentro de los valores normales.



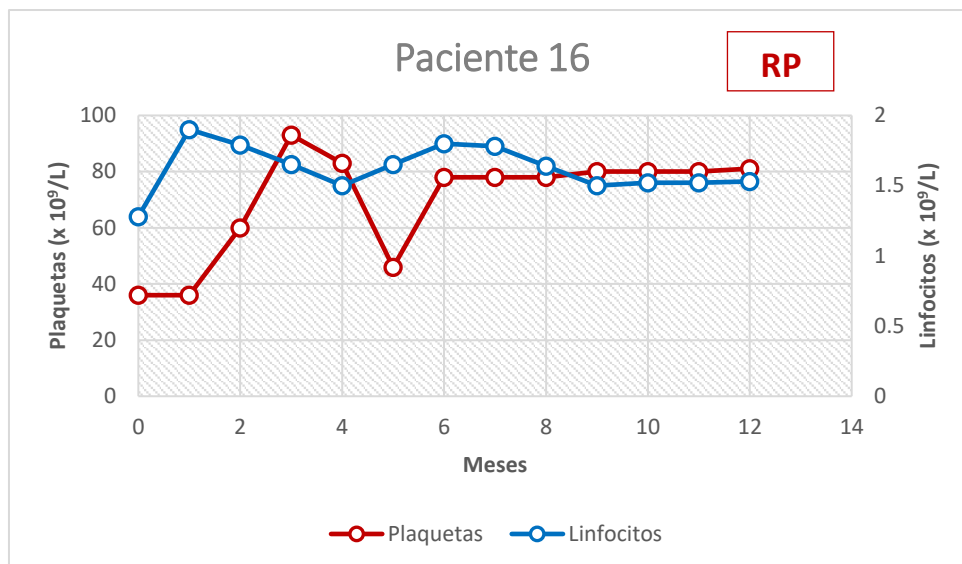
Gráfica del paciente # 4. Se observa una cifra de plaquetas > 100 x 10⁹ /L inicial, pero después del tercer mes presentó pérdida de la respuesta completa. Las cifras de linfocitos se mantuvieron normales y después un descenso al final.



Gráfica del paciente # 6. Se observa una cifra de plaquetas > 100 x 10⁹ /L inicial, pero después del primer mes presentó pérdida de la respuesta completa. Las cifras de linfocitos se mantuvieron normales. Se realizó esplenectomía al octavo mes.



Gráfica de paciente #12. Se observa respuesta con incremento de sus plaquetas progresivamente hasta tener plaquetas > 100 x 10⁹ /L al décimo mes de seguimiento. Los linfocitos disminuyeron transitoriamente del octavo al décimo mes.

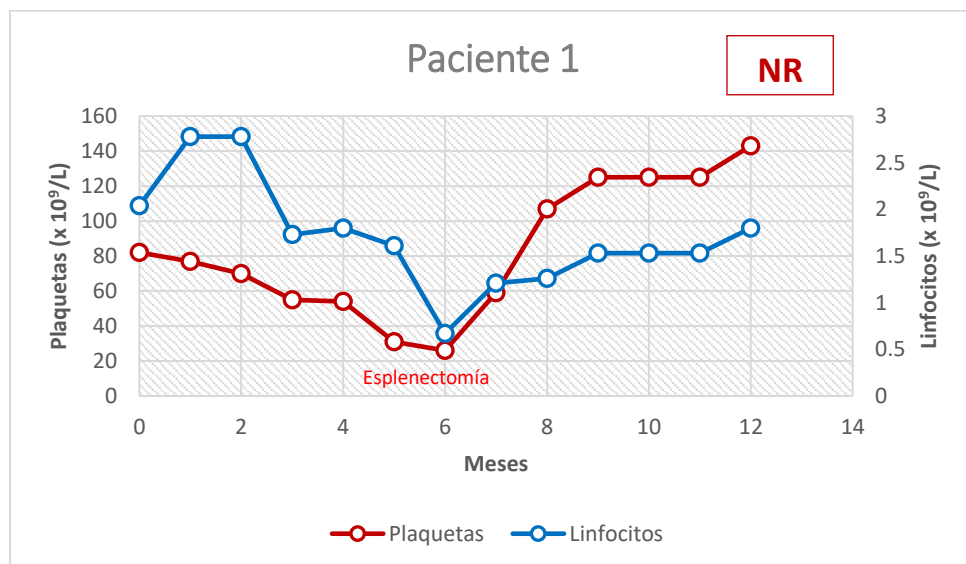


Gráfica de paciente #16. Se observa respuesta en el segundo mes con incremento de sus plaquetas $> 30 \times 10^9 /L$ y durante todos los meses de seguimiento. Los linfocitos se mantuvieron dentro de los valores normales.

