

Efectividad de rituximab en púrpura trombocitopénica y anemia hemolítica autoinmune refractarias

E. Martínez Velasco, J. J. Gómez Castillo, M. J. Fernández Megía, B. González Joga,
D. Barreda Hernández, M. I. Gómez Roncero¹

Servicio de Farmacia y ¹Hematología. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

Resumen

Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con rituximab en pacientes con púrpura trombocitopénica y anemia hemolítica autoinmune.

Método: Se han revisado las historias clínicas de los pacientes que iniciaron tratamiento con rituximab como uso compasivo en el año 2004 a dosis de 375 mg/m² semanal durante 4 semanas. Se evaluó la tasa de pacientes que alcanzó respuesta completa según los mejores criterios encontrados en la bibliografía. Se recogieron las reacciones adversas descritas en la historia clínica.

Resultados: Seis pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune fueron candidatos a tratamiento. Cinco iniciaron tratamiento, cuatro de ellos completaron el tratamiento, de los cuales tres obtuvieron respuesta completa. Dicha respuesta es alcanzada en diferentes tiempos y es mantenida al menos durante 6 meses. Dos pacientes con anemia hemolítica autoinmune fueron tratados y ambos alcanzaron respuesta completa también en diferentes tiempos y esta se mantuvo al menos durante 8 meses. Las reacciones adversas al tratamiento que sufrió algún paciente fueron leves.

Conclusiones: Rituximab es una nueva expectativa al tratamiento de citopenias autoinmunes refractarias, con un buen perfil de seguridad.

Palabras clave: Rituximab. Anemia hemolítica autoinmune. Púrpura trombocitopénica. Uso compasivo.

Summary

Objective: To evaluate the efficacy and safety of treatment with rituximab in patients presenting autoimmune thrombocytopenic purpura and haemolytic anaemia.

Method: A check was carried out of the medical records of the patients starting treatment with rituximab for compassionate use in 2004 at doses of 375 mg/m² per week for 4 weeks. The rate of patients achieving full response in accordance with the best criteria found in the bibliography was assessed. All adverse reactions described in the medical records were gathered.

Results: Six patients with thrombocytopenic purpura were candidates for treatment. Five began treatment, four of them completed treatment, and three of these patients achieved full response. This response was achieved at different times and was sustained for at least six months. Two patients with autoimmune haemolytic anaemia were treated and both achieved full response again at different times and in this case, it was sustained for at least 8 months. One patient suffered mild adverse reactions to treatment.

Conclusions: Rituximab is a new perspective for the treatment of refractory autoimmune cytopenias, and has a good safety profile.

Key words: Rituximab. Autoimmune haemolytic anaemia. Thrombocytopenic purpura. Compassionate use.

Este trabajo fue presentado parcialmente en el 50 Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria y en 11th Congress of the European Association of Hospital Pharmacy.

Martínez Velasco E, Gómez Castillo JJ, Fernández Megía MJ, González Joga B, Barreda Hernández D, Gómez Roncero MI. Efectividad de rituximab en púrpura trombocitopénica y anemia hemolítica autoinmune refractarias. *Farm Hosp* 2007; 31: 124-127

Recibido: 20-09-2006
Aceptado: 02-01-2007

Correspondencia: E. Martínez Velasco. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Luz. Hermandad de Donantes de Sangre, 1. 16002 Cuenca. e-mail: estrellamarvel@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA) y la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) son alteraciones hematológicas autoinmunes caracterizadas por la destrucción celular prematura mediada por anticuerpos en el sistema reticuloendotelial.

La PTA se caracteriza por trombocitopenia persistente (cuenta de plaquetas en sangre periférica < 150 x 10⁹/L) y generalmente por un síndrome hemorrágico mucocutáneo^{1,2}. La presentación aguda de la enfermedad ocurre en

niños y suele estar precedida de infección viral, sus manifestaciones hemorrágicas son abruptas y remiten espontáneamente³. En adultos se presenta de forma recurrente con manifestaciones hemorrágicas de leves a graves en piel, mucosas o encías. La incidencia anual es de 5,8-6,6 casos/100.000 habitantes⁴.

