

Efecto de un anticuerpo monoclonal anti CD20 (Rituximab) en trombocitopenia inmune.

Effect of an anti CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in immune thrombocytopenia.

José Untama,¹ Daniel Del Carpio.¹

RESUMEN

Objetivo: Describir la respuesta terapéutica con un anticuerpo monoclonal anti CD20 (Rituximab), en pacientes con Trombocitopenia Inmune (PTI). **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional tipo serie de casos. Se revisaron las historias clínicas de pacientes adultos con PTI que recibieron el anticuerpo monoclonal anti CD20 (Rituximab), desde diciembre 2005 hasta diciembre 2010. Se definió respuesta: conteo plaquetario >30 mil, por lo menos duplicar el conteo plaquetario inicial y no signos de sangrado, y respuesta completa: conteo plaquetario >100 mil y no signos de sangrado. **Resultados:** Se evaluaron 24 cursos de tratamiento. Hubo respuesta en 18 (75%), en una media de 11,9 semanas (rango 0,7 – 37,4), la duración media de respuesta fue 16 meses (rango 3,3 – 55,3). Se mantuvo la respuesta obtenida en 12 pacientes, seguimiento promedio de 22 meses (rango 4 - 62). Se logró respuesta completa en 13/23 (60%) casos, en una media de 17 semanas (rango 0,7 – 62,3), con una duración media de respuesta completa de 10,1 meses (rango 2,3 – 25,2), 5 casos mantuvieron respuesta completa con una media de seguimiento de 20 meses (rango 8 – 29). **Conclusiones:** Se obtuvo una alta tasa de respuesta al tratamiento con Rituximab (hasta 75%) en casos de PTI que fallaron al menos a una línea de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Púrpura trombocitopénica idiopática, anticuerpos. (Fuente: DeCS BIREME)

SUMMARY

Objective: To describe the therapeutic response of an anti CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in patients with immune thrombocytopenia (ITT). **Methods:** Retrospective, descriptive and observational case series. The clinical charts of ambulatory patients with ITT who received Rituximab from December 2005 to December 2010 were reviewed. Response was defined as platelet count > 30 thousand, at least duplicate the initial platelet count and no evidence of bleeding, and complete response was defined as platelet count > 100 thousand and no evidence of bleeding. **Results:** 24 courses of treatment were evaluated. Response was obtained in 18 patients (75%); mean time to response was 11.9 weeks (range: 0.7 to 37.4); mean duration of response was 16 months (range: 3.3 to 55.3); 12 patients remained with the achieved response during a mean follow up of 22 months (range: 2.3 to 25.2). Complete response was obtained in 13/23 cases (60%); mean time to response was 17 weeks (range: 0.7 to 62.3); mean duration of response was 10.1 months (range: 2.3 to 25.2); 5 patients remained with complete response after a follow up of 20 months (range: 8-29). **Conclusions:** A high response rate was achieved with Rituximab (75%) in patients with ITT who had failed at least to one treatment.

KEY WORDS: CD20 antigens, purpura, thrombocytopenic, idiopathic. (Source: MeSH NLM)

¹ Médico, Departamento de Hematología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud. Lima, Perú.

INTRODUCCIÓN

La Trombocitopenia Inmune (PTI), es un desorden en el cual se produce una destrucción de las plaquetas por medio de anticuerpos dirigidos contra antígenos dispuestos sobre estas (1-3). La mayoría de pacientes adultos que requieren tratamiento responden al uso de corticoides, lamentablemente un buen número de pacientes recaen al discontinuar su uso o requieren una dosis muy alta de corticoides para mantener la respuesta (4-5).

El tratamiento de segunda línea es con quimioterápicos citotóxicos y/o esplenectomía, pero no siempre se logra obtener o mantener una respuesta, además de los efectos adversos que acompañan dichos tratamientos (6-7).

El uso del anticuerpo monoclonal anti CD20 (Rituximab), ha mostrado buenos resultados en el manejo de diferentes desordenes autoinmunes hematológicos y no hematológicos, entre ellos PTI (8-11).

En nuestro medio no existen estudios que describan el efecto de Rituximab en la PTI.

