

Uso de rituximab en trombocitopenia inmune.

Experiencia en el Hospital de Clínicas

Dres. Maynés López*, Carolina Oliver†, Sofía Grille†, Stephanie Viroga*, Camila Ramos‡, Noelia Speranza§, Cecilia Guillermo¶, Gustavo Tamosiunas**

Departamento de Farmacología y Terapéutica y Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina. Universidad de la República, Uruguay

Resumen

Introducción: rituximab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al antígeno CD20 expresado en los linfocitos B. El uso de rituximab en el tratamiento de la trombocitopenia inmune refractaria no se encuentra aprobado en su ficha técnica.

Objetivo: describir las características clínicas, la respuesta terapéutica y los aspectos vinculados a la seguridad con el uso de rituximab en los pacientes con trombocitopenia inmune refractaria asistidos en la Cátedra de Hematología del Hospital de Clínicas y revisar la evidencia sobre el beneficio clínico esperado en este grupo de pacientes.

Material y método: se realizó un estudio descriptivo de los pacientes con trombocitopenia inmune refractaria asistidos en la Cátedra de Hematología del Hospital de Clínicas a quienes se les prescribió rituximab. Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed sobre el uso de rituximab en este tipo de patología.

Resultados: se trataron cuatro pacientes con trombocitopenia inmune refractaria con rituximab. Se obtuvo respuesta en tres de cuatro pacientes. La media de tiempo de respuesta fue 9,25 semanas. La respuesta se ha mantenido en los tres pacientes. No se registraron efectos adversos durante la perfusión de rituximab. La evidencia publicada se limita a estudios observacionales, en adultos, con pocos pacientes, habiendo mostrado respuestas favorables.

Conclusiones: existen limitaciones en la evidencia sobre el tratamiento de la trombocitopenia inmune refractaria, pero rituximab constituye una alternativa efectiva. Es indispensable la integración clínica para monitorizar la efectividad y seguridad del uso de anticuerpos monoclonales, especialmente en indicaciones no aprobadas.

Palabras clave: RITUXIMAB
TROMBOCITOPENIA INMUNE
USO FUERA DE PROSPECTO

Keywords: RITUXIMAB
IMMUNE THROMBOCYTOPENIA
OFF-LABEL USE

* Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

† Asistente de la Cátedra de Hematología, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

‡ Ayudante del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

§ Profesora Agregada del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

¶ Profesora Agregada de la Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

** Profesor del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Dra. Maynés López. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas, Avda. Italia s/n. CP 11600.

Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: mlopezpampin@gmail.com

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 16/9/13

Aceptado: 10/2/14

Tabla 1. Criterios de respuesta al tratamiento en trombocitopenia inmune⁽⁴⁾

Nomenclatura para definir los criterios de respuesta al tratamiento en trombocitopenia inmune	
Remisión completa	Recuento plaquetario $>100.000/\text{mm}^3$ en ausencia de hemorragia
Respuesta	Recuento plaquetario $\geq 30.000/\text{mm}^3$ o incremento en más de dos veces la cifra basal y en ausencia de hemorragia
No respuesta	Recuento plaquetario $<30.000/\text{mm}^3$ o incremento inferior a dos veces la cifra basal o presencia de síntomas hemorrágicos
Pérdida de respuesta	Recuento plaquetario $<100.000/\text{mm}^3$ o hemorragia (si RC previa) o recuento $<30.000/\text{mm}^3$ o menos de dos veces del valor basal o hemorragia (si R previa)
Corticodependencia	Necesidad de dosis repetidas o mantenidas de glucocorticoides para mantener un recuento plaquetario $\geq 30.000/\text{mm}^3$ y/o evitar la hemorragia
Trombocitopenia inmune refractaria	No alcanzar respuesta o pérdida de respuesta luego de la esplenectomía, con necesidad de tratamiento continuado para disminuir el riesgo de hemorragia

Introducción

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une específicamente al antígeno CD-20, expresado en los linfocitos pre B y B maduros, tanto normales como tumorales. Actúa mediante su unión al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, lo cual desencadena una respuesta inmune para mediar la lisis de las células B a través de citotoxicidad directa e indirecta a través del complemento, y también induce la muerte celular por apoptosis.

La agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA), aprobó rituximab (Rituxan®) en 1997 para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de células B con CD20 positivo, solo o combinado con quimioterapia, de la leucemia linfocítica crónica combinado con quimioterapia (fludarabina y ciclofosfamida) y para el tratamiento de la artritis reumatoidea moderada a severa con respuesta inadecuada al tratamiento con anti TNF combinado con metotrexate en adultos⁽¹⁾. En 1998, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprueba el uso de rituximab (Mab Thera®) para las mismas indicaciones⁽²⁾. En abril del 2011, la FDA extiende su aprobación para el tratamiento de la granulomatosis con poliangeítis y la poliangeítis microscópica asociado a glucocorticoides en pacientes adultos. En Uruguay, rituximab integra el formulario terapéutico de medicamentos del Ministerio de Salud Pública y está indicado para el tratamiento del linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes, folicular y manto, y mantenimiento en el linfoma folicular, así como para el tratamiento de la ar-

tritis reumatoidea, financiado por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) en estas indicaciones.

La trombocitopenia inmune se caracteriza por una disminución de la vida media plaquetaria, determinada por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra los complejos glicoproteicos de la membrana; además, también se plantea la reducción de la producción plaquetaria por daño directo de megacariocitos por anticuerpos. La trombocitopenia inmune puede ser idiopática –diagnóstico de exclusión– o estar asociada a infecciones (VIH, VHC, *Helicobacter pylori*), síndromes linfoproliferativos, lupus eritematoso sistémico, anticuerpos antifosfolípicos o medicamentos.

El objetivo del tratamiento de la trombocitopenia inmune está dirigido a alcanzar recuentos plaquetarios en rango de seguridad para evitar complicaciones hemorrágicas, por lo que se recomienda iniciar tratamiento con plaquetopenias menores a $30.000/\text{mm}^3$ o entre $30.000/\text{mm}^3$ y $50.000/\text{mm}^3$ en pacientes con mayor riesgo de sangrado.

Actualmente el tratamiento de referencia lo constituyen los glucocorticoides sistémicos y el uso de inmunoglobulina intravenosa cuando se requiere un incremento rápido del número de plaquetas⁽³⁾. Con este tratamiento se obtienen respuestas clínicas favorables en la mayoría de los casos (60% a 90%); sin embargo, la probabilidad de permanecer en remisión es más baja y difiere según el corticoide utilizado, siendo con prednisona de 15% a los diez años. Para el caso de pacientes refractarios, recaídos o corticodependientes, se plantea la esplenectomía o agonistas de la trombopoyetina (tabla 1)⁽⁴⁾.

Tabla 2. Resumen de las principales características de los pacientes y tiempo de respuesta a rituximab

Caso	Edad	Sexo	Evolución de la trombocitopenia (años)	Número de plaquetas/mm ³ previo a rituximab	Tratamientos previos	Tiempo de respuesta (semanas)	Duración respuesta (meses)
1	61	F	1	11.000	P, E, Ig, Aza	4	5
2	22	F	15	<1.000	P, E, Ig, M, Vin, C	7	36
3	60	F	21	4.000	P, E, Ig, M, C, MFM	26	25
4	76	M	8	7.000	P, D, M, C, Ig	0	0

P: prednisona, E: esplenectomía, Ig: inmunoglobulina, M: metilprednisolona, Vin: vincristina, C: ciclofosfamida, MFM: micofenolato de mofetilo

No existe consenso en cuanto a la mejor estrategia terapéutica para los pacientes refractarios a la esplenectomía y se han sugerido algunas opciones, como el uso de azatioprina, vincristina, danazol o rituximab⁽³⁾.

Rituximab se ha asociado con una reducción de anticuerpos antiplaquetarios y un incremento del número de plaquetas, hecho que se vincula a su mecanismo de acción. El uso de medicamentos en indicaciones no aprobadas en sus fichas técnicas (indicaciones fuera de prospecto, *off-label*) es frecuente en la práctica clínica hospitalaria, con frecuencias que varían entre diferentes países y especialidades desde 20% hasta más de 50% en áreas como oncología o pacientes pediátricos⁽⁵⁻⁷⁾. Las condiciones de uso *off-label* pueden ser diversas. Puede constituir una alternativa efectiva necesaria cuando no hay opciones de tratamiento aprobadas para una enfermedad o población de pacientes (enfermedades graves, de baja frecuencia, niños, mujeres embarazadas) y cuando su selección está basada en el mecanismo de acción y efectos farmacológicos esperados, o porque aunque haya evidencia de eficacia, no se ha autorizado su uso para esa indicación (en trámite o no solicitada).