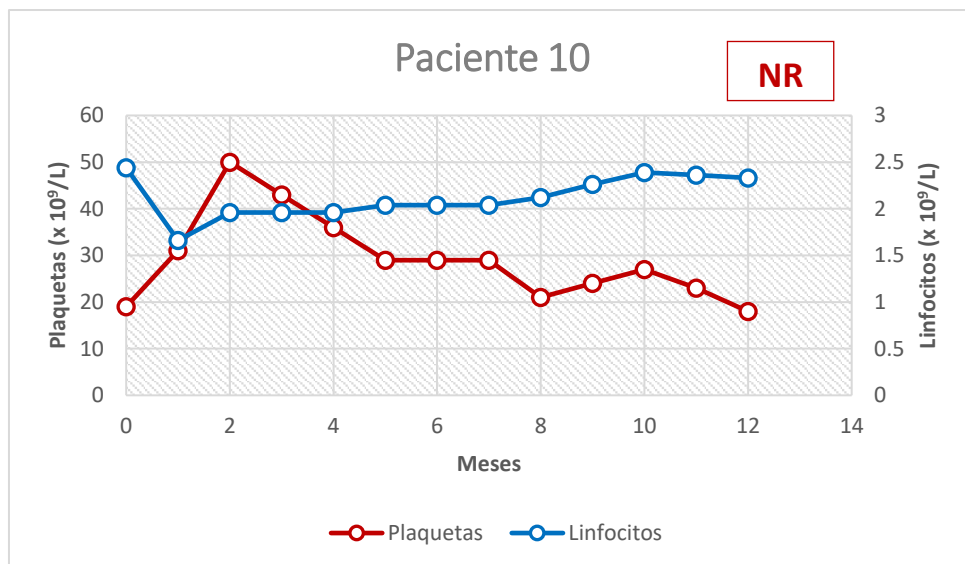
Pacientes que no lograron respuesta (1,10,11 y 15).

Cuatro pacientes, que representan el 25% del total de pacientes estudiados, no aumentaron sus plaquetas o mostraron una tendencia a tener plaquetas $< 30 \times 10^9 /L$ después del tratamiento con rituximab; mencionaremos el comportamiento de estos pacientes. **El paciente # 1**, después del tratamiento sus plaquetas fueron a la baja y al sexto mes de evolución, fue necesario realizar esplenectomía con la cual sí se observó respuesta completa con plaquetas $> 100 \times 10^9 /L$. Sus cifras de linfocitos se mantuvieron en límites normales, aún después de la esplenectomía donde se esperaba que aumentaran por arriba de lo normal. **El paciente # 10**, mostró una respuesta muy sutil en los meses 2 y 3, posteriormente se mantuvo con plaquetas $< 30 \times 10^9 /L$, durante todo el seguimiento. Sus linfocitos se mantuvieron dentro de los rangos normales durante los meses de seguimiento. **El paciente # 11**, sus plaquetas también se mantuvieron $< 30 \times 10^9 /L$ después del tratamiento y en el sexto mes, también fue necesario realizarle

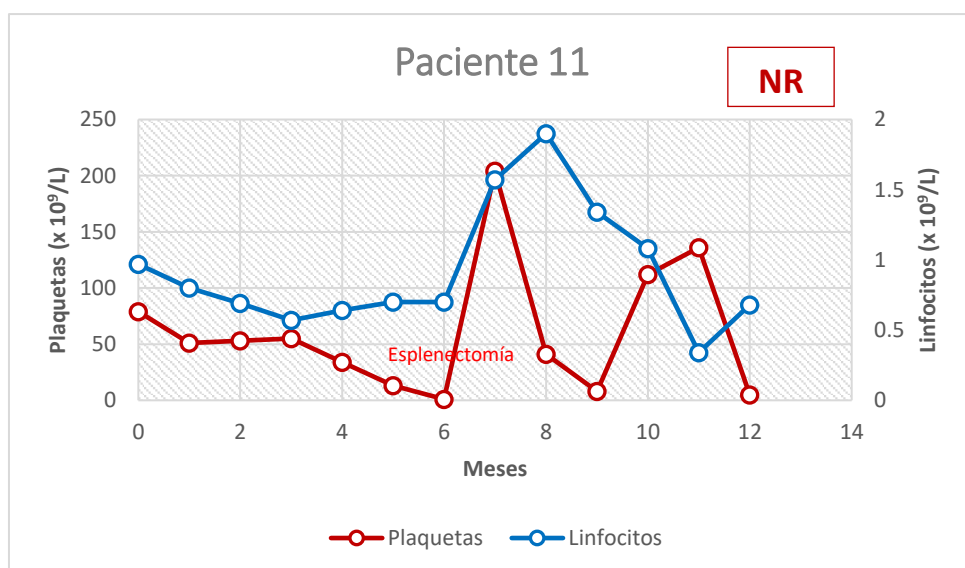
esplenectomía posterior a la cual tuvo una respuesta plaquetaria variable. Sus linfocitos se mostraron por debajo de lo normal durante la mayor parte del seguimiento. **El paciente # 15**, tenía antecedente de esplenectomía y haber recibido previamente rituximab. Tampoco respondió y se mantuvo con plaquetas $< 30 \times 10^9 /L$ durante el seguimiento y sus cifras de linfocitos se mantuvieron dentro de límites normales. Ahora se muestran las gráficas de los pacientes que no presentaron respuesta a rituximab.



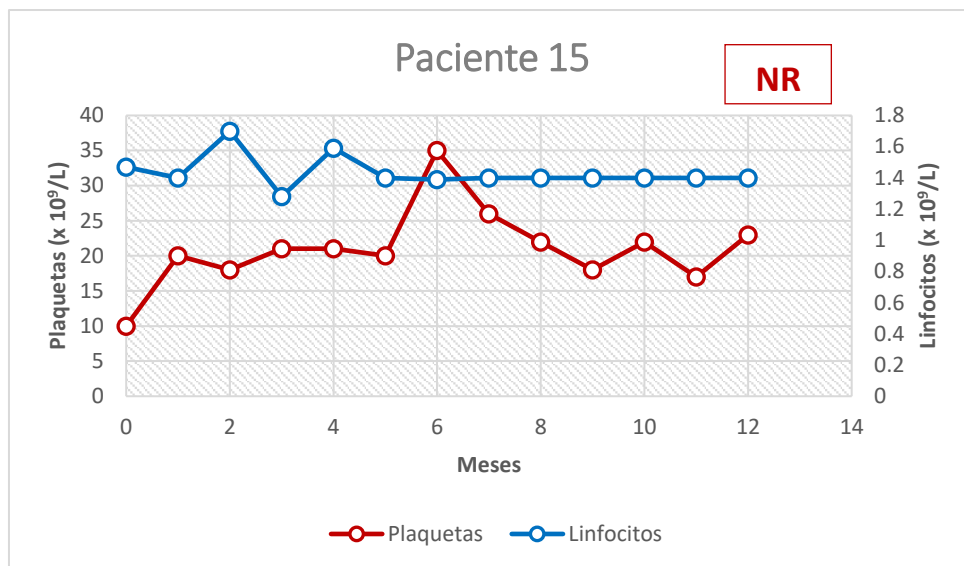
Gráfica del paciente #1. Se observa en los primeros meses una disminución en las cifras plaquetarias. Fue necesario realizar esplenectomía en el sexto mes con lo cual alcanzó respuesta completa, con plaquetas $> 100 \times 10^9 /L$. Los linfocitos se mantuvieron dentro de los valores normales.



