



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES " DR. BERNARDO
SEPÚLVEDA " CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**EMPLEO DE RITUXIMAB EN PACIENTES CON
TROMBOCITOPENIA INMUNE EN LA UMAE
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO
SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ" CENTRO MEDICO
NACIONAL SIGLO XXI**

T E S I S

QUE PRESENTA:

DRA. OLGA VERÓNICA RODRÍGUEZ GONZÁLEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

HEMATOLOGÍA

**ASESOR: DR. GUILLERMO RODOLFO GUTIERREZ
ESPÍNDOLA**



México, D. F. Febrero de 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA
GUTIERREZ “CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DOCTORA
DIANA G. MÉNEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION
EN HEMATOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
GUILLERMO RODOLFO GUTIÉRREZ ESPÍNDOLA
ASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

1. DATOS DEL ALUMNO	• DATOS DEL ALUMNO
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera Número de cuenta	Rodríguez González Olga Verónica 55 34 20 65 98 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina (CU) Médico especialista en Hematología 5102218751
• DATOS DEL ASESOR	2. DATOS DEL ASESOR
Apellido paterno Apellido materno Nombre	Gutiérrez Espíndola Guillermo Rodolfo
3. DATOS DE LA TESIS	• DATOS DE LA TESIS
Título Número de páginas Año	Empleo de Rituximab en pacientes con Trombocitopenia Inmune en la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI 49 2013



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 01/06/2012

DR. GUILLERMO RODOLFO GUTIÉRREZ ESPÍNDOLA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

EMPLEO DE RITUXIMAB EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ" CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3601-57

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Antes que nada agradezco a Dios por permitirme completar un ciclo más en mi vida lo cual lo he logrado con la ayuda de todos los seres que me quieren y me han acompañado a lo largo de este tiempo.

Agradezco a mis padres por su apoyo incondicional y por haber creído en mí así como a mis hermanos por ayudarme siempre que lo he necesitado. Es maravilloso tener una familia que siempre estará a mi lado para apoyarme.

Agradezco a mi esposo por todo el esfuerzo y sacrificio que ha hecho para permitir que yo continuara con mi preparación y que finalmente se ve reflejado con la culminación de mi tesis.

Agradezco a mi hermosa princesita que ha sabido esperar pacientemente el momento en que yo regrese a su lado y que con su sonrisa me hace recordar día a día que ella es el motivo por el cual he dedicado todo este tiempo a prepararme.

Agradezco a mis profesores que a lo largo de estos 5 años de residencia han logrado sembrar en mí la inquietud y el interés por seguir aprendiendo. A mi asesor de tesis el Dr. Gutiérrez Espíndola por sus enseñanzas y a mis compañeros de viaje Jorge, Sergio y Armando que han hecho de esta experiencia algo divertido.

DEDICATORIA

Para el amor de mí vida, quien es una parte fundamental de este logro

y se ha sacrificado para que yo pueda ser una excelente hematóloga

ÍNDICE

Resumen	8
Introducción	9
Planteamiento del problema	14
Justificación	15
Objetivos	16
Metodología	17
Aspectos éticos	25
Resultados	27
Discusión	37
Conclusiones	40
Bibliografía	41
Anexos	44

**EMPLEO DE RITUXIMAB EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE EN LA UMAE
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ” CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI**

RESUMEN

Antecedentes: La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es una enfermedad inmunológica ocasionada por la presencia de autoanticuerpos antiplaquetarios que ocasionan la opsonización de las plaquetas y su posterior destrucción por el sistema reticuloendotelial. En años recientes se ha descrito el papel de dichos anticuerpos sobre la producción plaquetaria a nivel de la médula ósea encontrándose disminución de la trombopoyesis aunada a la destrucción periférica de plaquetas.

El papel del Rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20, en el tratamiento de la TIP ha sido determinado en los últimos años, sin embargo no existen datos a nivel nacional sobre esta práctica.

Metodología: Se realizó un estudio observacional en el que se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria o Secundaria atendidos en el servicio de Hematología de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI que fueron tratados con Rituximab en el periodo comprendido entre enero 2008 y julio 2011. Se seleccionaron los expedientes de pacientes en los que se confirmó el diagnóstico en la unidad, que se encontraban en seguimiento por el servicio, quienes recibieron 4 dosis de Rituximab semanal o quincenalmente a una dosis calculada de 375mg/m² de Superficie Corporal (SC) por dosis. Se dio un seguimiento a 12 meses para evaluar la respuesta y la duración de la misma en este tiempo. Se recolectaron datos epidemiológicos así como cifra de plaquetas al inicio y cada mes durante el seguimiento.

Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS 19.0 empleando estadística descriptiva así como la prueba de X_2 y curvas de Kaplan-Meyer.

Resultados: Se incluyeron un total de 22 pacientes, 4 de ellos recibieron 2 ciclos de tratamiento una vez que perdieron la respuesta, por lo tanto se analizaron 26 ciclos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 48.5 años con un rango de 29 a 70 años. 21 pacientes (80.8%) correspondieron al género femenino y 5 (19.2%) al género masculino. La mediana del tiempo de duración de la TIP previo al empleo de Rituximab fue de 71.4 meses. La mediana de la cuenta plaquetaria previo al tratamiento fue de 29×10^9 . Se observó una respuesta global en 17 pacientes (65.4%), 14 (53.8%) obtuvieron respuesta completa y 3 (11.5%) respuesta parcial. Se encontró que el menor tiempo de evolución se relacionó con obtención de respuesta global (p 0.03) así como el género, encontrándose mayor respuesta en los hombres (p 0.02). El resto de los parámetros analizados (edad, cifra de plaquetas al inicio, esplenectomía y etiología) no se relacionaron con el objetivo. En el seguimiento a 12 meses posterior a completar el tratamiento con Rituximab 12 pacientes (70.6%) continuaron con algún tipo de respuesta, 10 de ellos (71.4%) con respuesta completa y 2 (66.7%) con respuesta parcial. No se encontró relación entre las diferentes variables y la duración de la respuesta. Se presentaron 4 eventos adversos de intensidad leve, todos ellos durante la primera infusión. Ocurrieron 4 procesos infecciosos en los siguientes meses del tratamiento. 1 reactivación por herpes zoster y 4 infecciones de vías aéreas superiores. Todos ellos se resolvieron favorablemente.

Conclusiones: El tratamiento con Rituximab a dosis convencional en nuestra población es una buena opción como terapia de segunda línea en pacientes refractarios o resistentes a otros tratamientos. La respuesta observada es similar a la reportada internacionalmente. La duración de la respuesta en un seguimiento a 12 meses fue de 70.4% permitiendo a los pacientes permanecer libres de síntomas y de efectos secundarios deletéreos de fármacos como los esteroides. La seguridad del medicamento en pacientes con TIP se ha probado y no encontramos eventos adversos graves ni la presencia de infecciones que comprometieran la función ni vida del paciente.

Palabras clave: Trombocitopenia Inmune Primaria, PTI, TIP, Rituximab

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es una enfermedad plaquetaria adquirida mediada por procesos autoinmunes que se caracteriza por la presencia de trombocitopenia aislada, definida por una cifra plaquetaria menor a 100 000/dL en ausencia de alguna causa desencadenante (1-3, 28).

Es una enfermedad que puede ocurrir de forma aislada (primaria) o asociada a otros trastornos (secundaria). Las causas de trombocitopenia inmune secundaria incluyen enfermedades autoinmunes (particularmente Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico), infecciones virales (Virus de Hepatitis C y Virus de Inmunodeficiencia Humana), neoplasias (Leucemia Linfocítica Crónica) infecciones bacterianas (*Helicobacter pylori*) y ciertos fármacos (2).

Se presenta tanto en niños como en adultos. En los niños suele tener un curso agudo y ocurrir 2 a 3 semanas después de un proceso infeccioso viral o aplicación de inmunizaciones, hasta un 60% suelen tener remisión espontánea dentro de los primeros meses (10). En contraste en los adultos, la enfermedad tiene un inicio insidioso sin ser precedido de infecciones virales o alguna otra causa y su curso suele ser crónico, lográndose remisiones espontáneas en menos del 10% de los pacientes (4).

No existen registros de incidencia de la TIP a nivel mundial, sin embargo se describen incidencias variables en algunos países. Un estudio realizado en población del Reino Unido reporta una incidencia de 1.6 a 3.9 por cada 100 000 personas al año y una prevalencia de 9.5 a 23.6 por cada 100 000 personas (4-6). Otro realizado en Dinamarca estableció una incidencia registrada entre 1973 y 1995 de 4 a 5.3 por 100 000 personas anualmente (11,12). En los niños la prevalencia es la misma entre hombres y mujeres, en cambio, en los adultos la relación mujer : hombre es de 2.6-3: 1 y la edad promedio al diagnóstico es de 56 años (11,12).

Las manifestaciones hemorrágicas se presentan en la mayoría de los pacientes a nivel mucocutáneo, sin embargo algunos pacientes pueden cursar asintomáticos y otros, los

cuales ocupan un porcentaje menor al 1%, pueden cursar con hemorragias graves que comprometen la vida tales como hemorragias gastrointestinales o intracraneales (4).

La vida de las plaquetas en la TIP se encuentra reducida secundario a la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra las glucoproteínas de la superficie plaquetaria que ocasionan la opsonización de éstas y su posterior destrucción por el sistema reticuloendotelial a nivel del bazo (4). En años recientes se ha descrito el papel de dichos anticuerpos sobre la producción plaquetaria a nivel de la médula ósea encontrándose disminución de la trombopoyesis e incluso apoptosis de megacariocitos lo cual establece que no sólo existe una destrucción periférica de plaquetas sino también una producción disminuida de éstas (8,9).