Desde el 2010, en el Departamento de Farmacología y Terapéutica funciona el Centro de Información de Medicamentos (CIM), que tiene como objetivo brindar información evaluada, procesada e independiente a profesionales de la salud para contribuir al uso racional de medicamentos. Entre sus funciones brinda asesoramiento al Comité de Terapéutica del Hospital de Clínicas. La mayoría de las consultas que llegan desde el Comité de Terapéutica son referidas a pedidos de compra de anticuerpos monoclonales para indicaciones no cubiertas por el FNR, correspondiendo en la mayoría de los casos a su uso en indicaciones no aprobadas. En el caso de las solicitudes de rituximab para el tratamiento de trombocitopenia inmune refractaria que llegaron al CIM, se recomendó su compra.

El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas, la respuesta terapéutica y aspectos vinculados a la seguridad con el uso de rituximab en los pacientes con trombocitopenia inmune refractaria asistidos en la Cátedra de Hematología del Hospital de Clínicas y revisar parte de la evidencia disponible sobre el beneficio clínico esperado en este grupo de pacientes.

Material y método

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en base a la revisión de historias clínicas de todos los pacientes con trombocitopenia inmune refractaria asistidos en la Cátedra de Hematología del Hospital de Clínicas a quienes se les prescribió rituximab. Las historias fueron revisadas durante el mes de febrero de 2013. Las variables analizadas fueron sexo, edad, trombocitopenia inmune idiopática o secundaria y tratamientos recibidos.

La respuesta se consideró favorable cuando el número de plaquetas era superior a 30.000/mm³. El tiempo hasta la respuesta se midió en semanas luego de la primera dosis de rituximab y se describe su media y rango.

Para revisar la evidencia disponible se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, limitada a estudios en adultos, utilizando las palabras claves “rituximab and thrombocytopenia”, sin límite de tiempo de publicación. Se excluyeron estudios que utilizaban rituximab asociado a glucocorticoides en la primera línea de tratamiento.

Resultados

Se trataron cuatro pacientes con trombocitopenia inmune refractaria con rituximab (tabla 2).

Primer caso: paciente de 62 años, de sexo femenino, con antecedentes personales de liquen plano. Trombocitopenia inmune idiopática diagnosticada en agosto de 2011 con plaquetopenia de 10.000/mm³ y epistaxis,

nunca presentó sangrados viscerales. Recibió tratamiento con inmunoglobulina y corticoides, presentando corticodependencia inicialmente y luego corticorresistencia. Se realizó esplenectomía en enero de 2012. Dado que mantenía plaquetopenia severa se inició azatioprina 50 mg cada 12 horas. Bajo tratamiento con prednisona y azatioprina mantiene 11.000 plaquetas/mm³, por lo que en setiembre de 2012 se inicia rituximab, recibiendo la última dosis el 10 de octubre, obteniéndose un recuento plaquetario de 72.000/mm³. El último hemograma disponible de febrero de 2013 informaba 300.000 plaquetas/mm³.

Segundo caso: paciente de 22 años, de sexo femenino, portadora de trombocitopenia inmune diagnosticada a los 7 años. Se descartaron causas secundarias. Recibió tratamiento con prednisona máximo 50 mg/día, mínimo 10 mg/día. Se realizó esplenectomía en 2009. Presentó múltiples ingresos por plaquetopenia severa y sangrado con respuestas transitorias a metilprednisolona, inmunoglobulina, vincristina y ciclofosfamida. Ingresó al Hospital de Clínicas en noviembre de 2009 con recuento menor a 1.000 plaquetas/mm³.

El 1° de diciembre de 2009 se inició rituximab, recibiendo la última serie el 22 de diciembre. Se obtuvo respuesta con un recuento de 56.000 plaquetas/mm³ el 20 de enero de 2010. En febrero de 2013, la respuesta se mantenía con recuentos plaquetarios mayores a 100.000/mm³.

