

DONACION

No Reg 028690

Catalogador [Signature]

Fecha 23/11/09

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

DIVISION DE CIENCIAS DE LA SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 25
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
EN SALUD
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA.



TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA
REFRACTARIA SECUNDARIA A LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. ROSA ELENA CALDERON SALDIERNA

ASESORES:

DRA. MA. AZUCENA RAMOS SANCHEZ
DRA. YADHIRA MEJIA HOLGUIN
DRA. LAURA ELENA ARANDA BACA

MONTERREY, N. L.

NOVIEMBRE 2009

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 25
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA



TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA REFRACTARIA SECUNDARIA A
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DRA. ROSA ELENA CALDERON SALDIERNA

ASESORES:
DRA. MA. AZUCENA RAMOS SANCHEZ
DRA. YADHIRA MEJIA HOLGUIN
DRA. LAURA ELENA ARANDA BACA

MONTERREY, N.L.

NOVIEMBRE 2008.



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 EN SALUD 1901

FECHA 27/06/2008

Estimado María Azucena Ramos Sánchez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

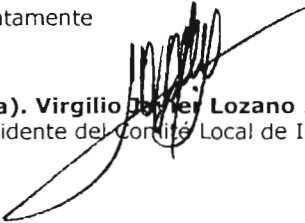
TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA REFRACTARIA SECUNDARIA A LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional


No. de Registro
R-2008-1901-52

Atentamente


Dr(a). Virgilio Domínguez Lozano Leal
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 1901

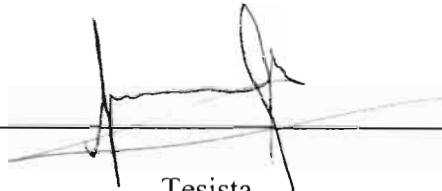
Imprimir

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No 25


DR CARLOS ASTIAZQUEZ MARTINEZ
DIRECTOR DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA REFRACTARIA SECUNDARIA A
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO



Tesista

Dra. Rosa Elena Calderón Saldierna



Asesor

Dra. Ma. Azucena Ramos Sánchez



Asesor

Dra. Yadhira Mejía Holguín



Asesor

Dra. Laura Elena Aranda Baca



Dra. Rosa María Elizondo Zapién
Jefe de División de Educación



Dr. Gerardo del Carmen Palacios Saucedo
Jefe de División de Investigación



Dr. Carlos A. Vázquez Martínez
Director de Educación e Investigación en Salud

DEDICATORIA

Agradezco para empezar a Dios por darme la vida, a través de mis padres, a mis padres, Marco Lino Calderón Guzmán y Rosa María Saldierna por su cuidado, dedicación, amor, apoyo constante e incansable, que gracias a ellos soy un ser humano que disfruta de su vida, con espíritu de superación a través del vivir diario, Ellos me dieron la oportunidad de estudiar la carrera de médico, ardua tarea que he llevado a cabo, a través de mis años de estudiante, algunos días teñidos de gris por el dolor ajeno, otros de satisfacción por ver que la ciencia ayuda al ser humano y por cristalizarse mis metas profesionales. Gracias a mi hermano Marco Lino mi alma gemela, sonrisa en cada momento.

Gracias a todos mis amigos y compañeros a través de este tiempo, y gracias a mis maestros por ayudarme a pulir y desarrollar mis habilidades diariamente.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco también a todos mis maestros del curso central de Medicina Interna de la Unidad Medica de Alta especialidad, del Noreste #25, al las doctoras del departamento de Reumatología en especial a la Dra. Azucena Ramos, por contribuir al conocimiento científico, diariamente y a través de este trabajo de tesis que aporta un granito de arena al conocimiento internacional sobre lupus. Así como también a la Dra. Yadhira Mejía, A la Dra. Souza y a la Dra. Laura Elena Aranda, a todos gracias por permitir ser esto posible.

INDICE

ANTECEDENTES	01
JUSTIFICACION.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
HIPOTESIS.....	12
OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	13
MATERIAL Y METODOS.....	14
Diseño del estudio	14
Lugar o sitio del estudio	14
Criterios de selección de la muestra.....	15
Definición de Variables.....	16
Tamaño de la muestra.....	19
Técnica de muestreo.....	19
Análisis estadístico.....	20
ASPECTOS ETICOS.....	21
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	22
RECURSOS DISPONIBLES.....	23
EXPERIENCIA DEL GRUPO.....	24
RESULTADOS.....	25
DISCUSION.....	28
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	31
BIBLIOGRAFIA.....	32
ANEXOS.....	37

RESUMEN ESTRUCTURADO

TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA REFRACTARIA SECUNDARIA A LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Calderón Saldierna Rosa Elena, Ramos Sánchez María Azucena, Mejía Holguín Yadhira, Aranda Baca Laura Elena. Departamento de Reumatología, Unidad Médica de Alta Especialidad, HE No. 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León.