Como se comentó previamente, el diagnóstico de la TIP es un diagnóstico de exclusión, por lo que actualmente se recomienda realizar en todos los pacientes con sospecha de esta enfermedad una serie de estudios que nos permitan establecer el diagnóstico. Los estudios indispensables recomendados en el Consenso Internacional (Anexo 1) publicado en el 2010 incluyen: una historia clínica detallada, exploración física, biometría hemática, cuenta de reticulocitos, frotis de sangre periférica, determinación cuantitativa de inmunoglobulinas, aspirado de médula ósea en pacientes seleccionados, grupo sanguíneo, prueba de anticoagulante lúpico, VHC y VIH (1,28).

Otros estudios sugeridos por el International Working Group (IWG) pero que no son indispensables son: determinación de anticuerpos específicos contra las glicoproteínas, anticuerpos antifosfolípidos, función tiroidea, anticuerpos antitiroideos, anticuerpos antinucleares y PCR para parvovirus y citomegalovirus (1,2).

La TIP se clasifica según su duración, de acuerdo a la clasificación propuesta por el IWG en el consenso publicado en 2009 en: De reciente diagnóstico (desde el diagnóstico hasta antes de 3 meses), Persistente (3 a 12 meses) y Crónica (mayor de 12 meses) (3,7).

Dentro de los factores que deben ser considerados para iniciar tratamiento en los pacientes con TIP se encuentra la extensión de la hemorragia, comorbilidades

preexistentes sobre todo aquellas que predispongan a hemorragia, actividad y estilo de vida, tolerancia a los efectos secundarios, necesidad de intervenciones que tengan riesgo potencial de hemorragia, accesibilidad a los servicios de salud, expectativas del paciente así como preocupación o ansiedad acerca de la enfermedad (1, 2, 10,12).

El tratamiento inicial (Anexo 2) consiste en la administración de corticoesteroides ya sea vía oral o parenteral, con lo cual un 70 al 90% de los pacientes presenta una respuesta inicial (1, 2, 10,12). Sin embargo esta respuesta sólo se mantiene a largo plazo entre un 20 a 50% de los casos (1). En situaciones de urgencia, donde las manifestaciones son graves y se encuentra en riesgo la función orgánica e incluso la vida del paciente se pueden utilizar otros medicamentos de primera línea como la Inmunoglobulina G intravenosa humana la cual tiene un porcentaje de respuesta similar a los esteroides de hasta un 80%, con la ventaja de un inicio de acción más temprano (1).

En los adultos del 25 al 30% desarrollan un curso crónico con enfermedad refractaria y la mortalidad de este grupo de pacientes refractarios a 10 años oscila entre un 10 y 20% motivo por el cual es necesario el empleo de terapias más efectivas (12).

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano anti CD20 el cual es una inmunoglobulina IgG kappa que contiene una cadena ligera y la región variable de la cadena pesada de tipo murino y una región constante de la cadena pesada de tipo humano. El dominio Fab del Rituximab se une al antígeno CD20 presente en los linfocitos B y el dominio Fc recluta efectores inmunológicos para mediar la lisis de la célula B (16-18).

Inicialmente su uso fue para el tratamiento de linfomas no Hodgkin y otros trastornos linfoproliferativos como la Leucemia Linfocítica Crónica, donde los pacientes pueden cursar con citopenias de carácter autoinmune, fue ahí donde se observó respuesta de estas alteraciones y se inició su utilización en el tratamiento de anemia hemolítica y trombocitopenia inmunológicas refractarias (13-15).

Actualmente se encuentra aprobado como tratamiento de segunda línea (Anexo 3) para pacientes con trombocitopenia inmune primaria refractaria, con tasas de respuesta global reportadas en la literatura que oscilan entre 20 al 60% con una respuesta

completa en el 40% de los pacientes manteniéndose esta respuesta en un 15-20% de los pacientes a 3 a 5 años (1, 16, 17, 18, 20).

Hasta el momento no se encuentra establecida una dosis estándar, por lo que en los diversos estudios realizados las dosis han sido variables, la mayoría de ellos utiliza la dosis convencional empleada para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin que es de 375 mg/m² de SC administrada semanalmente durante un periodo de 4 semanas (13-20). Se han utilizado dosis menores, incluso de hasta 100 mg por semana durante 4 semanas con reporte de respuesta global de 75% y respuestas completas de 43% (21).

En algunos otros estudios se ha empleado Rituximab asociado a dexametasona lo cual ha demostrado que la respuesta se mantiene por mayor tiempo que con el esteroide en monoterapia (22). Existe además un estudio en pacientes mexicanos del tratamiento de la anemia hemolítica y trombocitopenia inmunológicas con Rituximab más Alemtuzumab (30).

La seguridad del medicamento en el tratamiento de pacientes con TIP ha sido probada, encontrándose efectos adversos leves tales como urticaria, fiebre, mialgias, dolor abdominal cefalea e hipertensión arterial transitoria entre otros en un 25% de los pacientes (23, 28). Estos efectos adversos son transitorios y no requieren de suspender el medicamento (24).

Sin embargo se han descrito efectos adversos graves los cuales si requieren la suspensión del tratamiento tales como enfermedad del suero, broncoespasmo y reacciones anafilácticas en cerca de 2 a 4% de los pacientes (20,24).

Incluso se han descrito otros eventos adversos raros en pacientes tratados con Rituximab tales como trombocitopenia o leucoencefalopatía multifocal progresiva (25,26), sin embargo ninguno de estos reportes incluyen pacientes con diagnóstico de TIP.

Con los resultados anteriores se ha probado que en la actualidad el Rituximab es un medicamento efectivo y seguro para el tratamiento de pacientes con TIP, sin embargo aún no existe consenso sobre la dosis estándar que debe ser empleada.

En el Servicio de Hematología de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI, el cual es un centro de referencia de pacientes con TIP contamos con una base de datos de alrededor de 30 pacientes tratados con Rituximab en el periodo comprendido entre enero 2008 y julio 2011, siendo tratados desde entonces 2 a 3 pacientes por mes con Rituximab como fármaco de segunda línea para la TIP.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es una enfermedad caracterizada por trombocitopenia secundaria a la opsonización de plaquetas y posterior destrucción por el sistema reticuloendotelial así como trombopoyesis ineficaz.

Las manifestaciones clínicas habitualmente son leves pero en algunos pacientes se presentan hemorragias que pueden llegar a comprometer la función orgánica o vida del paciente.

En los adultos el curso de la enfermedad suele ser crónico y en una tercera parte de los casos desarrollaran una enfermedad que será refractaria al uso de corticoesteroides, esplenectomía y otros fármacos.

El Rituximab se ha utilizado en la última década para el tratamiento de TIP refractaria con una respuesta variable que oscila entre el 25 y 60%, existe 1 estudio en pacientes mexicanos del empleo de Rituximab en TIP, sin embargo deseamos ampliar la experiencia previamente descrita motivo por el cual consideramos necesario la realización del presente estudio para determinar la respuesta al tratamiento y duración de la misma en un seguimiento a 12 meses.

JUSTIFICACIÓN

La TIP es uno de los principales padecimientos vistos por el hematólogo, en la práctica de nuestra Institución el Servicio de Hematología cuenta con una gran cantidad de pacientes en la clínica de TIP los cuales representan entre 10 al 15% de la consulta. Según los registros que se tienen en el servicio, aproximadamente un 30% de estos pacientes tienen mala respuesta al tratamiento de primera línea motivo por el cual es necesario determinar la efectividad en nuestra población de las opciones de tratamiento para estos casos.

Con el presente estudio deseamos determinar el porcentaje de respuesta con el empleo de Rituximab en pacientes con TIP atendidos en nuestra Institución así como conocer la duración de dicha respuesta para poder comparar los resultados con lo descrito en la literatura y establecer si este tratamiento es útil en nuestros pacientes.

De igual forma es necesario conocer los potenciales efectos adversos que se presentan con el uso de Rituximab en la población mexicana ya que hasta el momento la información existente es limitada a nivel nacional.

Los resultados obtenidos pretenden ser publicados para difusión de la información y que ésta puede ser de utilidad para otras instituciones en nuestro país.

OBJETIVOS

Primario

- Determinar el porcentaje de respuesta con el uso de Rituximab en pacientes con Trombocitopenia Inmune primaria y secundaria tratados en el Servicio de Hematología de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido entre enero 2008 y julio 2011.

Específicos

- Determinar la seguridad y eficacia del empleo de Rituximab en pacientes con Trombocitopenia Inmune.
- Evaluar la duración de la respuesta en un seguimiento a un año, en pacientes con Trombocitopenia Inmune primaria y secundaria tratados en el Servicio de Hematología de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI que respondan al empleo de Rituximab atendidos en el periodo comprendido entre enero 2008 y julio 2011
- Establecer los efectos adversos asociados al empleo de Rituximab en pacientes con TIP en la población de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI

METODOLOGÍA

I. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

- **TIPO DE ESTUDIO**

Estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional.

- **UNIVERSO**

Expedientes de pacientes con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria o Secundaria que fueron sometidos a tratamiento con Rituximab (Mabthera) en el Servicio de Hematología de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido entre enero 2008 y julio 2011.

- **DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES**

VARIABLE PRINCIPAL

- **Respuesta al tratamiento**

Tipo de variable: Dependiente, cualitativa, ordinal

Definición conceptual: Pacientes que posterior al tratamiento obtuvieron una cifra plaquetaria mayor a $30 \times 10^9/L$ o una elevación de $30 \times 10^9/L$ sobre la cifra previa al tratamiento.

Definición operacional:

1. Respuesta global: Pacientes que posterior al tratamiento con Rituximab obtuvieron una cifra plaquetaria mayor a $30 \times 10^9/L$ o un incremento de $30 \times 10^9/L$ sobre la cifra inicial y que se mantuvo en 2 determinaciones consecutivas con un lapso de tiempo de al menos 1 mes entre éstas.