Tercer caso: paciente de 60 años, de sexo femenino, portadora de trombocitopenia inmune diagnosticada en 1990, en la que también se excluyeron causas secundarias. Se realizó esplenectomía en 1992. Ha presentado múltiples empujes con plaquetopenia menor a 10.000/mm³. Recibió tratamiento con prednisona, azatioprina, inmunoglobulina, metilprednisolona, ciclofosfamida, ciclosporina y micofenolato de mofetilo. Ingresó en enero de 2011 por epistaxis y plaquetopenia de 4.000/mm³. Se inició rituximab el 18 de enero durante cuatro semanas. En el hemograma, realizado el 14 de julio de 2011, presentaba 53.000 plaquetas/mm³. Al momento de cierre de la revisión de datos de este estudio, la paciente permanecía en remisión.

Cuarto caso: paciente de 76 años, de sexo masculino, portador de hipertensión arterial esencial en tratamiento con dieta hiposódica y enalapril y leucemia linfocítica crónica diagnosticada en 2004, estadio IA, CD 38 negativo. Recibió tratamiento en 2009 con clorambucil, prednisona, ciclofosfamida y CHOP. Portador de trombocitopenia inmune secundaria, corticorresistente. Recibió prednisona, dexametasona, metilprednisolona, ciclofosfamida e inmunoglobulina con respuesta parcial.

Ingresó al Hospital de Clínicas en diciembre de 2011 por enterorragia y se constató en el hemograma 7.000 plaquetas/mm³.

Se inició rituximab, sin respuesta al tratamiento, falleciendo en abril de 2012 por complicaciones hemorrágicas e infecciosas.

En todos los casos se realizó rituximab 500 mg intravenoso, administrándose en infusión de seis horas, semanal, durante cuatro semanas. Se realizó premedicación con clorfeniramina, hidrocortisona y dipirona. La administración de rituximab se realizó en salas de internación de la Cátedra de Hematología, con acceso rápido a áreas de reanimación. No se registraron efectos adversos durante la perfusión en ninguno de los pacientes. Se obtuvo respuesta en tres de los cuatro pacientes. La media de tiempo de respuesta fue de 9,25 semanas (rango: 4-26). La respuesta se ha mantenido en los tres pacientes, media de 16,5 meses (5-36).

Revisión de la literatura

Para el tratamiento de la trombocitopenia inmune, rituximab ha sido estudiado en pacientes refractarios al tratamiento con glucocorticoides, la mayoría esplenectomizados, y refractarios a otros tratamientos. Los estudios disponibles son en su mayoría observacionales, en adultos y en un número limitado de pacientes. En un estudio de 2009⁽⁸⁾, que incluyó a 17 pacientes adultos esplenectomizados refractarios con recuentos plaquetarios menores a 30.000/mm³, rituximab fue efectivo en 82% (14/17) de los pacientes: dos pacientes tuvieron respuestas completas (más de 100.000 plaquetas/mm³), ocho tuvieron respuestas parciales (más de 50.000 plaquetas/mm³) y cuatro pacientes entre 30.000 y 50.000 plaquetas/mm³. La media de tiempo para alcanzar respuesta fue de 11 semanas (rango: 2-13) luego de la dosis inicial. En 10/14 pacientes con respuesta favorable se mantuvieron recuentos plaquetarios mayores a 50.000/mm³ a los seis meses de tratamiento.

Otro estudio prospectivo del año 2007⁽⁹⁾ que incluyó 18 pacientes adultos de similares características, 28% alcanzó un recuento plaquetario mayor a 100.000, 28% mayor a 50.000, 22% entre 30.000 y 50.000 y en 11% falló el tratamiento. La media de respuesta fue de 14 semanas. El 67% mostró una respuesta mantenida por un mínimo de seis meses. La duración media de respuesta fue de 54 meses para los que alcanzaron más de 100.000 plaquetas. En una revisión publicada en 2007⁽¹⁰⁾, que incluyó 19 trabajos observacionales y un total de 313 pacientes con el objetivo de valorar efectividad y seguridad (18 estudios de cohortes) se evidenció un recuento plaquetario mayor de 150.000/mm³ en 46,3%, respuesta parcial (50.000-150.000/mm³) en 24% y mayor a 50.000/mm³ plaquetas en 62,5%.