Gráfica del paciente #10. Se observa respuesta con incremento de sus plaquetas $> 30 \times 10^9 /L$ durante 4 meses, posteriormente hay una disminución hasta tener plaquetas $< 30 \times 10^9 /L$. Los linfocitos se mantuvieron dentro de los valores normales.



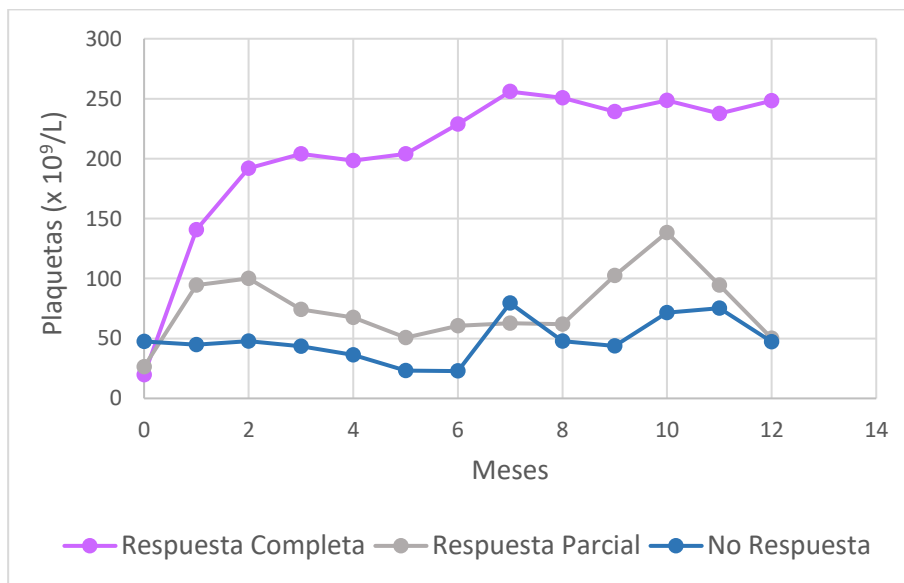
Gráfica del paciente #11. En los primeros meses hay una disminución en las cifras plaquetarias, por lo que fue necesario realizar esplenectomía en el sexto mes, tras la cual se observa una respuesta plaquetaria variable. Los linfocitos se mantuvieron por debajo de lo normal durante la mayor parte del seguimiento.



Gráfica del paciente #15. Las cifras plaquetarias se mantuvieron $< 30 \times 10^9/L$ durante el seguimiento. Los linfocitos se mantuvieron dentro de los valores normales.

Con base en estos resultados, se obtuvo el promedio de plaquetas y de linfocitos por cada mes de seguimiento y de cada uno de los 3 grupos de pacientes (Cuadro 10 y 11). Posteriormente, estos promedios fueron empleados con el fin de comparar gráficamente la respuesta en los grupos. Se observa de manera general, un aumento significativo en las cifras plaquetarias de los pacientes con respuesta completa en comparación a los grupos de pacientes con respuesta parcial y sin respuesta (Gráfica 17). Los linfocitos se encuentran dentro de cifras normales en los 3 grupos de pacientes (Gráfica 18).