El objetivo del estudio fue describir la respuesta terapéutica a un anticuerpo monoclonal anti CD20 (Rituximab) en el tratamiento de pacientes adultos con PTI que fallaron en obtener o mantener una respuesta al tratamiento convencional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, tipo serie de casos. Se identificó en los registros de quimioterapia del Departamento de Hematología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Essalud a todos los pacientes adultos con PTI que recibieron el anticuerpo monoclonal anti CD20 (Rituximab), como terapia alternativa al tratamiento convencional, en el periodo Diciembre 2005 – Diciembre 2010. Se accedió a las historias clínicas y se recopilaron los datos de edad, sexo, fecha y datos de diagnóstico, tratamientos previos, conteo plaquetario previo al inicio del uso del anticuerpo monoclonal anti CD20 (Rituximab), respuesta obtenida y duración de la respuesta. Se excluyeron del análisis a los pacientes en los que no se tuvo acceso a la historia clínica.

Se encontraron 25 pacientes con PTI que recibieron Rituximab en el periodo de estudio. Dos pacientes

recibieron dos cursos de Rituximab con un intervalo de aprox. 2 años entre ambos cursos, haciendo un total de 27 cursos de Rituximab evaluados. En un caso no fue posible valorar la respuesta completa (un mes después de Rituximab y habiendo logrado respuesta, el paciente recibió tratamiento para *H pylori*), en otro caso no fue posible evaluar respuesta ni respuesta completa (paciente se encontraba con plaquetas > 100 mil al momento de la primera dosis de Rituximab). No fue posible el acceso a la historia clínica de dos pacientes. En total, se incluyeron 22 pacientes y 24 cursos de tratamiento.

Tratamiento y criterios de respuesta

El tratamiento en estudio consistió en la administración endovenosa de Rituximab. La dosis usada fue 375 mg/m² una vez por semana por cuatro semanas.

La respuesta fue definida de acuerdo al último Consenso Internacional (12), respuesta: conteo plaquetario >30 mil y al menos duplicar el conteo inicial sin signos de sangrado, y respuesta completa: conteo plaquetario >100 mil y no signos de sangrado.

Se consideró tiempo de respuesta al tiempo transcurrido desde la administración del primer curso del anticuerpo monoclonal anti CD20 (Rituximab), hasta la obtención de respuesta y respuesta completa, en los casos que se logró. La duración de la respuesta fue considerada como el tiempo transcurrido desde la obtención hasta la pérdida de respuesta o de respuesta completa o hasta la administración de un nuevo tratamiento para PTI.

En el caso de uso de una nueva terapia para PTI (dosis altas de corticoides, tratamiento para *H. pylori*, otra línea de quimioterapia, esplenectomía, etc), se consideró la fecha de inicio del nuevo tratamiento como último seguimiento.

Análisis estadístico

Se obtuvieron tasas de respuesta, de respuesta completa, media de tiempo y duración de respuesta y de respuesta completa. También se calculó la probabilidad de mantener la respuesta o respuesta completa por el método Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Seis pacientes fueron varones y 16 mujeres. La

Tabla 1. Características de pacientes con PTI que recibieron cursos de Rituximab.