Tabla 3. Resumen de los resultados en los estudios analizados

Autor	n pacientes	Edad en años Media (rango)	n pacientes esplenectomizados	Respuesta (%)	Tiempo de respuesta (sem)
Pasa, et al ⁽⁷⁾	17	37 (24-66)	17	82	11 (2-13)
García Chávez, et al ⁽⁸⁾	18	43,5 (17-70)	15	78	14 (4-32)
Arnold, et al ⁽⁹⁾	313	¿(16-89)	158	62,5	5,5 (3-6,6)
Patel, et al ⁽¹⁰⁾	72	39 (18-78)	23	57	

Más de la mitad de los pacientes presentaban esplenectomía. Murieron nueve pacientes (2,9%). Otro trabajo, publicado en 2012⁽¹¹⁾, incluyó estudios clínicos de niños y adultos con trombocitopenia inmune con el objetivo de describir la respuesta a cinco años del tratamiento con rituximab en pacientes que alcanzaron una respuesta inicial mayor a 50.000/mm³ plaquetas. Se incluyeron 77 adultos y 66 niños. El 57% de los adultos presentaron respuesta clínica inicial y en 21% la respuesta se mantuvo hasta cinco años luego del tratamiento. Un estudio retrospectivo de 21 pacientes con leucemia linfocítica crónica y trombocitopenia inmune refractarios a corticoides y con diferentes planes terapéuticos, mostró respuesta completa o parcial en 86% de los pacientes luego de cuatro ciclos de rituximab. La duración media de la respuesta fue de 21 meses⁽¹²⁾. En un ensayo clínico fase 2, que evaluó eficacia y seguridad de rituximab en 60 adultos con trombocitopenia inmune refractaria, candidatos a esplenectomía, 40% obtuvieron respuestas mantenidas al año, 24/60 (IC95%, 28%-52%)⁽¹³⁾.

En suma, los estudios disponibles son en su mayoría observacionales, en adultos y en un número limitado de pacientes. Todos los trabajos utilizan como variable primaria el número de plaquetas, lo que coincide con el objetivo terapéutico que se plantea en esta enfermedad, habiendo demostrado efectividad en más de la mitad de los pacientes tratados (tabla 3).

Con respecto a la seguridad, rituximab puede determinar reacciones adversas graves vinculadas a la infusión. Se ha descrito un síndrome de liberación de citoquinas caracterizado por disnea, broncoespasmo, urticaria, angioedema hasta en 10% de los pacientes. Este hecho ha motivado alertas en varias agencias reguladoras de medicamentos a nivel internacional. Para minimizar este riesgo se recomienda administrarlo en áreas con acceso a reanimación cardíaca, premedicación con analgésicos, antihistamínicos y corticoides e iniciar perfusión intravenosa con una velocidad de 50 mg/hora y aumentarla de acuerdo a la tolerancia⁽¹⁴⁾.

En los trabajos analizados, la frecuencia de reacciones adversas durante la primera infusión fue de 35%-40%, re-

portándose fiebre, dolor muscular, exantema y broncoespasmo^(8,9). En todos los casos las reacciones fueron leves a moderadas y no se discontinuó tratamiento. En relación al riesgo de infecciones oportunistas, se sabe que rituximab, además de su efecto sobre células B, altera la inmunidad celular y determina neutropenia e hipogamaglobulinemia⁽¹⁵⁾. Se reportaron pocos casos de infecciones e hipogamaglobulinemia, aproximadamente 2%⁽¹¹⁾. El aumento del riesgo de infecciones en pacientes tratados con rituximab es multifactorial (pacientes con neoplasias hematológicas, enfermedades autoinmunes, tratamientos concomitantes), por lo que su incidencia es difícil de establecer. En pacientes con trombocitopenia inmune no esplenectomizados se observó una menor respuesta inmunológica a la vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b⁽¹⁶⁾. En ninguno de los estudios analizados se observaron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva ni reactivación de virus de hepatitis B.

Discusión

Si bien rituximab fue efectivo en la mayoría de los casos, con un tiempo medio de respuesta similar al reportado en otros trabajos, es una serie de pocos pacientes, lo que limita las conclusiones. No fueron reportadas reacciones adversas durante la perfusión de rituximab. Es un trabajo retrospectivo, mediante revisión de historias clínicas, lo que dificulta evaluar otras variables de seguridad que son de gran importancia.