2. Respuesta completa: Pacientes que posterior al tratamiento con Rituximab obtuvieron una cifra plaquetaria mayor o igual a $100 \times 10^9/L$ y que se mantuvo en 2 determinaciones consecutivas con un lapso de tiempo de al menos 1 mes entre éstas.
3. Respuesta parcial: pacientes que posterior al tratamiento con Rituximab obtengan una cifra plaquetaria mayor a $30 \times 10^9/L$ pero menor a $100 \times 10^9/L$ y que se mantenga en 2 determinaciones consecutivas con un lapso de tiempo de al menos 1 mes entre éstas.
4. Falta de respuesta: Pacientes que posterior al tratamiento con Rituximab no obtuvieron una cifra plaquetaria mayor a $30 \times 10^9/L$ o un incremento de $30 \times 10^9/L$ sobre la cifra inicial al menos en 2 determinaciones consecutivas con un lapso de tiempo de al menos 1 mes entre éstas.

- **OTRAS VARIABLES**

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente de información
Edad	Continua Categorica Independiente Cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona	Edad consignada en el expediente u hoja de datos al momento del diagnóstico	Años	Expediente u hoja de datos
Género	Categorica Independiente Cualitativa Dicotómica	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Género consignado en el expediente	No aplica	Expediente u hoja de datos
Duración de la enfermedad	Continua Categorica Independiente Cuantitativa	Tiempo que transcurre desde el comienzo de la alteración de la salud	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la PTI hasta el inicio del tratamiento con rituximab	Semanas	Expediente u hoja de datos
Comorbiliades	Categorica Cualitativa Independiente	Enfermedades acompañantes o asociadas	Diversas	No aplica	Expediente u hoja de datos
Tratamientos previos	Categorica Cualitativa Independiente	Medicamentos utilizados para la PTI antes de inicio de Rituximab	Danazol Prednisona Azatioprina Dexametasona Inmunoglobulina	No aplica	Expediente u hoja de datos
Esplenectomía	Categorica Cualitativa Independiente Dicotómica	Extirpación quirúrgica del bazo	Sí No	No aplica	Expediente u hoja de datos
Ciclos de Rituximab	Categorica Cuantitativa Dependiente	Número de veces que se aplicó el Rituximab	1 2 3 4	No aplica	Expediente u hoja de datos

Plaquetas	Continua Cuantitativa Dependiente	Número de plaquetas determinado en diferentes momentos	1 – 450 *Previo a inicio de tx, al mes y cada mes hasta los 12 meses	unidades/ x 10 ⁹ /L	Expedientes u hoja de datos
Hemoglobina	Continua Cuantitativa Dependiente	Número de Hemoglobina determinado en diferentes momentos	1 - 17 *Previo a inicio de tx, al mes y cada mes hasta los 12 meses	g/dL	Expedientes u hoja de datos
Leucocitos	Continua Cuantitativa Dependiente	Número de Leucocitos determinado en diferentes momentos	1 000 – 15 000 *Previo a inicio de tx, al mes y cada mes hasta los 12 meses	unidades/ µL	Expedientes u hoja de datos
Duración de la respuesta	Categórica Cuantitativa Dependiente	Tiempo que transcurre entre la respuesta y la pérdida de esta	1 – 12	meses	Expedientes u hoja de datos
Efectos Adversos	Categórica Cualitativa Dependiente	Presencia de reacciones indeaseables atribuida al uso de Rituximab	Fiebre Escalofríos Rash Cefalea Dolor abdominal IVRA IVRB IVU Otros	No aplica	Expediente u hoja de datos

- **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

- **INCLUSIÓN**

Pacientes diagnosticados con TIP primaria o secundaria quienes recibieron tratamiento de primera línea durante al menos 2 meses sin obtener respuesta o quienes a pesar de tener cifra plaquetaria $>30 \times 10^9/L$ eran dependientes de tratamiento farmacológico y fueron tratados con Rituximab en el periodo comprendido entre enero 2008 y julio 2011 con las siguientes características:

1. Pacientes del género femenino o masculino con TIP y expediente clínico en nuestro hospital
2. Pacientes que completaron 4 dosis de Rituximab quincenal o semanalmente
3. Pacientes que cuenten con biometría hemática durante su seguimiento lo cual permita evaluar la respuesta
4. Pacientes que tuvieron mínimo 3 mediciones de biometría hemática durante su seguimiento, la última de estas a los 12 meses

- **EXCLUSIÓN**

1. Pacientes menores de 18 años
2. Pacientes que no hayan completado 4 ciclos de Rituximab
3. Pacientes con diagnóstico de TIP secundaria a infección por VHC, Helicobacter pylori o VIH

- **ELIMINACIÓN**

1. Pacientes que fallecieron antes de cumplir 12 meses posterior a completar tratamiento con Rituximab
2. Pacientes en los cuales no se contó con datos completos en expedientes u hoja de recolección de datos
3. Pacientes que dejaron de asistir más de 6 meses consecutivos posterior a completar tratamiento con Rituximab

- **OTRAS DEFINICIONES EMPLEADAS:**

Trombocitopenia Inmune Primaria: Paciente con cifra plaquetaria menor a $100 \times 10^9/L$ en al menos 2 determinaciones en quien se hayan descartado causas secundarias de la misma, con presencia o no de manifestaciones hemorrágicas

Trombocitopenia Inmune Secundaria: Paciente con cifra plaquetaria menor a $100 \times 10^9/L$ en al menos 2 determinaciones en quien se hayan descartado causas no inmunológicas de trombocitopenia y se identifique asociación con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos

Trombocitopenia Inmune Refractaria: Paciente con TIP que mantenga cifra menor a 30 000 plaquetas posterior a esplenectomía

Trombocitopenia Inmune Resistente: Paciente con TIP que mantenga cifra plaquetaria menor a 30 000 con el empleo de medicamentos de primera o segunda línea con o sin manifestaciones hemorrágicas.

Tratamiento de primera línea: Empleo de prednisona a dosis de 1 a 2 mg/kg/día o dexametasona a dosis de 40 mg diarios por 4 días o metilprednisolona 30 mg/kg/día por 7 días o Anti-D IV 50 – 75 $\mu g/kg$ o Inmunoglobulina IV 0.4 g/kg/día por 5 días o 1g/kg/día por 1 a 2 días durante al menos 1 mes. (Anexo 2)

Tratamiento de segunda línea: Cualquier otro medicamento empleado para tratamiento de la PTI diferente a los de primera línea. (Anexo 3)

- **PROCEDIMIENTOS**

Se realizó un estudio observacional en el que se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria o Secundaria atendidos en el servicio de Hematología de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI que fueron tratados con Rituximab en el periodo comprendido entre enero 2008 y julio 2011. Se seleccionaron los expedientes de pacientes en los que se confirmó el diagnóstico en la unidad, que estuvieron en seguimiento por el servicio, que hayan recibido 4 dosis de Rituximab semanal o quincenalmente, que contaban mínimo con 3 consultas de seguimiento en los 12 meses posteriores al término del tratamiento, la última de éstas a los 12 meses y tenían una determinación de biometría hemática completa en cada una de estas visitas. Se realizaron los registros en la hoja de recolección de datos (Anexo 4).

Los pacientes fueron previamente diagnosticados con TIP primaria o secundaria por exclusión mediante la determinación de serología viral contra VIH, VHB, VHC, anticardiolipinas, anticoagulante lúpico, anticuerpos antinucleares, USG abdominal y en casos específicos realización de aspirado de médula ósea para descartar otras patologías hematológicas.

Los expedientes clínicos debían contar con determinación de biometría hemática previo al inicio del Rituximab y al final del tratamiento así como cada 1 a 2 meses durante estas fechas hasta completar un seguimiento de 12 meses para determinar la respuesta al tratamiento y la duración de la misma.

Para la determinación de la biometría hemática se utilizó un sistema automatizado XT 2100 de SYSMEX para biometrías hemáticas.

Se analizaron los expedientes de pacientes que hayan recibido Rituximab a una dosis entre 500 y 700 mg la cual se calculó a la dosis estándar utilizada para el tratamiento de linfomas (375 mg/m² de superficie corporal) y que previo a la infusión hayan recibido premedicación con metilprednisolona 30 mg vía intravenosa, difenhidramina 30 mg vía intravenosa y paracetamol 1 g vía oral, la cual se realizó inicialmente a una velocidad de 20 ml/hr y se incrementó gradualmente hasta una máximo de 100 ml/hr.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS 19.0. Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión acordes a la distribución de cada una de las variables. Así como la prueba de X_2 para evaluar la correlación entre las variables y curvas de Kaplan-Meyer para evaluar la duración de la respuesta.

ASPECTOS ÉTICOS

Por ser un estudio retrospectivo en donde no se aplicó ninguna maniobra de intervención, no requirió carta de consentimiento informado. El protocolo fue presentado para su validación al comité de Investigación correspondiente. Todo el proyecto siguió las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

En la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI contamos con los recursos suficientes para realizar este proyecto.

1. Humanos:

- Residente del tercer año de Hematología
- Médicos Adscritos al Servicio de Hematología encargados de la clínica de TIP
- Personal de enfermería, laboratorio y archivo clínico

2. Materiales

- Expedientes clínicos
- Sistema automatizado XT 2100 de SYSMEX para biometrías hemáticas.
- Computadora con paquetería Office y base de datos SPSS 18
- Hojas blancas
- Fotocopias
- Impresora
- Lápices, plumas

3. Económicos

- No se solicitó apoyo económico para realizar este proyecto.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 22 pacientes, 4 de ellos recibieron 2 ciclos de tratamiento una vez que perdieron la respuesta, por lo tanto se analizaron 26 ciclos de tratamiento. Las características demográficas se enlistan en la Tabla 1. La mediana de la edad fue de 48.5 años con un rango de 29 a 70 años. 21 pacientes (80.8%) correspondieron al género femenino y 5 (19.2%) al género masculino. La mediana del tiempo de duración de la TIP previo al empleo de Rituximab fue de 71.4 meses con un rango de 1 a 229. La mediana de la cuenta plaquetaria previo al tratamiento fue de 29×10^9 con un rango de 1 a 78×10^9 .