ANTECEDENTES. La trombocitopenia es una manifestación de actividad del Lupus Eritematoso Sistémico. En los últimos años se ha reportado que el rituximab es una alternativa de tratamiento para estos pacientes.

OBJETIVO. Evaluar la respuesta de la trombocitopenia refractaria secundaria a LES con el uso de rituximab, así como el tiempo de máximo efecto y el tiempo de recaída en nuestro hospital.

MATERIAL Y METODOS. Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico. Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de LES según los criterios del ACR que recibieron tratamiento con rituximab (2 gramos) para la trombocitopenia refractaria, se obtuvieron datos socio demográficos, duración del LES, terapia previa con inmunosupresores, recuento de plaquetas basales, y cada mes durante 6 meses después de la infusión de rituximab. Se analizó la proporción de pacientes que lograron remisión completa, definido como una cuenta plaquetaria mayor de 100 mil/mm^3 , así como el tiempo que se tardó en alcanzar el máximo efecto y el tiempo que se mantuvo la remisión. Se compararon las características del grupo respondedor con el no respondedor. También se recabó los eventos adversos secundarios a la infusión del medicamento.

El análisis estadístico incluyó medidas de tendencia central, t de student para comparar medias y χ^2 para comparar proporciones.

RESULTADOS: Se aplicaron dieciséis tratamientos en 13 pacientes, con edad media de 28 ± 9 años y tiempo medio de duración del LES de 68 ± 44 meses, con una cuenta media plaquetaria de 38 ± 29 mil. En 14 tratamientos (87%) se logró remisión después de 5 ± 2 semanas y 2 pacientes (12.5%) fueron no respondedores. Una de ellas murió por hemorragia masiva. El tiempo medio de respuesta sin recaída fue de 15.6 ± 6 meses. Tres pacientes perdieron el seguimiento y 3 murieron de infecciones no asociadas al tratamiento.

CONCLUSIONES: El rituximab es una alternativa en el tratamiento de pacientes con trombocitopenia refractaria secundaria a LES y el tiempo de remisión sin recaída fue mayor de un año.

ANTECEDENTES

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es el prototipo de las enfermedades crónicas autoinmunes y se caracteriza por dar afección multiorgánica de tal manera que los pacientes pueden presentar afección cutánea, de mucosas, serosas, hematológicas, pulmonares, renales, articulares, sistema nervioso central y periférico; además de tener múltiples autoanticuerpos circulantes. Es más frecuente en mujeres con una relación de 7:1 con respecto a los hombres; es más frecuente en la mujer en etapa reproductiva que va de los 15 a los 40 años de edad. (1)

La prevalencia de lupus varía de 40 casos por 100,000 personas en Europeos a más de 200 por 100,000 en personas de raza negra, En estados Unidos el número de pacientes con lupus excede los 250, 000. Y la tasa de supervivencia a 4 años mejoró de un 50% en el año de 1950 a un 80% en la actualidad, aun así los pacientes que son diagnosticados a los 20 años de edad tienen probabilidad de 1 en 6, de morir a los 35 años secundario al lupus o a infecciones, así como por infarto agudo al miocardio o accidente vascular cerebral. (1)

La patogenia de la enfermedad no se conoce con precisión; dentro de los factores que han sido estudiados se encuentran alteraciones genéticas, inmunológicas, hormonales, ambientales e infecciones virales, sin embargo se propone que la enfermedad se desencadene por mecanismo multifactorial.

Se han descrito locus de susceptibilidad genética, así como el gen del complejo mayor de histocompatibilidad como el HLA-A, B8 Y DR3.

No está claro como las hormonas pueden promover el desarrollo del lupus, así como algunos virus como el Epstein Barr Virus (EBV) en donde se han encontrado anticuerpos contra el virus el 99% de los pacientes y el DNA de este virus en el 100% de los pacientes con lupus, en comparación con grupos controles sanos. De los factores ambientales el más importante es la radiación ultravioleta. Los anticuerpos anti DNA de doble cadena son altamente específicos del lupus, están presentes hasta en el 70% de pacientes con lupus y en menos del 0.5% de personas sanas o en pacientes con otras enfermedades autoinmunes (1).

Autoanticuerpos

Se ha visto que los autoanticuerpos patogénicos en pacientes con lupus tienen particularidades específicas, investigaciones en laboratorio muestran que los anticuerpos anti IgG de alta afinidad, producen más daño tisular que los IgM o los de baja afinidad IgG; el antígeno se une a la inmunoglobulina en la superficie del linfocito B y entonces estimula a esta célula para que prolifere y de esta manera produzca inmunoglobulinas de alta afinidad a ese antígeno, este proceso mediado por antígenos puede ocurrir solo en los linfocitos B que han sido estimulados por los linfocitos T así como por el antígeno, este proceso se denomina, linfocito T cooperador.