El perfil de reacciones adversas de los medicamentos biológicos es diferente al de los medicamentos de síntesis, ya que por su estructura determinan antigenicidad y reacciones de hipersensibilidad. Además, los datos de los estudios clínicos son limitados a una población seleccionada y en general de baja prevalencia. Muchos factores pueden afectar la seguridad de los medicamentos cuando se usan en indicaciones no aprobadas, como las comorbilidades, el uso de otros medicamentos concomitantes y diferencias farmacocinéticas.

Es fundamental la monitorización a corto y largo plazo en el uso de anticuerpos monoclonales, pues son

de alto costo, se utilizan en situaciones clínicas especiales, de baja prevalencia, por lo que existe dificultad en generar evidencia mediante ensayos controlados.

A pesar de las limitaciones de la información y el bajo número de pacientes, los resultados observados apoyan su lugar en los pacientes con trombocitopenia inmune refractaria.

La evidencia analizada no aporta información de ensayos clínicos sino de estudios observacionales que concluyen que rituximab fue efectivo en pacientes esplenectomizados. Queda sin responder la pregunta de si rituximab en forma efectiva y segura puede evitar la esplenectomía y con esto la morbilidad de la cirugía y el riesgo de infecciones posesplenectomía.

Recientemente se dispone en nuestro medio de otros medicamentos aprobados para el tratamiento de la trombocitopenia inmune, como el trombopag, un agonista del receptor de la trombopoyetina de administración vía oral que induce la proliferación y diferenciación de megacariocitos en las células progenitoras de la médula ósea.

Eltrombopag es aprobado por FDA y EMA para el uso en adultos esplenectomizados con trombocitopenia inmune idiopática refractarios a corticoides e inmunoglobulina, y para pacientes no esplenectomizados en quienes la cirugía esté contraindicada. Su eficacia se evidenció en dos ensayos clínicos fase III, comparado con placebo, con un total de 300 pacientes donde en 70% de los pacientes tratados se observaron recuentos plaquetarios mayores a $50.000/\text{mm}^3$. No se dispone de estudios comparativos entre rituximab y eltrombopag, pero constituye una alternativa eficaz^(17,18).

Este trabajo se enmarca dentro de las actividades del CIM del Departamento de Farmacología, que incluye la integración clínica y el seguimiento de las consultas realizadas, sobre todo aquellas vinculadas al uso de medicamentos especiales, como en este caso el uso *off-label* de rituximab en el tratamiento de la trombocitopenia inmune refractaria.

Conclusiones

Existen limitaciones de la evidencia en tratamientos farmacológicos de enfermedades graves, de baja frecuencia, donde no es posible realizar ensayos clínicos para conocer su eficacia. Esto sucede con la trombocitopenia inmune refractaria, por lo que los datos aportados se suman a la evidencia disponible en base a resultados en la práctica clínica. El uso de rituximab en el tratamiento de la trombocitopenia inmune refractaria fue efectivo en la mayoría de los casos, por lo que puede considerarse que fue una opción terapéutica adecuada para este pequeño grupo de pacientes. Los datos presentados son similares a los obtenidos en otras series de casos publicadas. No

está definido su lugar en la terapéutica comparado con agonistas de la trombopoyetina ni su utilización previa a la esplenectomía. El uso de medicamentos fuera de prospecto requiere una monitorización más estricta de efectividad y seguridad que la de los medicamentos usados según las indicaciones aprobadas.

Abstract

Introduction: rituximab is a monoclonal antibody that specifically binds to the B-lymphocyte antigen CD20. Use of rituximab in the treatment of refractory immune thrombocytopenia (ITP) is not approved in its technical specifications.

Objective: to describe the clinical characteristics, response to treatment and safety in connection with the use of rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia who are treated at the Hematology Service of the University Hospital, and to review the evidence on the clinical benefits expected for this group of patients.

Method: a descriptive study of patients with refractory immune thrombocytopenia who were seen at the Hematology Service of the University Hospital and who were treated with rituximab was conducted. A bibliographic search on the use of rituximab in this disease was done using PubMed.

Results: four patients with refractory immune thrombocytopenia were treated with rituximab. Three patients responded to treatment. Average time of response was 9.25 weeks. Response has been sustained in the three patients. No side effects were evidenced during the perfusion of rituximab. Evidence published is limited to observational studies in adults, with a few patients, and favorable results have been obtained.