Tabla 1. Resumen de las características de los pacientes pretratamiento

No. de pacientes	26
Femenino	21
Masculino	5
Edad	
Mediana	48.5
Rango	29-70
Cifra plaquetaria pretratamiento, $\times 10^9/L$	
Mediana	29
Rango	1-78
Tratamientos previos	
Prednisona	26
Inmunoglobulina intravenosa	14
Altas dosis de dexametasona	18
Esplenectomía	19
Duración de la PTI previo al tratamiento (meses)	
Mediana	71
Rango	1-229
Etiología de la PTI	
Primaria	22
Secundaria	4
Síndrome antifosfolípidos	4

PTI, Trombocitopenia Inmune

Todos los pacientes habían recibido previamente entre 2 y 5 tratamientos para el manejo de la PTI incluyendo prednisona (n = 26), danazol (n = 20), azatioprina (n = 22), altas dosis de dexametasona (n = 18), inmunoglobulina (n = 14), ciclofosfamida (n = 3), ciclosporina (n = 3), vincristina (n = 2) y micofenolato (n = 1).

10 pacientes (38%) iniciaron tratamiento con una cifra $>30 \times 10^9/L \times 10^9/L$, en ellos se evaluó la respuesta con base en un incremento de $30 \times 10^9/L$ plaquetas sobre la cifra basal para respuesta parcial y una cifra $> 100 \times 10^9/L$ como respuesta completa (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas y hematológicas de pacientes con Trombocitopenia Inmune

Caso no.	Edad/género	Tratamiento previo	Duración de la enfermedad meses	Cifra plaquetaria previo al tratamiento, $\times 10^9/L$	Cifra plaquetaria posterior a tratamiento, $\times 10^9/L$						Duración de la respuesta meses
					Mes 1	Mes 3	Mes 5	Mes 7	Mes 9	Mes 12	
1	70/F	P,D,Az,Dx	40	20	19	15	46	48	94	49	-
2	67/F	P,Az,E	99	42	42	118	48	32	25	10	-
3	62/F	P,D,Az,Dx,E,IgG	80	21	135	123	170	183	40	154	8
4	59/M	P,D,Az	24	78	140	227	218	199	166	153	12
5	49/F	P,D	9	29	265	82	47	134	185	265	12
6	51/F	P,Az,E	152	52	130	176	195	204	173	200	12
7	58/F	P	3	61	38	23	63	57	55	131	-
8	53/F	P,D,Az,Dx,E	208	52	37	32	31	68	37	48	-
9	43/F	P,D,Az,Dx,E,IgG	44	4	69	80	120	101	108	52	12
10	35/F	P,Dx,E,IgG	1	3	163	277	259	250	278	278	12
11	41/F	P,D,Az,Dx,E,IgG	21	68	159	179	169	184	180	394	12
12	30/M	P,D,Az,Dx,E,IgG	111	1	349	449	357	324	316	346	12
13	48/M	P,D,Az,Dx,IgG	55	2	125	150	53	161	235	183	12
14	50/M	P,D,Az,Dx,E	1	24	6	6	9	18	15	21	-
15	29/F	P,D,Az,Dx,IgG	205	2	100	114	125	129	181	205	12
16	29/F	P,Az,Dx	22	72	59	76	49	58	56	14	-
17	49/F	P,D,Az,Dx,E,IgG	2	61	565	134	24	3	2	3	5
18	39/F	P,D,Az,Dx,E	113	21	49	134	165	176	134	124	10
19	44/F	P,D,Az,E	189	16	42	11	18	13	10	6	-
20	51/F	P,D,Az,E	59	48	332	426	420	256	236	350	12
21	47/F	P,D,Az,Dx,E,IgG	7	6	168	27	17	59	356	237	2
22	34/F	P,D,Az,Dx,E	21	29	22	28	40	30	41	36	-
23	49/F	P,D,Az,Dx,E,IgG	10	3	56	59	91	15	16	31	6
24	55/F	P,D,Az,Dx,E	229	37	22	58	33	33	21	36	-
25	31/F	P,D,Az,Dx,E,IgG	129	10	505	343	400	346	366	361	12
26	48/F	P,D,Az,Dx,E,IgG	24	1	333	223	111	448	91	25	8

M: Masculino; P: prednisona; IgG: Inmunoglobulina intravenosa; Dx: dosis alta de dexametasona; Az: Azatioprina; F: Femenino; R: Rituximab, E: Esplenectomía

Se aplicaron 4 dosis de Rituximab calculado a 375 mg/m^2 SC semanalmente por 4 semanas consecutivas. Se realizó una infusión progresiva desde 10 ml/h hasta un máximo de 120 ml/h de acuerdo a la tolerancia. En los casos que se presentó alguna reacción se disminuyó la velocidad de infusión. Todos los pacientes completaron el tratamiento.

De los 26 ciclos de tratamiento se observó una respuesta global en 17 pacientes (65.4%), 14 (53.8%) obtuvieron respuesta completa y 3 (11.5%) respuesta parcial.

En la Tabla 3 se enlistan las características y la respuesta obtenida.

Tabla 3. Respuesta al tratamiento de acuerdo características generales			
	Respuesta completa	Respuesta parcial	Sin respuesta
Género (F/M)	10/4	3/0	8/1
Esplenectomía			
Si	10 (38.5%)	3 (11.5%)	6 (23.7%)
No	4 (15.4%)	0 (0%)	3 (26.9%)
Etiología			
Primaria	11 (42.3%)	2 (7.7%)	9 (34.6%)
SAAF	3 (11.5%)	1 (3.8%)	0 (0%)
Plaquetas inicio			
<30 000	9 (34.6%)	3 (11.5%)	4 (15.4%)
>30 000	5 (19.2%)	0 (0%)	5 (19.2%)

En la figura 2 se muestra la media de la cifra plaquetaria de acuerdo a la respuesta obtenida. Cabe destacar que 1 paciente que inicialmente (evaluación a las 4 semanas de concluido el tratamiento) alcanzó respuesta parcial evolucionó con elevación de la cifra plaquetaria logrando una respuesta completa al segundo mes que se mantuvo hasta el final del seguimiento.

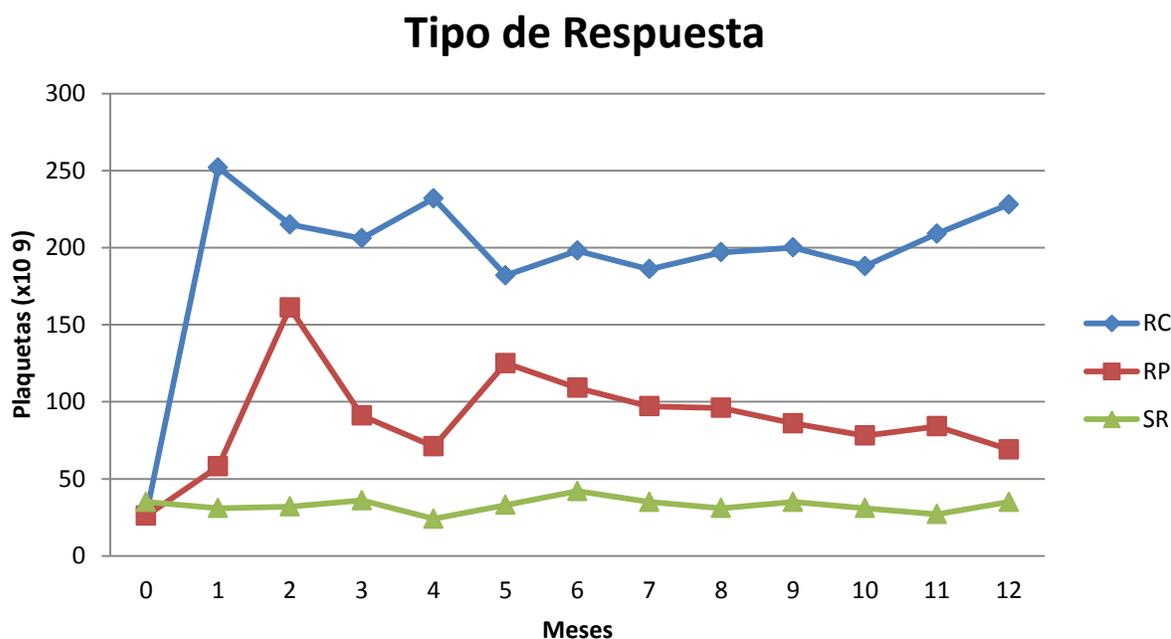


Figura 1. Media de la cifra plaquetaria de acuerdo a la respuesta obtenida.

La relación entre las variables de los pacientes y su respuesta al Rituximab se reporta en las Tablas 4 y 5. Se encontró que el menor tiempo de evolución se relacionó con obtención de respuesta global (p 0.03) así como el género, encontrándose mayor respuesta en los hombres (p 0.02). El resto de los parámetros analizados (edad, cifra de plaquetas al inicio, esplenectomía y etiología) no se relacionaron con el objetivo (valor de p no significativo para todos los parámetros).

Tabla 4. Características de los pacientes con base en la respuesta al tratamiento

	Respuesta global	Sin respuesta	<i>P</i>
Edad (años)	44.7	51.1	0.17
Plaquetas inicio $\times 10^9$	24	39	0.14
Tiempo evolución (meses)	61	90	0.03
Rango	X - XX	X -- XX	

Los valores presentados son la mediana de cada parámetro

Tabla 5. Correlación de características generales con respuesta al tratamiento

Género		
Masculino	4/5	
Femenino	13/21	$p = 0.02$
Etiología		
Primaria	13/22	
SAAF	4/4	$p = 0.26$
Esplenectomía		
Si	13/19	
No	4/7	$p = 0.75$

En la figura 2 se muestra el comportamiento de los pacientes esplenectomizados contra los no esplenectomizados. Inicialmente se observa una diferencia entre la cifra plaquetaria alcanzada en cada grupo, sin embargo el valor de p no es estadísticamente significativo como predictor de respuesta.