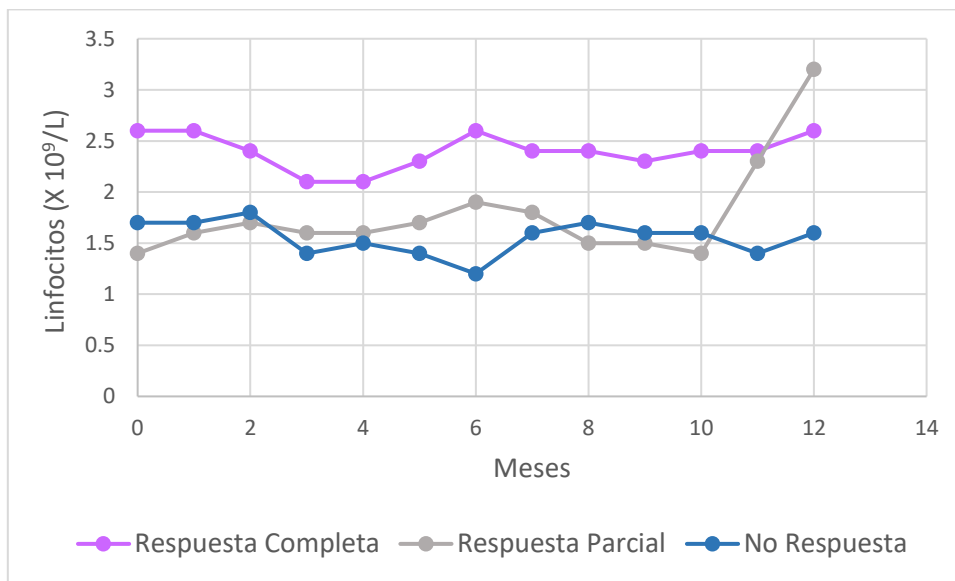
Cuadro 10. Promedios de plaquetas obtenidos en cada uno de los meses en pacientes con respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) y no respuesta (NR).															
No. De Paciente	# Plaquetas pos tratamiento (x 10 ⁹ /L)														
	Meses														
RC	Plaquetas basales (x10 ⁹ /L)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	\bar{X}_{Total}	
2	25	146	246	272	298	291	291	291	284	280	280	280	276		205.2
5	2	141	141	141	141	141	280	436	351	346	346	346	340		
7	12	171	402	371	340	357	374	404	433	377	377	320	320		
8	55	149	149	242	223	223	204	206	206	208	273	273	338		
9	9	107	126	115	104	111	121	121	130	110	110	89	81		
13	25	46	104	115	115	125	142	142	159	160	160	161	188		
14	9	225	175	172	168	179	189	191	192	193	194	195	196		
Σ	137	985	1343	1428	1389	1427	1601	1791	1755	1674	1740	1664	1739		
\bar{X}	19.6	140.7	191.9	204	198.4	203.9	228.7	255.9	250.7	239.1	248.6	237.7	248.4		
RP															
3	27	42	41	40	38	40	40	40	42	21	23	25	36	\bar{X}_{Total}	
4	26	106	185	116	92	67	77	77	87	56	56	56	24		
6	42	264	171	78	62	46	61	44	17	260	428	219	9		
12	1	24	44	44	63	55	47	75	85	95	105	93	101		
16	36	36	60	93	83	46	78	78	78	80	80	80	81		
Σ	132	472	501	371	338	254	303	314	309	512	692	473	251		
\bar{X}	26.4	94.4	100.2	74.2	67.6	50.8	60.6	62.8	61.8	102.4	138.4	94.6	50.2		
NR															
1	82	77	70	55	54	31	26	59	107	125	125	125	143	\bar{X}_{Total}	
10	19	31	50	43	36	29	29	29	21	24	27	23	18		
11	79	51	53	55	34	13	1	204	41	8	112	136	5		
15	10	20	18	21	21	20	35	26	22	18	22	17	23		
Σ	190	179	191	174	145	93	91	318	191	175	286	301	189		
\bar{X}	47.5	44.8	47.8	43.5	36.3	23.3	22.8	79.5	47.8	43.8	71.5	75.3	47.3		



Gráfica 17. Promedio de plaquetas en los pacientes con TIP, postratamiento con rituximab y según la respuesta que obtuvieron. RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial. NR: no respuesta.

Cuadro 11. Promedios de linfocitos obtenidos en cada uno de los meses en pacientes con respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) y no respuesta (NR).

No. De Paciente	# Linfocitos pos tratamiento (x 10 ⁹ /L)																					
	Meses																					
RC	Linfocitos basales (x10 ⁹ /L)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	\bar{X}_{Total}								
2	1.45	1.77	1.06	0.98	0.89	1.03	1.03	1.03	1.17	1.40	1.40	1.40	1.63		\bar{X}_{Total}							
5	3.70	3.80	3.80	3.80	3.80	3.80	3.90	4.30	4.50	5.05	5.05	5.05	5.60			\bar{X}_{Total}						
7	2.10	0.80	2.80	2.75	2.70	3.30	3.90	3.55	3.20	3.35	3.35	3.50	3.50				\bar{X}_{Total}					
8	6.69	4.60	4.60	2.50	3.55	3.55	4.60	3.48	3.48	2.35	2.91	2.91	3.46					\bar{X}_{Total}				
9	2.30	1.68	1.56	1.26	0.95	1.00	1.11	1.11	1.22	1.08	1.08	0.93	0.68						\bar{X}_{Total}			
13	0.96	3.00	1.86	1.70	1.70	1.53	1.53	1.53	1.53	1.54	1.54	1.54	1.50							\bar{X}_{Total}		
14	1.20	2.24	1.15	1.39	1.39	1.62	1.79	1.95	1.66	1.37	1.40	1.61	1.70								\bar{X}_{Total}	
Σ	18.4	17.9	16.8	14.4	15.0	15.8	17.9	17.0	16.8	16.1	16.7	16.9	18.1									\bar{X}_{Total}
\bar{X}	2.6	2.6	2.4	2.1	2.1	2.3	2.6	2.4	2.4	2.3	2.4	2.4	2.6									
2.4																						
RP																						
3	1.91	1.57	1.60	1.67	1.73	1.80	1.80	1.80	1.86	1.60	1.58	1.55	1.96	\bar{X}_{Total}								
4	1.25	2.08	2.90	2.60	2.50	2.40	2.20	2.20	2.00	1.57	1.57	1.57	1.14		\bar{X}_{Total}							
6	1.58	1.10	1.11	1.11	1.17	1.22	1.31	1.52	1.73	2.24	1.30	5.70	10.1			\bar{X}_{Total}						
12	1.02	1.19	1.06	1.06	0.93	1.67	2.40	1.50	0.42	0.69	0.96	1.35	1.49				\bar{X}_{Total}					
16	1.28	1.90	1.79	1.65	1.50	1.65	1.80	1.78	1.64	1.50	1.52	1.52	1.53					\bar{X}_{Total}				
Σ	7.0	7.8	8.5	8.1	7.8	8.7	9.5	8.8	7.7	7.6	6.9	11.7	16.2						\bar{X}_{Total}			
\bar{X}	1.4	1.6	1.7	1.6	1.6	1.7	1.9	1.8	1.5	1.5	1.4	2.3	3.2							\bar{X}_{Total}		
1.8																						
NR																						
1	2.04	2.78	2.78	1.73	1.80	1.61	0.67	1.21	1.26	1.53	1.53	1.53	1.80	\bar{X}_{Total}								
10	2.44	1.66	1.96	1.96	1.96	2.04	2.04	2.04	2.12	2.26	2.39	2.36	2.33		\bar{X}_{Total}							
11	0.97	0.80	0.69	0.57	0.64	0.70	0.70	1.57	1.90	1.34	1.08	0.34	0.68			\bar{X}_{Total}						
15	1.47	1.40	1.70	1.28	1.59	1.40	1.39	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40				\bar{X}_{Total}					
Σ	6.9	6.6	7.1	5.5	6.0	5.8	4.8	6.2	6.7	6.5	6.4	5.6	6.2					\bar{X}_{Total}				
\bar{X}	1.7	1.7	1.8	1.4	1.5	1.4	1.2	1.6	1.7	1.6	1.6	1.4	1.6						\bar{X}_{Total}			
1.6																						