Curso	Genero	Número	TRATAMIENTO PREVIO		RESPUESTA				RESPUESTA COMPLETA (RC)		
			Terapia	Tiempo a la respuesta (semanas)	Duración de la respuesta (meses)	Mantiene respuesta	Tiempo a la RC (semanas)	Duración de la RC (meses)	Mantiene RC		
1	F	4	Corticoides, CTX, Azatropina, esplenectomía.	SI	29,0	55,3	SI	NO			
2*	F	5	Corticoides, esplenectomía, IVIG, CTX, VCR	NO			NO				
3	F	3	Corticoides, esplenectomía, CTX.	SI	2,3	24,3	NO	SI	62,3	7,9	NO
4	F	4	Corticoides, esplenectomía, CTX, Elthrombopag.	SI	37,4	23,8	SI	NO			
5	F	4	Corticoides, VCR, danazol, CsA.	NO			NO				
6**	F	4	Corticoides, esplenectomía, IVIG, VCR.	SI	20,3	10,7	NO	SI	25,3	9,6	NO
7	M	3	Corticoides, esplenectomía, CTX.	NO			NO				
8*	F	6	Corticoides, esplenectomía, IVIG, CTX, VCR, Rituximab	SI	2,0	28,9	SI	SI	30,9	22,2	SI
9	F	3	Corticoides, esplenectomía, danazol.	SI	35,3	18,4	SI	NO			
10	M	3	Corticoides, esplenectomía, CTX.	SI	7,0	25,2	SI	SI	7,0	25,2	SI
11	F	2	Corticoides, esplenectomía.	SI	6,9	23,5	SI	SI	19,1	20,6	SI
12	F	2	Corticoides, VCR.	NO			NO				
13	M	1	Corticoides.	SI	4,7	10,8	NO	SI	4,7	10,8	NO
14	F	2	Corticoides, VCR.	SI	5,6	6,6	SI	SI	5,6	6,6	SI
15	M	2	Corticoides, danazol.	SI	11,0	8,0	NO	SI	22,6	5,3	NO
16	F	1	Corticoides.	SI	15,1	3,7	NO	SI	15,1	3,7	NO
17	F	4	Corticoides, esplenectomía, danazol, CTX.	NO			NO				
18	M	2	Corticoides, danazol.	SI	20,6	10,2	SI	SI	20,6	7,2	NO
19**	F	5	Corticoides, esplenectomía, IVIG, VCR, Rituximab	SI	1,7	12,6	SI	SI	12,0	10,2	SI
20	F	1	Corticoides	SI	0,7	9,3	SI	SI	0,7	3,3	NO
21	F	1	Corticoides	SI	9,0	6,1	NO	SI	9,0	6,1	NO
22	M	3	Corticoides, esplenectomía, VCR.	SI	3,1	6,8	SI	\$			
23	F	2	Corticoides, esplenectomía.	NO			NO				
24	F	1	Corticoides.	SI	3,1	3,3	SI	SI	3,1	2,3	NO

CTX: Ciclofosfamida, VCR: Vincristina, CsA: Ciclosporina, IVIG: Inmunoglobulina Intravenosa.

* y ** Pacientes que recibieron 2 cursos de Rituximab. \$ No evaluable, paciente recibió tratamiento para *H. pylori*

media de tratamientos previos fue de $2,8 \pm 1,4$ (rango 1–6), todos recibieron corticoides como primera línea de tratamiento y 14 habían sido sometidos a esplenectomía antes del uso de Rituximab. El tiempo medio entre el diagnóstico y la administración de Rituximab fue 8,3 años (rango 0,3–22,8). (Tabla 1).

Respuesta al tratamiento

Todos los pacientes recibieron al menos un curso de Rituximab. 6 pacientes recibieron al menos una dosis de $375\text{mg}/\text{m}^2$ como mantenimiento.

Hubo respuesta en 18/24 (75%) cursos de Rituximab, el tiempo medio en alcanzar la respuesta fue $11,9 \pm 11,8$ semanas (rango 0,7–37,4) y la duración media de respuesta fue $16 \pm 12,7$ meses (rango 3,3–55,3); 12/18 mantuvieron la respuesta hasta su último seguimiento (media de $18,6 \pm 14,3$ meses; rango 3,3–55,3), representando 66,6% de los cursos

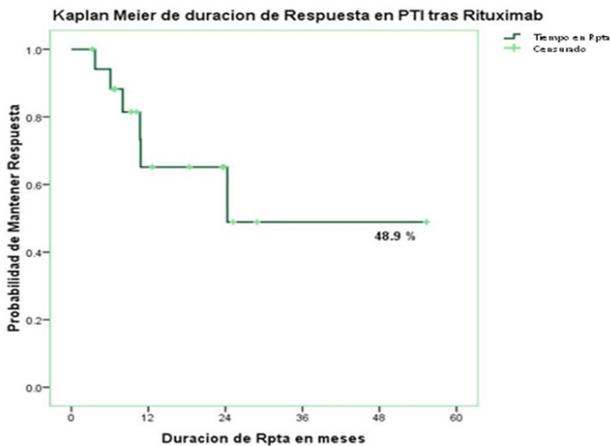


Gráfico 1. Duración de la respuesta a la terapia (Curva Kaplan Meier).