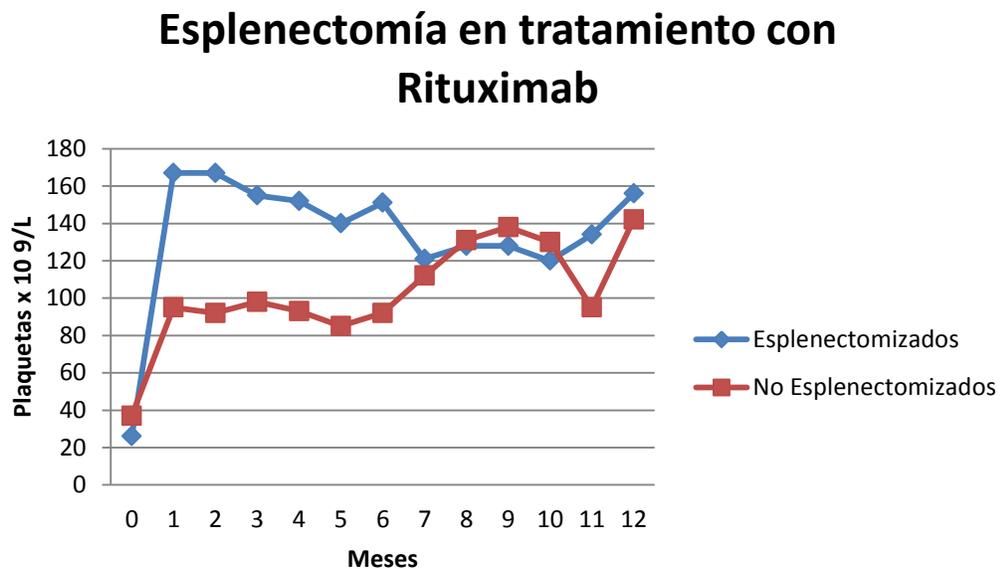
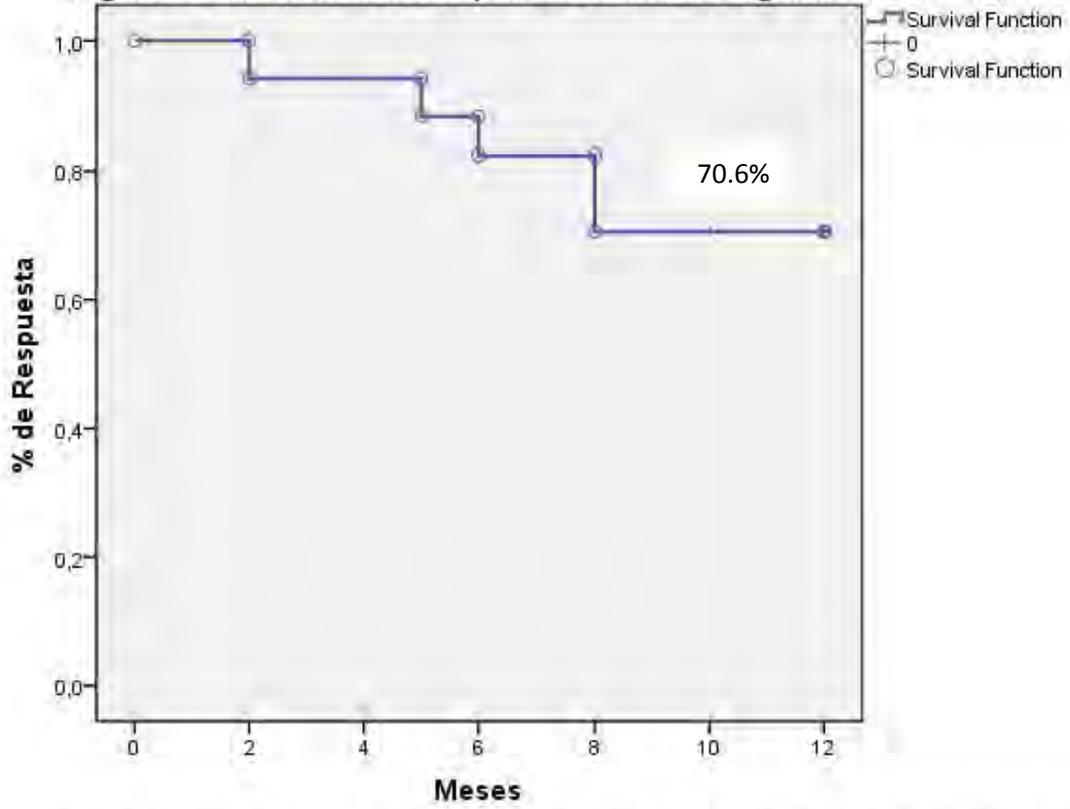


Figura 2. Comportamiento de pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados durante el tratamiento con Rituximab.

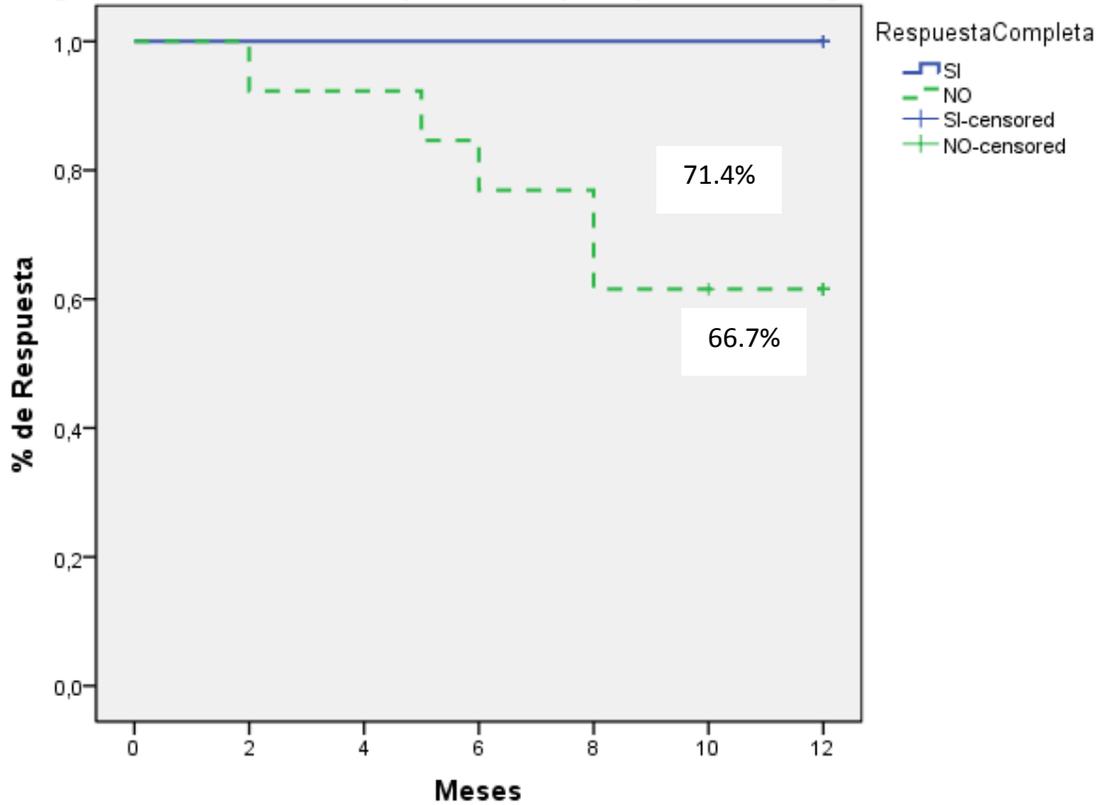
Se realizó un seguimiento de todos los pacientes a 12 meses posterior a completar el tratamiento con Rituximab. 12 pacientes (70.6%) continuaron con algún tipo de respuesta, 10 de ellos (71.4%) con respuesta completa y 2 (66.7%) con respuesta parcial (Figura 3 y 4).

Figura 3. Duración de la Respuesta Global en seguimiento a 12 meses



Curvas de Kaplan-Meier con duración de la respuesta global después de 12 meses de tratamiento con Rituximab

Figura 4. Duración de la Respuesta Completa y Parcial en seguimiento a 12 meses



Curvas de Kaplan-Meier con duración de la respuesta 12 meses posterior a tratamiento con Rituximab en paciente que alcanzaron respuesta completa y respuesta parcial.

No se encontró relación entre las diferentes variables (esplenectomía, tiempo de evolución, etiología, edad) y la duración de la respuesta (Figura 5, 6 y 7).