Gráfica 18. Promedio de linfocitos en los pacientes con TIP, postratamiento con rituximab y según la respuesta que obtuvieron. RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial. NR: no respuesta.

De acuerdo a los resultados, se puede observar que, del total de pacientes, 7 (43.75%) lograron respuesta completa, 5 (31.25%) respuesta parcial y 4 (25%) no tuvieron respuesta. Del grupo de pacientes con respuesta completa, se observó que tuvieron las plaquetas más bajas en la medición basal y coincide que estos pacientes tuvieron más hemorragias al iniciar el tratamiento. También llamó la atención en este grupo de respuesta completa, que la mayoría de pacientes había recibido previamente rituximab y cerca de la mitad, también tenían esplenectomía. La cifra de linfocitos en los 3 grupos, se encontró dentro de lo normal en la mayoría de pacientes; en el cuadro 10 se pueden observar estas diferencias.

Cuadro 12. Comparación de pacientes que recibieron rituximab, de acuerdo a la respuesta.			
Variables	Pacientes con respuesta completa	Pacientes con respuesta parcial	Pacientes sin respuesta
Número de pacientes	7 (43.75%)	5 (31.25%)	4 (25%)
Edad (años)*	55	58	40
Tiempo de evolución de la enfermedad (meses)*	89	14	74
Plaquetas basales**	12	27	49
Promedio de plaquetas post-tratamiento**	205.2	75.7	48.6
Linfocitos basales**	2.1	1.28	1.75
Promedio de linfocitos post-tratamiento**	2.4	1.8	1.6
No. Pacientes con hemorragia al iniciar rituximab	5 (83%)	0	1 (17%)
No. Pacientes con antecedente de esplenectomía	3 (75%)	0	1 (25%)
No. Pacientes con antecedente de aplicación de rituximab	5 (83%)	0	1 (17%)
*Mediana	**Plaquetas y linfocitos x 10⁹ /L		

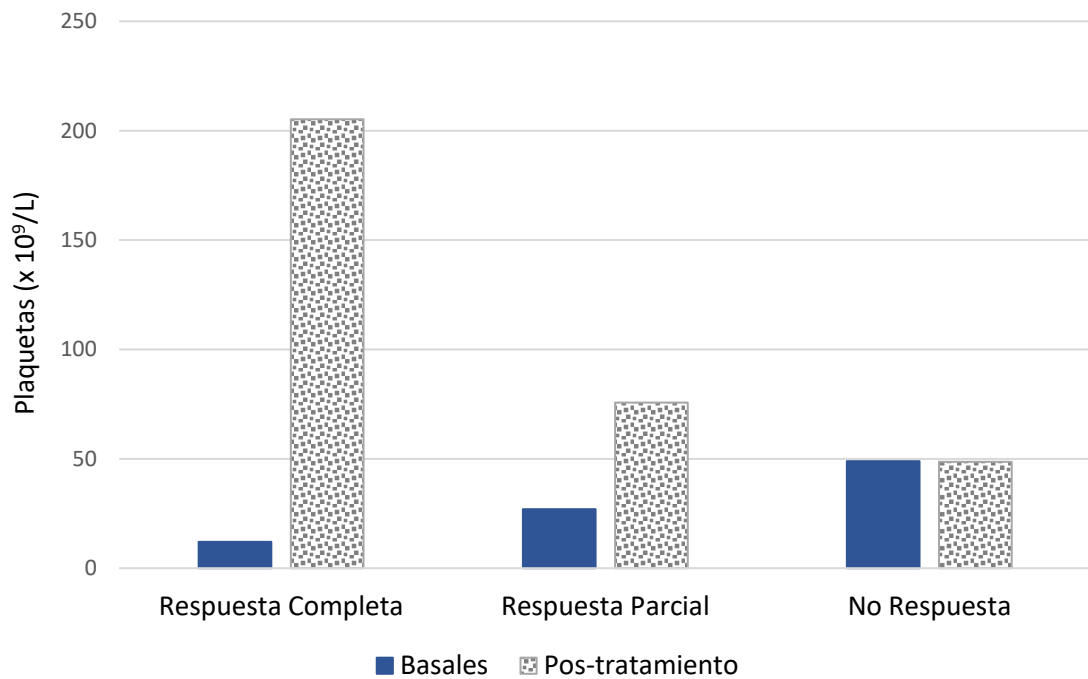


Figura 10. Comparación de plaquetas basales con plaquetas pos-tratamiento en los diferentes grupos de respuesta al tratamiento con rituximab.