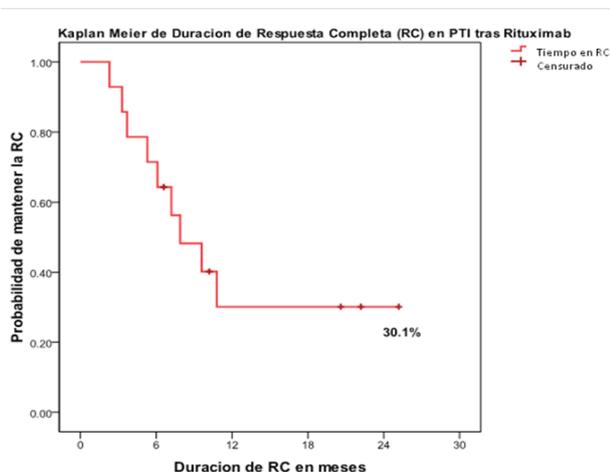


Gráfico 2. Duración de la respuesta completa (Curva Kaplan Meier)

que alcanzaron respuesta y 50% del total de cursos administrados (Tabla 1). La probabilidad de mantener la respuesta a los 5 años fue 48,9% (Gráfico 1).

Hubo respuesta completa en 14/23 (60,9%) cursos; el tiempo medio en alcanzarla fue $17 \pm 15,9$ semanas (rango 0,7–62,3), y la duración media fue $10,1 \pm 7,3$ meses (rango 2,3–25,2). Cinco pacientes que alcanzaron respuesta completa la mantuvieron hasta su último seguimiento (media de $16,9 \pm 8,0$ meses; rango 6,6–25,2). La probabilidad de mantener la respuesta completa a los 2 años fue 30,1% (Kaplan Meier, Gráfico 2).

No se encontró diferencia en lograr respuesta en pacientes con y sin esplenectomía. Si hubo diferencia

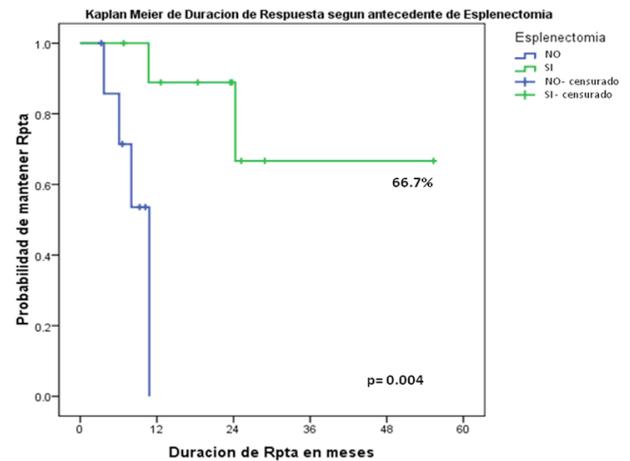


Gráfico 3. Duración de la respuesta en pacientes con y sin esplenectomía (Curva Kaplan Meier)

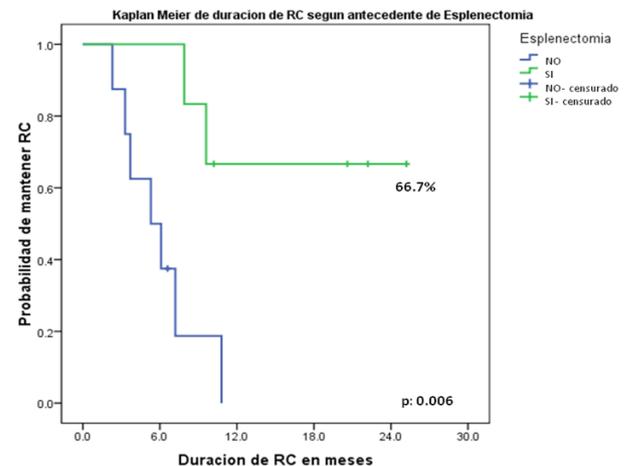


Gráfico 4. Duración de la respuesta completa en pacientes con y sin esplenectomía (Curva Kaplan Meier)

estadísticamente significativa en la probabilidad de mantener la respuesta o respuesta completa, a favor del grupo de pacientes con esplenectomías ($p = 0,004$ y $0,006$ respectivamente. (LogRank), Gráficos 3 y 4)

DISCUSIÓN

Aunque existen varios estudios publicados sobre el uso de Rituximab en PTI en la literatura mundial, no existen publicaciones nacionales sobre el tema.