Conclusions: there are limitations in the evidence about treatment of refractory immune thrombocytopenia, although rituximab constitutes an effective alternative. The integration of clinicians is essential in order to monitor the effectiveness and safety of the use of monoclonal antibodies, especially when indications lack approval.

Resumo

Introdução: O rituximab é um anticorpo monoclonal que se une especificamente ao antígeno CD20 expressado nos linfócitos B. Seu uso no tratamento da trombocitopenia imune refratária não está aprovado na sua ficha técnica.

Objetivo: descrever as características clínicas, a resposta terapêutica e os aspectos vinculados à segurança do uso de rituximab em pacientes com trombocitopenia imune refratária atendidos na Cátedra de Hematologia do Hospital de Clínicas e fazer uma revisão da evidência

sobre o benefício clínico esperado neste grupo de pacientes.

Material e método: um estudo descritivo dos pacientes com trombocitopenia imune refratária atendidos na Cátedra de Hematologia do Hospital de Clínicas que foram tratados com rituximab foi realizado. Uma pesquisa bibliográfica em PubMed sobre o uso de rituximab neste tipo de patologia foi feita.

Resultados: quatro pacientes com trombocitopenia imune refratária com rituximab foram tratados. Em três dos quatro pacientes se obteve resposta. O tempo médio de resposta foi de 9,25 semanas. A resposta foi mantida nos três pacientes. Não foram registrados efeitos adversos durante a perfusão de rituximab. A evidencia publicada está limitada a estudos observacionais em adultos, com poucos pacientes, mostrando respostas favoráveis.

Conclusões: existem limitações na evidencia sobre o tratamento da trombocitopenia imune refratária, porém o rituximab mostrou ser uma alternativa efetiva. A integração clínica para monitorizar a efetividade e a segurança do uso de anticorpos monoclonais é indispensável, especialmente em indicações não aprovadas.

Bibliografía

1. FDA Drugs. Rituxan®. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo. [Consulta: 12 de agosto de 2013].
2. EMA. MabThera®. Obtenido de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf. [Consulta: 12 de agosto 2013].
3. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2):168-86.
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, 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; 113:2386-93.
5. Garcia-Sabina A, Rabunal Rey R, Martinez-Pacheco R. Review of use of drugs for conditions not included in product characteristics. *Farm Hosp* 2011; 35(5):264-77.
6. Dal Pan G. Pharmacovigilance Focus. Monitoring the safety of off-label medicine use. *Who Drug Information*. Volume 23: World Health Organization; 2009. p 21. Disponible en: <http://digicollection.org/hss/documents/s16050e/s16050e.pdf>. (Consulta: 12 de agosto 2013).
7. Gillick MR. Controlling off-label medication use. *Ann Intern Med* 2009; 150(5):344-47.
8. Pasa S, Altintas A, Cil T, Danis R, Ayyildiz O. The efficacy of rituximab in patients with splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J ThrombThrombolysis* 2009; 27(3):329-33.
9. Garcia-Chavez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, Esparza MG, Vela-Ojeda J, Mexican Hematology Study Group. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol* 2007; 86(12):871-7.
10. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146(1):25-33.
11. Patel VL, Mahevas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119(25):5989-95.
12. D'Arena G, Capalbo S, Laurenti L, Del Poeta G, Nunziata G, Deaglio S, et al. Chronic lymphocytic leukemia-associated immune thrombocytopenia treated with rituximab: a retrospective study of 21 patients. *Eur J Haematol* 2010; 85(6):502-507.
13. Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrère F, Fenaux P, Cheze S, 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(4): 999-1004.
14. Public Communication. 2011-06-07. Health Canada Safety Information on Rituxan (rituximab). Rituxan (rituximab) and severe and/or fatal infusion related reactions in patients with Rheumatoid Arthritis. Disponible en http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2011/rituxan_6_pc-cp-eng.php. [Consulta: 20 de setiembre 2011].
15. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis* 2011; 15(1):e2-16.
16. Nazi I, Kelton JG, Larché M, Snider DP, Heddle NM, Crowther MA, et al. The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2013; 122(11):1946-53.
17. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Kovaleva L, Meddeb B, Kloczko J, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; 357(22):2237-2247.
18. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377:393-402.