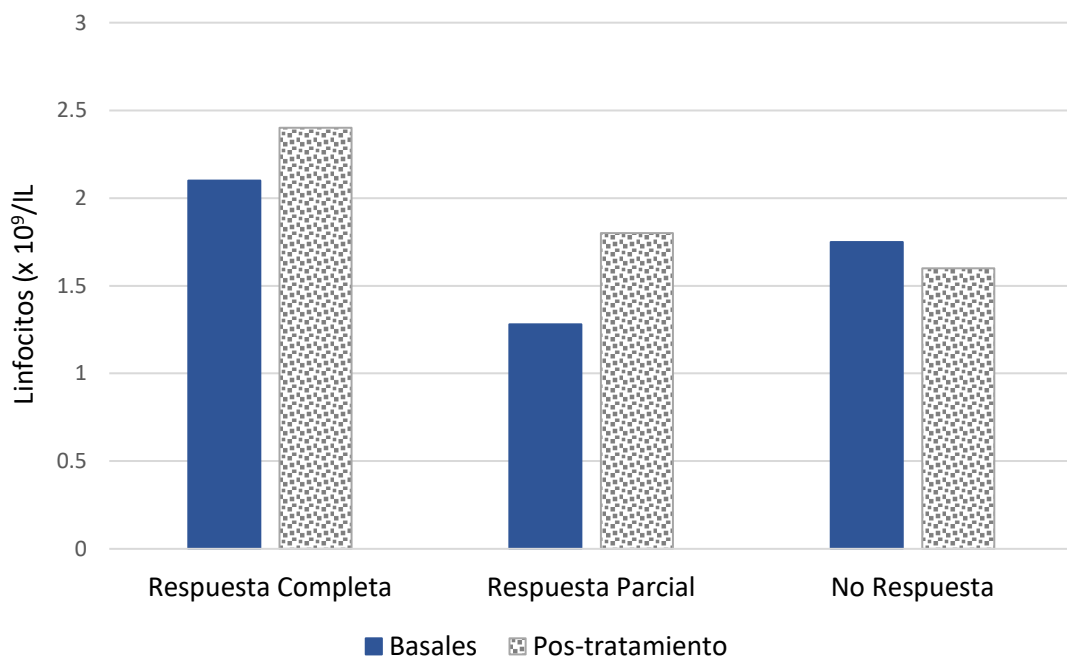


Figura 11. Comparación de linfocitos basales con linfocitos pos-tratamiento en los diferentes grupos de respuesta al tratamiento con rituximab.

10. DISCUSIÓN.

Se considera que los objetivos de este estudio se han cumplido satisfactoriamente, con base en los siguientes puntos.

Primero. La cifra de plaquetas se incrementó después del tratamiento con rituximab, en los pacientes con respuesta completa, el promedio de plaquetas basales pre tratamiento era de $12 \times 10^9 /L$ y el promedio de plaquetas que mantuvieron después del tratamiento durante el seguimiento fue de $205 \times 10^9 /L$. En los pacientes con respuesta parcial, las cifras basales antes del tratamiento eran de $27 \times 10^9 /L$ y después del tratamiento durante el seguimiento fueron de $75 \times 10^9 /L$; mientras que en los pacientes que no se observó respuesta, las plaquetas fueron: 49 y $48 \times 10^9 /L$ de forma pre y pos tratamiento (Tabla 10).

El beneficio de aumentar las plaquetas en estos pacientes, se refleja en reducir el riesgo de hemorragias en esta enfermedad, retirar o disminuir tratamientos concomitantes, los cuales son inmunosupresores y pueden causar efectos indeseables, así como mejorar el pronóstico y la calidad de vida.

Segundo. Las cifras de linfocitos no cambiaron de forma importante después del tratamiento, por lo que se puede decir que el rituximab no produjo cambios en esta familia de células. Sin embargo, en algunos estudios se informa que los pacientes respondedores, mostraron descenso en la subpoblación de linfocitos B, pero en este estudio, no se obtuvo el conteo de las subpoblaciones de linfocitos. Entonces si bien la cuenta total de linfocitos no se modificó, no se sabe con certeza si la cifra de linfocitos B en los pacientes respondedores tuvo algún cambio. En algunos pacientes se observó ligera linfocitopenia de forma transitoria y se puede atribuir al uso de inmunosupresores. En otros pacientes, se observó ligera linfocitosis, en especial en los pacientes con esplenectomía.

Tercero. Los resultados obtenidos son comparables a los de la literatura internacional, esto fue publicado por el Consenso Internacional sobre el tratamiento de la TIP en 2019, donde comentaron que aplicando rituximab a 376 pacientes, el promedio de respuesta completa fue de 38% y respuesta parcial de 19%.³⁷ En este estudio fue de 43% y 31% respectivamente. Es importante señalar que el número de pacientes aquí estudiados fue bajo, pero fueron los pacientes que se recolectaron en un año. De todas formas, estos resultados son importantes y similares a otros estudios.

Cuarto. La duración de la respuesta en los pacientes que alcanzaron respuesta completa, en 6 pacientes fue de más de 12 meses, que es cuando se terminó el seguimiento, pero seguramente fue todavía mayor a este periodo de observación. Sólo un paciente (# 9) con respuesta completa, la duración de su respuesta fue de 10 meses, no obstante, su respuesta clínica y calidad de vida fue muy aceptable.