En el primer estudio publicado sobre eficacia y seguridad de Rituximab en trombocitopenia inmune (13), se encontró una tasa de respuesta global en 13/25 (52%), 5 pacientes con respuesta completa (plaquetas $> 100 \times 10^9/L$), 5 con respuesta parcial (plaquetas $> 50 \times 10^9/L$) y 3 respuesta menor (plaquetas $< 50 \times 10^9/L$). Arnold et al (14), en una revisión sistemática que incluyó 19 estudios y 313 pacientes, encontró una tasa de respuesta global (plaquetas $> 50 \times 10^9/L$), de 62,5% (CI 95%, 52,6–72,5); respuesta completa (plaquetas $> 150 \times 10^9/L$), de 46,3% (CI 95%, 29,5–57,7) (14). Además, hacen notar la disparidad para establecer los puntos de corte para definir respuesta completa, respuesta global, respuesta parcial y respuesta menor, lo que muchas veces lleva a confusión y dificulta el análisis comparativo entre los diferentes estudios. Por este motivo en el 2009 se publica el consenso para la estandarización de la terminología, definiciones y criterios de respuesta con el fin de uniformizar los criterios y posibilitar la comparación de resultados en los estudios (12). En nuestro estudio se utilizó la terminología y criterios de respuesta del consenso internacional.

En nuestro estudio la tasa de respuesta fue 75%, si bien es cierto es mayor a la publicada en otros estudios hay que resaltar que el umbral utilizado fue diferente, ya que utilizamos 30 mil como punto de corte, mientras que en la mayoría de estudios anteriores utilizaron 50 mil.

Se encontraron dos pacientes que recibieron dos cursos de Rituximab, uno no alcanzó respuesta con el primer curso mientras que el otro paciente perdió la respuesta obtenida. Ambos obtuvieron respuesta completa en el segundo curso de Rituximab y la mantuvieron hasta su último seguimiento. Este hecho también es reportado en otras series.

En nuestra serie, no se observó diferencia en la obtención de respuesta al Rituximab entre los pacientes con y sin esplenectomía, característica ya descrita

en otros estudios publicados (14). Sin embargo, es notable que una vez alcanzada la respuesta o respuesta completa, es el grupo de pacientes con esplenectomía el que tiene mayor probabilidad de mantener dicha respuesta, característica no explorada en otros estudios, por lo que podría ser conveniente ahondar en el estudio de este hallazgo.

Entre las limitaciones de nuestro estudio destaca la naturaleza retrospectiva del mismo. Además el número de pacientes evaluados no es muy grande.

En conclusión, se alcanzó un alto índice de respuesta a Rituximab en nuestros pacientes con Trombocitopenia Inmune que habían recaído o fallado a la terapia convencional, y un buen porcentaje de pacientes mantuvieron la respuesta, por lo que el uso de este anticuerpo monoclonal debe considerarse como una alternativa terapéutica en el tratamiento de PTI.

Correspondencia:

José Untama
Calle Horacio Urteaga 752, Piso 10, Dpto 1007,
Lima 11 Perú,
Correo electrónico: jose.untama.f@upch.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The PTI syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009; 113: 6511-6521.
2. Cines DB, McMillan R. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*. 2007; 14: 511-514.
3. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol*. 2009; 146: 585-596.
4. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenia purpura. *N Engl J Med*. 2002; 346: 995-999.
5. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol*. 2007; 14: 535-556.
6. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115:168-186.
7. Cadili A, De Gara C. Complications of Splenectomy. *Am J Med*. 2008; 121: 371-375.
8. Blank M, Shoenfeld Y. B cell targeted therapy in autoimmunity. *J Autoimmun*. 2007; 28: 62 – 68.
9. Gürçan HM, Keskin DB, Stern JN, Nitzberg MA,

- Shekhani H, Ahmed AR. A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol.* 2009; 9: 10-25.
10. Dierickx D, De Rycke A, Vanderschueren S, Delannoy A. New treatment options for immune-mediated hematological disorders. *Eur J Intern Med.* 2008; 19: 579-586.
 11. Zhou Z, Yang R. Rituximab treatment for chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008; 65: 21-31.
 12. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions, and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura (PTI) in adults and children. Report from an international working group. *Blood.* 2009; 113: 2386-2393.
 13. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001; 98:952-957.
 14. Arnold D M, Dentali F, Crowther M A, et al. Systematic review: Efficacy and safety of Rituximab for adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 25-33

Recibido: 20/12/11 Aceptado para publicación: 17/10/12