La AHAI incluye un grupo heterogéneo de procesos caracterizados por una destrucción temprana de los hematíes mediada por anticuerpos contra su membrana⁵. Su prevalencia es de 1-3 casos/100.000 habitantes. Según el tipo de anticuerpo pueden clasificarse en AHAI por anticuerpos calientes (IgG) dirigidos hacia alguno de los antígenos Rh⁶ o bien AHAI por anticuerpos fríos (IgM) que actúan contra antígenos relacionados con la membrana eritrocitaria.

Ambas patologías (PTA y AHAI) responden normalmente al tratamiento con corticoides⁷⁻⁹, tratamiento indicado en primera línea. Como segunda elección se recomienda la esplenectomía^{9,10}, efectiva en el 60-70% y posteriormente si no responden o recaen se recurre a tratamientos con inmunosupresores^{10,11} (danazol, vincristina, ciclofosfamida, azatioprima, ciclosporina A) o inmunoglobulinas intravenosas (IGIV)^{12,13} que han mostrado ser efectivos temporalmente en el incremento del recuento de plaquetas, aunque no hay consenso sobre la selección de tratamiento en estos casos refractarios.

La complejidad y la refractariedad de los tratamientos y la cronicidad de la enfermedad han motivado la investigación de nuevas terapias como los anticuerpos monoclonales, los cuales ya han sido utilizados en otras enfermedades autoinmunes para modificar la respuesta inmunológica^{1,2,4,14}. Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une específicamente por su dominio Fab al antígeno de membrana, CD20 de LB normales y malignos, pero no de células progenitoras hematopoyéticas, mientras el dominio Fc establece funciones efectoras de lisis mediante citotoxicidad. Además, la unión al antígeno induce la muerte celular vía apoptosis⁷. El tratamiento de estas patologías autoinmunes con rituximab requieren la autorización como uso compasivo por el Ministerio de Sanidad.

El objetivo de este trabajo es analizar la efectividad y seguridad de los tratamientos de PTA y AHAI en un solo centro durante el año 2004.

MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se revisaron las solicitudes de uso compasivo de rituximab del año 2004. Se recogieron los datos de los pacientes a los cuales se les autorizó el tratamiento con rituximab en el tratamiento de PTA y AHAI. El consentimiento informado para este uso tiene la particularidad de recabar datos sobre el conocimiento por parte del paciente del síndrome de liberación de citoquinas.

Se estudiaron las historias clínicas de estos pacientes, recogiendo los siguientes datos: edad y sexo, diagnósti-

co, pauta posológica, tratamientos previos, evolución clínica y efectos secundarios. La dosis utilizada de rituximab fue semanal de 375 mg/m² durante cuatro semanas.

Como criterios de respuesta se consideraron los siguientes. Para la PTA (Tabla I), el incremento de plaquetas alcanzado al menos dos semanas después de administrarse la última dosis de rituximab. Aunque hay alguna discrepancia¹⁵, la clasificación más aceptada es la propuesta por Stasi¹⁰ que pone el límite para la respuesta completa en en 100.000 plaquetas/mm³. Para la AHAI (Tabla II), la concentración de hemoglobina al menos un mes tras administrarse la última dosis de rituximab³. Otro criterio de respuesta adicional es la negativización del test de Coombs.

Tabla I. Criterios de respuesta en PTA

<i>Tipo de respuesta</i>	<i>Incremento del recuento plaquetas/mm³</i>
Respuesta completa	> 100.000/mm ³
Respuesta parcial	50-100.000/mm ³
Respuesta mínima	30-50.000/mm ³
No respuesta	< 30.000/mm ³

Tabla II. Criterios de repuesta en AHAI

<i>Tipo de respuesta</i>	<i>Incrementos de hemoglobina</i>
<i>Respuesta completa</i>	≥ 1,5 g/dL respecto a la concentración pretratamiento y la concentración de hemoglobina > 10 g/dL sin necesidad de transfusión al menos un mes después de finalizar el tratamiento. Negativización del test Coombs directo
<i>No respondedores</i>	< 1,5 g/dL respecto a la concentración pretratamiento o si las concentraciones de hemoglobina son < 10 g/dL. No negativización del test Coombs directo

RESULTADOS

Púrpura trombocitopénica autoinmune

Se solicitó el uso compasivo de rituximab a 6 pacientes. Sólo se llegó administrar a 5 de ellos (3 hombres y 2 mujeres). La mediana de edad de los pacientes fue de 66 años. Tres pacientes estaban diagnosticados de PTA idiopática, 1 presentaba PTA asociado a LLC-B y otro diagnosticado de síndrome de Evans (PTA + AHAI) aunque el tratamiento fue motivado por la sintomatología asociada a la PTA.