Quinto. Acerca de los efectos secundarios que se presentaron con rituximab, sólo 3 pacientes (18.7%) tuvieron efectos adversos atribuidos a la infusión del medicamento, como hipertensión arterial, dolor de garganta y rash, todos los cuales fueron controlados y no fue necesario la suspensión del tratamiento. En otra paciente de 68 años se presentó neumonía, pero cabe señalar que también era portadora de otras comorbilidades como diabetes e hipertensión arterial, sin embargo, la infección se resolvió con el tratamiento adecuado. En algunos pacientes que reciben rituximab, se ha descrito que se pueden presentar algunas infecciones incluso graves, a consecuencia del estado de inmunosupresión por el tratamiento. Se considera que el tratamiento fue seguro, con pocos efectos secundarios.

Sexto. Durante el seguimiento de los pacientes, fue necesario recurrir a otro tratamiento de segunda línea que fue la esplenectomía, la cual se realizó en 3 pacientes (2 con no respuesta y 1 con respuesta parcial), para tratar de controlar su trombocitopenia. Se ha descrito que el rituximab puede hacer que se difiera la esplenectomía en algunos pacientes, por lo tanto, es un tratamiento importante, capaz de evitar un tratamiento invasivo como la esplenectomía. La esplenectomía es el tratamiento más efectivo y con mejores resultados a largo plazo, pero también hay que señalar, que en la actualidad se trata de diferir lo más posible por algunas complicaciones o riesgos que ofrece este tratamiento, como son las trombosis, infecciones o hipertensión pulmonar.²³

Las Guías Internacionales publicadas en 2019, también consideran al rituximab con mayor preferencia sobre la esplenectomía, por los riesgos de este tratamiento quirúrgico ya mencionados, aunque se considera que rituximab y la esplenectomía pueden ser utilizados para evitar tratamientos farmacológicos a largo plazo.³⁸ Se debe mencionar también que, 4 pacientes con respuesta completa y 4 con respuesta parcial, aun no se les ha realizado esplenectomía, por la respuesta que han tenido a rituximab. En este punto también, se observó que otro paciente (# 5), presentó un evento de trombosis venosa al cuarto mes posterior a la aplicación de rituximab; cabe señalar que los pacientes con TIP pueden evolucionar con eventos de trombosis e incluso es una complicación observada en pacientes con esplenectomía (como ya se ha mencionado antes) y coincide, que este paciente, tenía antecedentes de esplenectomía. El paciente recibió tratamiento anticoagulante y evolucionó de forma satisfactoria.

Séptimo. Una observación importante, también fue el hecho de que algunos pacientes recibieron rituximab como re-tratamiento y en la mayoría de ellos, se

observó respuesta completa. Fueron 5 pacientes (71%) que lograron una nueva respuesta completa con el re-tratamiento con rituximab, demostrando la utilidad y eficacia de este medicamento. En un estudio retrospectivo, Hasan y colaboradores exploraron la respuesta a re-tratamiento con dosis estándar de rituximab en pacientes con TIP crónica y el 80% de pacientes re-tratados respondieron nuevamente a las dosis estándar de rituximab.³⁹

Octavo. Es importante mencionar que el aumento de plaquetas que se observó, permitió el retiro de otros tratamientos inmunosupresores concomitantes en 5 de los 7 pacientes que alcanzaron respuesta completa y actualmente sólo se encuentran en vigilancia. En el resto de los pacientes no se pudieron retirar los tratamientos concomitantes.

Noveno. En el momento actual de la pandemia por COVID-19, no podemos hacer a un lado esta realidad, por lo tanto, comentaremos brevemente que ya se publicó una guía de recomendaciones sobre pacientes con trombocitopenia inmunitaria y que potencialmente puedan requerir algún tratamiento. Tomando en cuenta que el rituximab causa un efecto inmunosupresor potente, la guía recomienda que es prudente evitar su uso en pacientes con diagnóstico de novo o en recaída de la trombocitopenia durante la pandemia de COVID-19 si esto es posible, pues en teoría, esta infección concomitante durante el tratamiento con rituximab, aumentaría el riesgo.⁴⁰

Con base en los resultados de este trabajo, se pueden mencionar las siguientes:

11. CONCLUSIONES.

El rituximab en pacientes con trombocitopenia inmune primaria:

- A) Como segunda línea de tratamiento en la trombocitopenia inmune primaria, demostró su eficacia al producir respuesta completa (plaquetas $> 100 \times 10^9$ /L) en 7 pacientes (43%); estos resultados son similares a los reportados en la literatura.
- B) No se observaron cambios de importancia en las cifras de linfocitos de los pacientes estudiados con TIP, pero no sabemos si la subpoblación de linfocitos B haya mostrado algún cambio, porque no tuvimos disponible el conteo de esta subpoblación de células.
- C) Es un medicamento seguro, pues sólo 18% de los pacientes tuvieron efectos secundarios leves y sólo una paciente presentó una infección grave pos tratamiento (neumonía), pero en todos los pacientes hubo un control exitoso.
- D) El rituximab mostró su eficacia como re-tratamiento y esto se puede aprovechar para volverse a administrar, pero sólo en aquellos pacientes con antecedente de respuesta completa con dicho medicamento.
- E) Es efectivo para evitar en algunos pacientes, ofrecer otro tratamiento invasivo como la esplenectomía, por los riesgos de este tratamiento y sus posibles complicaciones.
- F) El tratamiento con este anticuerpo monoclonal ayudó a reducir y suspender otros tratamientos inmunosupresores concomitantes en estos pacientes, posterior al aumento de las plaquetas.

12. PERSPECTIVAS.

Se requieren más estudios y con mayor número de pacientes, por ejemplo, para investigar si es posible reducir las dosis del medicamento, cuantificar a los

linfocitos B antes y después del tratamiento y hacer un seguimiento por más tiempo.