Figura 5. Duración de la Respuesta Global con base en género

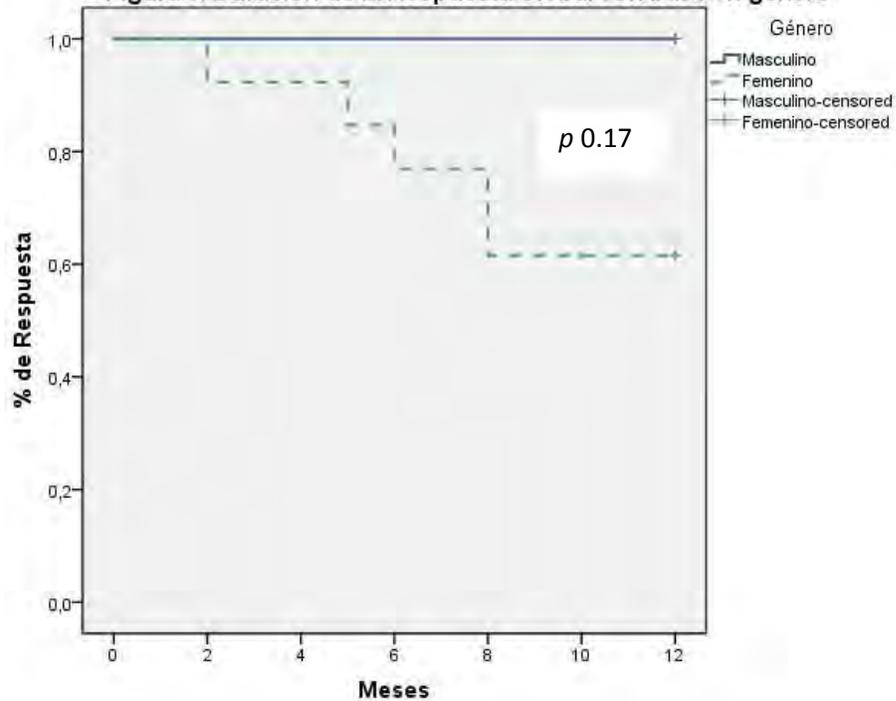


Figura 6. Duración de la Respuesta Global con base en etiología

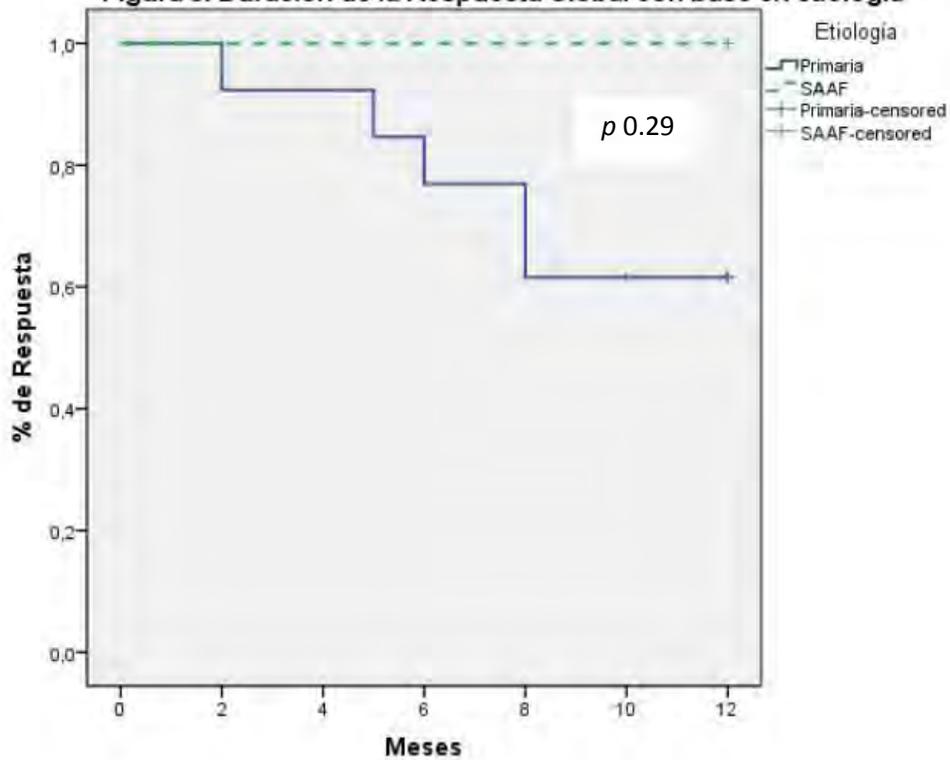
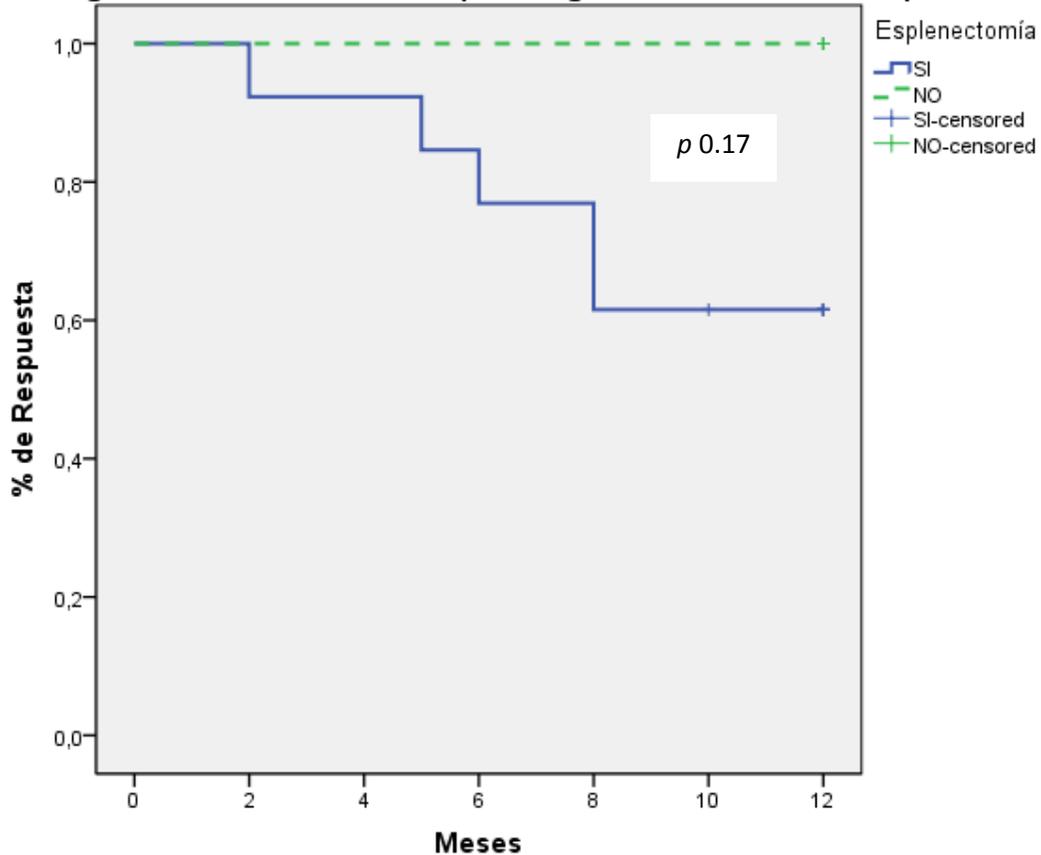


Figura 7. Duración de la Respuesta global con relación a esplenectomía



De los 14 pacientes que alcanzaron respuesta completa, 8 (57.1%) suspendieron cualquier otro tratamiento para la TIP, 2 (14.2%) más suspendieron el manejo concomitante y recayeron por lo que hubo necesidad de reiniciar esteroides e inmunosupresores, 2 (14.2%) continuaron con danazol y 2 (14.2%) con azatioprina, estos últimos 4 (28.5%) suspendieron prednisona.

De los 3 pacientes que alcanzaron respuesta parcial ninguno suspendió completamente el tratamiento, 2 (66.6%) continuaron con azatioprina y 1 (33.3%) con danazol. Sin embargo como ya se mencionó previamente uno de ellos alcanzó respuesta completa a partir del segundo mes manteniéndose durante el resto del seguimiento con una media plaquetaria de $120 \times 10^9/L$. En la figura 8 se muestra el tratamiento de los 26 pacientes antes del inicio de Rituximab y 12 meses después.

Tratamiento asociado a Rituximab

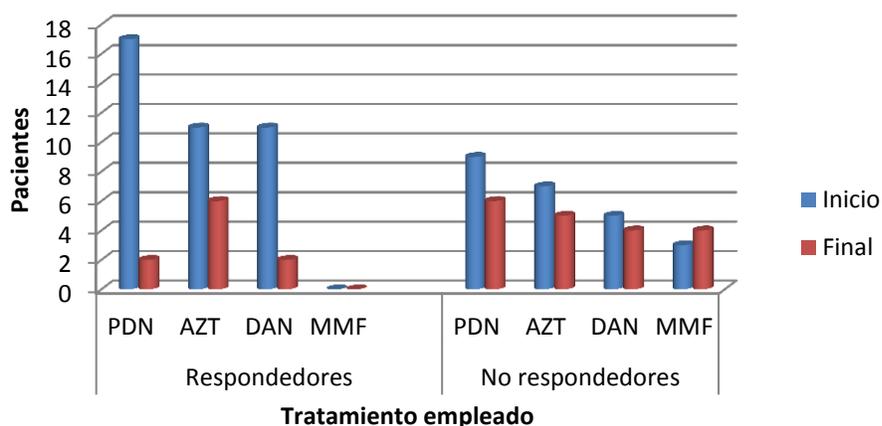


Figura 8. Tratamiento asociado a Rituximab al inicio del tratamiento y al final del seguimiento en pacientes que obtuvieron una respuesta favorable (completa y parcial) en comparación con los no respondedores.

PDN: prednisona; AZT: azatioprina; DAN: Danazol; MMF: micofenolato.

No se analizó tiempo de inicio de respuesta dado que no en todos los pacientes se realizó biometría hemática semanal previo a siguiente dosis de Rituximab.

En cuanto a la eventos adversos, 4 (15.3%) pacientes presentaron un total de 4 eventos (Tabla 6). La mayoría se ocurrieron durante la primera infusión y fueron leves.

Tabla 6. Eventos adversos y eventos relacionados

Evento	Frecuencia
Rash	2
Hipertensión arterial	1
IVRA	4
Infección por herpes Zoster	1
Congestión nasal	1

IVRA: Infección de vías respiratorias altas

Sólo se observaron 5 procesos infecciosos en los 12 meses de seguimiento posterior al tratamiento, 1 paciente cursó con herpes zoster dorsal y 4 con infección de vías respiratorias altas (2 sinusitis y 2 no especificadas). No se observaron eventos adversos graves que causaran suspensión del tratamiento ni pusieran en riesgo la vida de los pacientes.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio es la serie de mayor número de casos reportados en nuestra población en el cual se evalúa la eficacia del Rituximab en TIP.

Se administró Rituximab en 26 pacientes con trombocitopenia inmune incluyendo pacientes con TIP secundaria a SAAF. Todos los pacientes tenían TIP que había resultado resistente al tratamiento de 2 a 5 regímenes, incluyendo 7 que habían fallado a esplenectomía. Diecisiete pacientes (65.4%) tuvieron respuesta completa o parcial al tratamiento.