Previamente al tratamiento con rituximab los pacientes habían recibido múltiples esquemas de tratamiento. Todos incluyeron esteroides e IGIV, cuatro de ellos danazol y dos inmunosupresores como vincristina, azatioprima, ciclosporina y metotrexato. Solamente uno de los pacientes estaba esplenectomizado. La media de tratamientos previos recibidos fue de 4. Las cifras de plaque-

tas de los pacientes antes del inicio del tratamiento oscilaron entre 1.000 y 29.000/mm³.

Rituximab se administró a dosis de 375 mg/m² semanal durante cuatro semanas. Uno de ellos únicamente recibió la primera dosis ya que falleció por causa ajena al tratamiento, los cuatro restantes (83,3%) recibieron el tratamiento completo. Los pacientes recibieron rituximab asociado a otros tratamientos, corticoides en cuatro pacientes y danazol en otro.

De los cuatro pacientes que recibieron el tratamiento completo, tres (75%) obtuvieron RC y el único paciente que estaba esplenectomizado, no respondió al tratamiento en las ocho semanas posteriores a la última dosis de rituximab por lo que se decidió reiniciar el tratamiento mensual con inmunoglobulinas.

En cuanto a los tres pacientes que consiguieron RC, dos de ellos la consiguieron en la primera semana de tratamiento alcanzando cifras de plaquetas de 100.000/mm³ y 107.000/mm³ respectivamente. Sin embargo, el tercer paciente tuvo respuesta más tardía consiguiendo respuesta mínima a las tres semanas tras la finalización del tratamiento, respuesta parcial a las cinco semanas y completa a las doce semanas tras la administración de la última dosis.

Los tres pacientes consiguieron recuentos de plaquetas por encima de 100.000/mm³ incluso dos de ellos obtuvieron concentraciones de plaquetas por encima de 150.000/mm³ llegando a cifras de 269.000/mm³ y 203.000/mm³ respectivamente.

A los 6 meses tras finalización del tratamiento, dos pacientes mantenían la RC y a los 16 meses uno presenta respuesta parcial y está tratamiento con corticoides y el otro paciente (el que respondió más tardíamente) continúa en RC dos años tras la finalización del tratamiento manteniendo cifras de plaquetas de 131.000/mm³ y sin tratamiento adicional.

Todos los pacientes presentaron buena tolerancia al tratamiento no observándose reacciones adversas de interés.

Anemia hemolítica autoinmune

Se autorizó el tratamiento compasivo a dos pacientes. El primero de ellos, fue un hombre de 66 años, no esplenectomizado, tratado previamente con clorambucilo para tratar la LLC y esteroides al presentar episodios de AHAI. También había sido tratado previamente con ciclofosfamida, vincristina y prednisona mensual recibiendo 8 ciclos. Posteriormente presentó nuevos episodios de AHAI por lo que se decidió tratar mensualmente con rituximab (375 mg/m²), ciclofosfamida (750 mg/m²) y dexametasona (12 mg durante 7 días) recibiendo 6 dosis. La concentración de hemoglobina al inicio era 11,6 g/dL y presentaba test de Coombs directo positivo. Tras el tratamiento, el paciente alcanzó RC con hemoglobina de 13,7 g/dL. La respuesta comenzó a las 6 semanas de

iniciar el tratamiento y la RC se obtuvo a las 12 semanas. A los dos meses tras la administración del último ciclo se negativizó el Coombs directo, y a los 8 meses mantenía la respuesta completa con una hemoglobina alcanzada de 13,7 mg/dL. Entre el 2º y 3º ciclo presentó diarrea, dolor abdominal y fiebre de 5 días de evolución resolviéndose sin problemas.