13. REFERENCIAS.

- 1) Gutiérrez Espíndola GR. Trombocitopenias. Fundamentos de Hematología. Editores: Ruiz Argüelles GJ y Ruiz Delgado GJ, 5ª edición. Capítulo 19, Páginas 277-301. Editorial Médica Panamericana. México 2014.
- 2) Martínez-Murillo C, Quintana González S, García Lee. Púrpura Trombocitopénica Autoinmune. Actualización en Diagnóstico y Tratamiento. Revista de Hemostasia y Trombosis. 2007; 1(1):6-15.
- 3) Reyhan Diz-Küçükkaya and José A. López. Thrombocytopenia. Williams Hematology 9ª edición. Editado por: Kaushansky K, Lichtman M, Prchal J et al. Capítulo 117. Págs. 1993-2024. Editorial McGraw Hill, 2016.
- 4) Haley KM. Background of Immune Thrombocytopenia. Immune Hematology: Diagnosis and Management of Autoimmune Cytopenias. Editor: Despotovic JM. Capítulo 1, páginas 3-15. Springer. Houston, TX 2018.
- 5) Lemieux R; et al. Therapeutic intravenous immunoglobulins. Molecular Immunology, 2004; 42:839-848.
- 6) Lambert M.P and Gernsheimer T.B. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017;129(21):2829-2835.
- 7) Cines DB, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med, 2002; Vol. 346 (13): 995-1008.
- 8) Kashiwagi H., Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. Int J Hematol (2013) 98:24–33.

- 9) Taboada-Meza C. Púrpura trombocitopénica inmunológica aguda. Revista de Hematología. Instituto Nacional de Pediatría; México: 2008; 9(2):47-53.
- 10) Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. Hematology. 2017; 130:144-151.
- 11) Rodeghiero F; et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood, 2009; 113: 2386-2393.
- 12) George JN, Rizvi MA. Trombocitopenia. Williams Hematología. 6ª ed. Beutler E, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, Lichtman MA. Capítulo 117, páginas. 1514-1522. Marbán; España: 2005.
- 13) Neunert C., et al., The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011;117(16): 4190-4207.
- 14) Gutiérrez G., Gallardo I, Morán S., et al. *Helicobacter pylori* en pacientes esplenectomizados con trombocitopenia inmune primaria. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017;55 (Supl 4): S408-13.
- 15) Bussel J, Cines D. Hematology Basic Principles and Practice. 4th ed. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ. Capítulo 131, páginas 2269-2273. Elsevier; United States of America: 2005.
- 16) Cuker A and Neunert C. How I treat refractory immune thrombocytopenia Blood. 2016;128(12):1547-1554.
- 17) Gutiérrez G., Morales M., Guerrero S., et al. High doses of dexamethasone in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Med Res 2003, 34(1):31-34.

- 18) Zaja F, Bacarani M, Mazza P, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(14):2755-2762.
- 19) Meillón-García L, García-Chávez J, et al. Trombocitopenia inmune primaria (TIP) del adulto en México: características nacionales y su relación con la literatura internacional. *Gaceta Médica de México* 2014; 150:279-88.
- 20) Lucchini E, Zaja F, Bussel J., Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: What is the role of this agent in 2019? *Haematologica*. 2019 junio; 104 (6): 1124-1135.
- 21) 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(4):952-957.
- 22) Stasi, R., Evangelista, M.L., Stipa, E., Buccisano, F., Venditti, A. & Amadori, S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost*, 2008; 99 (1): 4–13.
- 23) Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2): 168-186.
- 24) Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2010;85(4):329-334.
- 25) Gómez-Almaguer D, Colugna-Pedraza PR, Gómez-De León A, et al. Eltrombopag, low-dose rituximab, and dexamethasone combination as

- frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2019;184(2):288-290.
- 26) Arnold D.M, Vrbensky J.R., Karim N., et al. The effect of rituximab on anti-platelet autoantibody levels in patients with immune thrombocytopenia. *Br Journal Haematol.* 2017; 178(2)302-307.
- 27) Patel VL; et. al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood;* 2012;119(25):5989-5995.
- 28) Ghanima W, et al., Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385 (9978): 1653-1661.
- 29) Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 25-33.
- 30) Cooper, N., Stasi, R., et al. Platelet-associated antibodies, cellular immunity and FCGR3a genotype influence the response to rituximab in immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*, 2012; 158, 539–547.
- 31) Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J. Clin. Med.* 2017; 6,16:2-21.
- 32) Newland A. Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. *Immunotherapy* 2018;10(1);9-25.
- 33) Roche. MabThera: Perfil del Producto y Guía para su Uso Clínico. Biotecnología. Reg. No. 248M98 SSA.

- 34) Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood*. 2014;124(22):3228-3236.
- 35) Wellstein A, Giaccone G, Atkins MB, Sausville EA. Terapias dirigidas: anticuerpos monoclonales, inhibidores de la proteína cinasa y varias moléculas pequeñas. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. 13ª edición. McGraw Hill Education; México: 2018.
- 36) Garcia-Chavez J, Majluf-Cruz A, et al. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol* (2007) 86:871–877.
- 37) Provan D, Arnold D.M, Bussel J.B, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; 3(22): 3780-3817.
- 38) Neunert C, Terrell D.R, Arnold D.M, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; 3(23): 3829-3866.
- 39) Hasan A, Michel M, Patel V, et al. Repeated courses of rituximab in chronic ITP: three different regimens. *Am J Hematol*. 2009;84 (10):661-665.
- 40) Pavord S, Thachil J, Hunt B.J., et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol. Guideline*. 2020:1-6.