Existen múltiples estudios en los cuales se ha demostrado la efectividad del Rituximab. Stasi y colaboradores¹⁶ describen 25 pacientes, 7 de los cuales habían fallado a esplenectomía. Utilizando el anticuerpo monoclonal en el mismo esquema que el presente estudio, obtuvieron 10 (40%) respuestas completas y parciales y 3 (12%) respuestas mínimas con mejoría de los síntomas. Arnold y cols.²⁰ realizaron un metaanálisis en el que incluyeron 19 estudios encontrando una respuesta completa en el 43.6% de los pacientes y una respuesta global en 62.5%.

García-Chavez y cols.²⁹ realizaron un estudio en población mexicana donde reportan 18 pacientes con TIP resistente a tratamiento que fueron tratados con Rituximab, se obtuvo una respuesta completa de 28% y una respuesta parcial de 28%.

En nuestra serie de casos encontramos que el menor tiempo de evolución tuvo significancia estadística para la respuesta global, así como el género masculino. Stasi y cols.¹⁶ no encontraron que alguno de los parámetros analizados (edad, género, cifra de plaquetas pretratamiento, duración de la enfermedad o número y tipo de tratamientos previos) se relacionara con la respuesta. Zaja y cols.²¹ encontraron que los pacientes jóvenes respondieron mejor. En nuestro caso es probable que en los masculinos se observara una mayor respuesta debido al menor número de pacientes de este género incluidos en el estudio (5/26) por lo que se requieren series con un mayor número de pacientes y que incluyan la misma proporción de hombres y mujeres para determinar si el género es en realidad un factor predictivo de respuesta.

Por otra parte encontramos que en los primeros meses posterior al tratamiento los pacientes esplenectomizados suelen tener una cifra mayor de plaquetas que los pacientes no esplenectomizados lo cual es difícil de explicar ya que aún no se conoce exactamente todos los mecanismos de acción del Rituximab en el tratamiento de la TIP y como la esplenectomía pudiera favorecer o no la respuesta al tratamiento. Sin embargo cabe destacar que al final del seguimiento la diferencia antes mencionada desapareció.

En nuestro reporte la media de la duración de la respuesta fue de 10 meses. De los 17 pacientes que respondieron 10 continuaban con respuesta completa y 1 con respuesta parcial a los 12 meses de seguimiento, todos ellos con suspensión total del esteroide. Lo anterior concuerda con lo reportado en la literatura. Stasi y cols.¹⁶ reportan una duración de la respuesta de 6 meses en 28% de los pacientes. Arnold y cols. en el metaanálisis realizado encontraron una duración media de 10.5 meses, incluyendo un estudio que refiere una duración de 72 semanas en el 88.9% de los pacientes que alcanzaron remisión completa.

En nuestro estudio se utilizó la dosis de Rituximab convencional para el tratamiento de linfomas no Hodgkin que es de 375 mg/m² SC, sin embargo en la actualidad existen estudios que han reportado respuesta en pacientes con TIP a dosis bajas de Rituximab. Zaja y cols.²¹ utilizaron dosis de 100 mg de Rituximab para el tratamiento de pacientes con TIP resistente encontrando una respuesta global de 75%, con una respuesta completa de 43% y una parcial de 32%, hubo 2 pacientes que previamente habían sido tratados con dosis de 375 mg/m² SC y que presentaron respuesta con la dosis de 100 mg lo cual muestra que probablemente no sea necesario utilizar el esquema que convencionalmente se emplea para el tratamiento de los linfomas. Gomez-Almaguer y cols.³⁰ reportan la experiencia del tratamiento en pacientes mexicanos con dosis bajas de Rituximab (100 mg) más alemtuzumab en el tratamiento de citopenias autoinmunes, se evaluaron 11 pacientes con TIP y 8 con anemia hemolítica autoinmune y reportan una respuesta global del 100% con una respuesta completa del 58%.

Con respecto a la toxicidad, en el presente estudio se presentaron pocos eventos adversos, la mayoría de ellos durante la primera infusión de Rituximab que incluyeron la presencia de eritema máculopapular localizado y alteraciones hemodinámicas como hipertensión arterial, sin embargo fueron de intensidad leve y no se requirió la suspensión de la infusión del medicamento. Sólo se observaron 5 procesos infecciosos en los meses siguientes al tratamiento, 1 de ellos fue una reactivación de herpes zoster a los 4 meses de terminado el tratamiento con Rituximab la cual fue tratada con aciclovir con resolución favorable. El resto fueron 4 infecciones de vías aéreas superiores leves (2 sinusitis y 2 no especificadas) las cuales se trataron con antibióticos y se resolvieron. No observamos infecciones graves.

Podemos establecer que el Rituximab es una buena opción terapéutica en pacientes refractarios o resistentes a tratamiento e incluso en aquellos dependientes de esteroides en los que se puede lograr control de los síntomas y en el mejor de los casos suspensión total del medicamento. Observamos que en nuestra población la respuesta obtenida es similar a lo reportado internacionalmente y que la presencia de eventos adversos es similar.

Este estudio tiene varias limitaciones. El seguimiento es corto en comparación con aquellos realizados después de otros tratamientos de segunda línea como la esplenectomía, por lo tanto la evaluación de los efectos a largo plazo del Rituximab en la estabilización de la enfermedad y su potencial a largo plazo para evitar o postergar la esplenectomía aún no pueden establecerse. Se requieren por lo tanto estudios con un mayor seguimiento.

CONCLUSIONES

- 1.- El tratamiento con Rituximab a dosis de 375 mg/m² SC en nuestra población es una buena opción como terapia de segunda línea en pacientes refractarios o resistentes a otros tratamientos.
- 2.- La respuesta observada es similar a la reportada internacionalmente. Alcanzándose una respuesta global del 65.4%. Con una respuesta completa y parcial de 53.8% y 11.5% respectivamente.
- 3.- La duración de la respuesta en un seguimiento a 12 meses fue de 70.4% permitiendo a los pacientes permanecer libres de síntomas y de efectos secundarios deletéreos de fármacos como los esteroides.
- 4.- La seguridad del medicamento en pacientes con PTI se ha probado y no encontramos eventos adversos graves ni la presencia de infecciones que comprometieran la función ni vida del paciente.
- 5.- El tratamiento con Rituximab es de utilidad para postergar la esplenectomía al menos durante 1 año, es probable que esto puede ser por más tiempo en algunos pacientes sin embargo se requiere un mayor seguimiento para poder establecerlo.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117:4190-4207.
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, 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.
4. Cuker A, Cines DB. Immune Thrombocytopenia. In: *Hematology 2010*:377-384
5. Marieke Schoonen W, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009;145:235-244.
6. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol*. 2009;83:83-89.
7. George JN. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2009;94(6):759-762.
8. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*. 2004;103:1364-1369.
9. Despotovic JM, Ware RE. Thrombopoiesis: new ITP paradigm?. *Blood*. 2011;118:1-2.
10. Stasi R, Provan D. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:504-522.
11. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999;94:909-913.
12. Noogaard M, Jense AO, Engebjerg Mc, et al. Long-term clinical outcomes of patients with a primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood*. 2011;117:3514-3520.

13. Zaja F, Iacona I, Masolini P, et al. B-cell depletion with rituximab as treatment for immune hemolytic anemia and chronic thrombocytopenia. *Haematologica*. 2002;87:189-195.
14. Narat S, Gandla J, Hoffbrand A, Hughes RG, Metha AB. Rituximab in the treatment of refractory autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2005;90:1273-1274.
15. Berentsen S. Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias. *Haematologica*. 2007;92(12):1589-1596.
16. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;98:952-957.
17. Stasi R, Stipa E, Forte V, Meo P, Amadori S. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002;99:3872-3873.
18. Introna M, Galay J, Barbui T. Rituximab: a new therapeutic tool for primary immune thrombocytopenic purpura? *Haematologica*. 2003;88(05):482-484.
19. Toffoletti E, Zaja F, Chiarvesio A, et al. No evidences for B-cell clonality by spectratyping analysis in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura undergoing rituximab therapy. *Haematologica*. 2008;93(5):795-796.
20. 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.
21. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008;93(6):930-933.
22. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexametasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:2755-2762.
23. Van der Kolk LE, Grillo-López AJ, Baars JW, Hack CE, van Oers MHJ. Complement activation plays a key role in the side-effects of rituximab treatment. *British Journal of Haematology*. 2001;115:807-811.

24. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2008;112:999-1004.
25. Otrrock ZK, Mahfouz RAR, Oghlakian GO, Salem ZM, Bazarbachi A. Rituximab-induced acute thrombocytopenia: Report of two cases. *Haematologica*. 2005;90:65-66.
26. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug events and Reports project. *Blood*. 2009;113:4834-4840.
27. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de Púrpura Trombocitopénica Inmunológica, México: Secretaría de Salud: 2008.
28. Cooper N et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*. 2004;125:232-239.
29. García-Chavez, Majluf-Cruz, Montiel-Cervantes, García-Ruiz Esparza, Vela-Ojeda. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol*. 2007;86:871-877.
30. Gómez-Almaguer et al. Low-dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood*. 2010;116:4783-4785.