El segundo fue un hombre de 69 años, no esplenectomizado, con diagnóstico asociado a LLC-B tratado con fludarabina y esteroides. Presentaba test de Coombs directo positivo y la concentración de hemoglobina al inicio era 8,3 g/dL. Se trató con rituximab a dosis de (375 mg/m²), ciclofosfamida (750 mg/m²) y dexametasona (12 mg durante 7 días). Tras recibir 2 dosis, la concentración de hemoglobina aumentó hasta 11,2 g/dL obteniéndose una RC. A los 6 meses tras el tratamiento presentó concentración de hemoglobina de 14,1 g/dL y a los 12 meses de 15,4 g/dL y test de coombs negativo. El paciente sufrió reacción leve que remitió con hidrocortisona y disminución de la velocidad de infusión, sin ser necesaria la suspensión del tratamiento.

DISCUSIÓN

La RC al tratamiento de PTA con rituximab descrita en la bibliografía^{1,8} es alrededor del 50% y la respuesta mantenida después de 10-18 meses tras tratamiento se describe entre 25-30% de los pacientes. En concordancia con estos resultados el 75% de nuestro pacientes con PTA tratados con rituximab alcanzaron RC tras el tratamiento. El tiempo en alcanzar la RC es variable observándose respuestas tardías. La respuesta mantenida se observó en todos los pacientes incluso se mantienen al año del tratamiento en dos pacientes (50%). No se observaron reacciones adversas destacables durante el tratamiento ni un año después.

Rituximab en AHAI parece también ser efectivo en AHAI asociada a síndromes linfoproliferativos. A dosis de 375 mg/m² semanales durante 4 semanas se consiguen remisiones completas según bibliografía alrededor de un 40% y mantenidas durante 15-22 meses después del tratamiento sin encontrarse efectos adversos severos o infecciones derivadas, presentando buen perfil de seguridad¹⁴. El 100% de nuestros pacientes con AHAI asociada a patologías linfocitarias obtuvo respuesta completa. El tiempo en alcanzar la RC es variable de 2 a 6 semanas. Este tratamiento no presentó efectos adversos importantes a corto plazo.

A pesar de tener estas alteraciones una fisiopatología conocida desde hace más de 50 años, los esquemas terapéuticos están basados en opiniones de expertos. La literatura adolece de ensayos clínicos que permitan una terapia más racional, conocer sus marcadores de severidad o pronósticos, definir factores predictivos de respuesta y duración de esta, la dosis y el esquema de administración óptima y de la implicación del uso de las terapias combinadas.

Bibliografía

1. Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 (Supl. 11): 1340-6.
2. Virgolini L, Marzocchi V. Rituximab in autoimmune diseases. *Bio-med Pharmacother* 2004; 58 (Supl. 5): 299-309.
3. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola G, Rosito P, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 2003; 101 (Supl. 10): 3857-61.
4. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (Supl. 6): 1484-92.
5. Barquero-Romero J, García Domínguez M, Pérez Miranda M. Efficacy of therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in a patient with autoimmune hemolytic anemia associated. *Med Clin (Barc)* 2005; 124 (Supl. 13): 517-8.
6. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002; 69 (Supl. 4): 258-71.
7. Chong BH, Ho SJ. Autoimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (Supl. 8): 1763-72.
8. Calabresi AR, Veith RW, Rigby PG. High-dose cycles of dexamethasone in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J La State Med Soc* 2004; 156 (Supl. 5): 269-72.
9. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140 (Supl. 2): 112-20.
10. 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: 952-7.
11. Maloisel F, Andres E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumariannou A, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med* 2004; 116 (Supl. 9): 590-4.
12. Bierling P, Godeau B. Intravenous immunoglobulin for autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hum Immunol* 2005; 66 (Supl. 4): 387-94.
13. Ballow M. Clinical and investigational considerations for the use of IGIV therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62 (16 Supl. 3): S12-8; quiz S19-21.
14. Robak T. Monoclonal antibodies in the treatment of autoimmune cytopenias. *Eur J Haematol* 2004; 72 (Supl. 2): 79-88.
15. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Feuerstein M, Leonard J, Amadori S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 125: 232-9.