ANEXO 1

Recomendaciones para el diagnóstico de PTI en niños y adultos

Evaluación básica	Estudios útiles	potencialmente	Estudios probado	sin beneficio
Historia del paciente	Anticuerpos contra glucoproteínas plaquetarias		Trombopoyetina	
Historia familiar	Anticuerpos antifosfolípidos		Plaquetas reticuladas	
Exploración física	Anticuerpos antitiroideos y función tiroidea		Inmunoglobulina G asociada a plaquetas	
Biometría hemática y reticulocitos	Prueba de embarazo en mujeres en edad reproductiva		Estudio de sobrevida de plaquetas	
Frotis de sangre periférica	Anticuerpos antinucleares		Tiempo de hemorragia	
Nivel de inmunoglobulinas	PCR para parvovirus y CMV		Complemento sérico	
Aspirado de médula ósea en casos seleccionados				
Grupo sanguíneo (Rh)				
Prueba de Coombs				
H. pylori				
VHC				
VIH				

ANEXO 2

Tratamiento de primera línea para pacientes adultos con PTI				
Estrategia recomendada	Tasa de respuesta aproximada	Tiempo aproximado en responder	Toxicidad	Duración sostenida de respuesta
Corticoesteroides				
Dexametasona 40 mg al día por 4 días cada 2 – 4 semanas por 1 – 4 ciclos	Cerca del 90% inicialmente	Varios días a varias semanas	Varía con la duración del tratamiento: cambios de humor, enojo, ansiedad, insomnio, fascies cushinoide, diabetes, osteoporosis, hipertensión, úlceras gastrointestinales, necrosis avascular de cadera, infecciones oportunistas	Tan alto como 50 – 80%, el último con 3 – 6 ciclos (durante 2 – 5 años en seguimiento)
Metilprednisolona 30 mg/kg/d por 7 días	Tan alto como el 95%	4.7 contra 8.4 días		23% of patients sostienen plaquetas > 50 000 a 39 meses
Predniso(lo)na 0.5 – 2 mg/kg/días por 2 a 4 semanas	70 – 80% responden inicialmente	Varios días a varias semanas		Incierto. Se estima sobrelvida libre de enfermedad del 13 – 15% a 10 años
Anti-D IV				
50 – 75 µg/kg	Respuesta inicial similar a IgIV	4 a 5 días	Comunes: anemia hemolítica, fiebre, escalofríos Raros: Hemólisis intravascular, Coagulación intravascular diseminada, falla renal	Típicamente dura 3 a 4 semanas, en algunos persiste por meses
Ig IV				
0.4 g/kg/día por 5 días o infusión o 1 g/kg/día por 1 a 2 días.	Cerca del 80% responden inicialmente, la mitad alcanzan cifras normales de plaquetas	Rápida: muchos responden en 24 horas, típicamente en 2 – 4 días.	Cefalea moderada. Neutropenia transitoria, insuficiencia renal, meningitis aséptica, trombosis, fiebre, rash, fatiga, náusea, diarrea, alteraciones el la presión arterial, taquicardia Reacciones anafilácticas en pacientes deficientes de IgA.	Usualmente transitoria, la cifra plaquetaria regresa a la cuenta pretratamiento en 2 a 4 semanas después del tratamiento, en pocos pacientes persiste por meses

ANEXO 3

Segunda línea de tratamiento en pacientes con PTI				
Estrategia recomendada	Tasa de respuesta aproximada	Tiempo aproximado en responder	Toxicidad	Duración sostenida de respuesta
Azatioprina 1-2 mg/kg (máxima 150 mg/día)	Cerca de 2/3 de los pacientes, 40% en reportes anecdóticos	Lenta, pueden ser necesarios 3 a 6 meses	Baja incidencia y generalmente leves: debilidad, sudoración, elevación de transaminasas, neutropenia grave con infección, pancreatitis	Cerca de un cuarto de los pacientes sin tratamiento mantendrán respuesta
Ciclosporina A 5 mg(kg/día por 6 día, posteriormente 2.5 – 3 mg/kg7día (niveles séricos entre 100 – 200 mg)	Dependiente de dosis. Alta respuesta (50-80%) en pequeñas series	3 – 4 semanas	En la mayoría de los pacientes los siguientes se observan en algún grado: incremento de la creatinina, hipertensión, fatiga, parestesias, hiperplasia gingival, mialgia, dispepsia, hipertricosis	Más de la mitad de los respondedores, que reciben dosis bajas mantienen la remisión (al menos 2 años)
Ciclofosfamida (1-2 mg/kg/día oralmente por 16 semanas) o (0.3-1 g/m2 IV por 1 – 3 dosis cada 2 – 4 semanas)	24 – 85%	1 – 16 semanas	La mayoría son leves a moderados: neutropenia, trombosis venosa profunda aguda, náusea, vómito	Cerca del 50% muestra respuesta sostenida
Danazol 200 mg 2 – 4 veces al día	67% con respuesta parcial o completa, 40% en reportes anecdóticos	3 a 6 meses	Efectos frecuentes: hipertricosis, hipercolesterolemia, acné, amenorrea	46% se mantiene en remisión durante 119 +/- 45 meses con una media de duración del tratamiento con danazol de 37 meses
Dapsona 75 – 100 mg	Respuesta en 50%	3 semanas	Infrecuentes y tratables: distensión abdominal, anorexia, náuseas, anemia hemolítica, metahemoglobinuria en deficientes de G6FD Graves: eritema	Respuesta sostenida en 2/3 de los respondedores
Micofenolato de mofetilo	Cerca del 75%; completa en el 45%	4 – 6 semanas	Leves e infrecuentes: cefalea, distensión abdominal, anorexia, náusea	Sostenida por corto tiempo después de suspenderlo
Rituximab 375mg/m2 semanalmente pro 4 semanas (dosis más bajas pueden ser también efectivas)	60%, respuestas completas 40%	1 a 8 semanas	Baja tasa, usualmente leves a moderadas con la primera infusión: fiebre, escalofríos, eritema. Más graves incluyen enfermedad del suero, broncoespasmo, anafilaxia, embolismo pulmonar, trombosis de la arteria retiniana, infección, reactivación de hepatitis B. Raros casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva	Respuesta sostenida >3 a 5 años en 15 a 20% de los respondedores. Los respondedores pueden requerir retratamiento meses o años después
Esplenectomía	80%, 2/3 alcanzan respuestas sostenidas	1 a 24 días	Hemorragia, hematoma peripancreático, absceso subfrénico, infección de la herida, muerte, neumonía por neumococo, fiebre, trombosis	Respuesta sostenida sin tratamiento adicional en 2/3 en un lapso de 5 a 10 años
Agonistas de receptores de TPO: Eltrombopag 25 – 75 mg oralmente diario	70% de los que reciben 50mg y 81% de los que reciben 75 mg	Al día 15 más del 80% de los que reciben 50 a 75 mg	Efectos adversos en al menos 20%: cefalea. Graves relacionados: incremento de la fibrosis reticulínica en médula ósea, empeoramiento de la trombocitopenia después de la discontinuación, trombosis, alteraciones de la función hepática el 13%	Cerca de 1.5 años con administración continua

Agonista de receptores de TPO: romiplostim 1 – 10 µg/kg subcutáneamente cada semana	Respuesta global: No esplenectomizados 88%, esplenectomizados 79%	1 a 4 semanas	Efectos adversos en al menos 20%: cefalea, fatiga, epistaxis, artralgia y confusión Graves relacionados: incremento de la fibrosis reticulínica en médula ósea, empeoramiento de la trombocitopenia después de la discontinuación, trombosis,	Cerca de 4 años con la administración continua
Alcaloides de la vinca: Vincristina dosis total 6 mg (1-2 mg por infusión a la semana) Vinblastina dosis total 30 mg (10 mg por infusión a la semana) y en algunos pacientes infusiones de vincristina y vinblastina alternas	Respuesta altamente variable y transitoria en 10 al 75%	5 a 7 días	Neuropatía especialmente en dosis repetidas y en ancianos, neutropenia, fiebre, flebitis/tromboflebitis	Una cifra plaquetaria normal se observó en 6 de 9 (9/12 tuvieron respuesta) en un seguimiento de 3 a 36, promedio de 10 meses

ANEXO 4

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"**

**RITUXIMAB EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA Y SECUNDARIA
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Nombre del paciente:						
Afiliación:						
Género:						
Edad:						
Duración de la enfermedad:						
Comorbilidades:						
Trombocitopenia Inmune Primaria:			Trombocitopenia Inmune Secundaria:			
Tratamientos previos:	PDN	AZT	DAN	DEX	IgG	Otros
Tratamientos durante Rituximab:	PDN	AZT	DAN	DEX	IgG	Otros
Tratamiento posterior a Rituximab:	PDN	AZT	DAN	DEX	IgG	Otros
Esplenectomía:						
Inicio de Rituximab:						
Ciclos y dosis:						
BH Previa	Fecha:	Plaq	Hb	Leuc	Nt	Lf
1ª BH post	Fecha:	Plaq	Hb	Leuc	Nt	Lf
2ª BH post	Fecha:	Plaq	Hb	Leuc	Nt	Lf
3ª BH post	Fecha:	Plaq	Hb	Leuc	Nt	Lf
4ª BH post	Fecha:	Plaq	Hb	Leuc	Nt	Lf
1 mes	Fecha:	Plaq	Hb	Leuc	Nt	Lf

2 meses	Fecha:	Plaq	Hb	Leuc	Nt	Lf
3 meses	Fecha:	Plaq	Hb	Leuc	Nt	Lf
4 meses	Fecha:	Plaq	Hb	Leuc	Nt	Lf
5 meses	Fecha:	Plaq	Hb	Leuc	Nt	Lf
6 meses	Fecha:	Plaq	Hb	Leuc	Nt	Lf
7 meses	Fecha:	Plaq	Hb	Leuc	Nt	Lf
8 meses	Fecha:	Plaq	Hb	Leuc	Nt	Lf
9 meses	Fecha:	Plaq	Hb	Leuc	Nt	Lf
10 meses	Fecha:	Plaq	Hb	Leuc	Nt	Lf
11 meses	Fecha:	Plaq	Hb	Leuc	Nt	Lf
12 meses	Fecha:	Plaq	Hb	Leuc	Nt	Lf
Duración de la respuesta:						
Efectos secundarios al Tratamiento:	Fiebre	Escalofríos	Rash	Cefalea	Dolor abdominal	
	IVRA	IVRB	IVU	Otros		
<p>PDN: Prednisona, AZA: Azatioprina, DAN: Danazol, DEX: Dexametasona, IgG: Inmunoglobulina, Plaq: Plaquetas, Hb Hemoglobina, Leuc: Leucocitos, Nt: Neutrófilos, Lf: linfocitos, IVRA: Infección de Vías Respiratorias Altas, IVRB: Infección de Vías Aéreas Bajas, IVU: Infección de Vías Urinarias.</p>						