Cada linfocito T lleva en su superficie moléculas receptoras con habilidad para interactuar con un antígeno en particular cuando es presentado con el receptor de célula T en un complejo con una molécula del CMH en la superficie de la célula presentadora de antígenos. La célula presentadora de antígenos debe de interactuar molecularmente con el

linfocito T mediante co-estimulación, mediante moléculas que incluyen el CD40-CD40 ligando y CD28-B7 que generan la segunda señal requerida para la activación de la célula T. La célula T produce citocinas que afectan la división celular de la célula B lo que promueve la producción de anticuerpos IgM e IgG, estos anticuerpos a su vez se encuentran fuertemente ligados al daño tisular en el lupus (1).

Pujo et al. Detectaron anticuerpos antinucleosoma y anticuerpos antiplaquetarios en el suero de 56 de 90 pacientes con lupus y un total de 29 de 90 pacientes presentaban trombocitopenia, con una importante correlación entre trombocitopenia y la presencia de anticuerpos antiplaquetarios (1).

La destrucción de plaquetas es causada por la unión de autoanticuerpos principalmente IgG a componentes de la membrana plaquetaria, frecuentemente a la glucoproteína IIb-IIIa o con el complejo Ib-IX, propiciando su destrucción por el sistema reticuloendotelial. El bazo es un sitio importante en donde se lleva a cabo esta destrucción y además un sitio fundamental para la formación de anticuerpos anti-plaqueta.

Los autoanticuerpos son los agentes mayormente involucrados en el daño tisular de esta enfermedad es por esto que el tratamiento va dirigido a mantener un equilibrio en la disregulación inmune de manera directa o indirecta utilizando diferentes esquemas de tratamiento como esteroides, inmunosupresores, inmunomoduladores, plasmaféresis, entre otros.

En 1982 la Asociación Americana de Reumatología (ARA) estableció los criterios de clasificación para el LES, facilitando su estudio a nivel internacional. (2)

Trombocitopenia

La trombocitopenia autoinmune es una manifestación hematológica del LES y una de las más frecuentes, se presenta en el 7 al 30 % de los pacientes, es severa en el 5 al 10% de los casos. Y en ocasiones puede ser refractaria a la terapia convencional, algunas series de pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune reportan que esto puede suceder en el 30% de los pacientes (3). Cuando la trombocitopenia es refractaria se ha identificado como factor de riesgo para mortalidad asociada a LES. (4)

La trombocitopenia asociada a LES ha sido definida por el Colegio Americano de Reumatología como una cuenta plaquetaria menor de $100,000/\text{mm}^3$ y trombocitopenia severa se ha llamado a cuentas plaquetarias menores a $30,000/\text{mm}^3$ en donde se considera existe riesgo de sangrado. La trombocitopenia forma parte de las manifestaciones de la actividad lúpica y requiere atención para lograr un control adecuado de esta enfermedad.

Los esteroides son la primera línea de tratamiento para la trombocitopenia, seguida de diferentes inmunosupresores, esplenectomía convencional o laparoscópica, plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa, andrógenos sintéticos como el danazol y dapsona (6) sin embargo algunos pacientes no responden a estos diferentes esquemas de tratamiento y eventualmente desarrollarán enfermedad crónica refractaria. En estos pacientes, se han probado otros esquemas como radiación esplénica, trasplante de células madre, warfarina (7), eltrombopag (8) y rituximab.

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal en contra de las moléculas CD20 de los linfocitos B maduros y se utiliza para depletar la producción de linfocitos B. (9)

La expresión en la superficie celular de CD20 inicia temprano en la célula pre-B, y disminuye sustancialmente en los plasmablastos y se extingue con la diferenciación en las células plasmáticas maduras, de acuerdo a su expresión sostenida en células B normales, el CD20 representa un blanco para el tratamiento del LES en donde existe un desorden de la célula B. (9)

El CD20 es una fosfoproteína de membrana de 33-37 kd, con una estructura de 4 regiones transmembrana y una asa 44-amino extracelular y una región citoplasmica N y C terminal. Basado en sus homologías estructurales se ha propuesto que funciona como un canal de calcio, que al ser ligado, puede afectar la activación, diferenciación y la progresión del ciclo celular de G1 a la fase S.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de humano- ratón, utilizado inicialmente en el tratamiento del LNH, después para la trombocitopenia autoinmune, la anemia hemolítica autoinmune y finalmente para las enfermedades reumáticas autoinmunes.

Es un anticuerpo específico IgG para la región CD20 de linfocito B, que comprende regiones variables de cadenas ligeras y regiones variables de cadenas pesadas, que determina la unión específica al antígeno, mientras que las regiones constantes están altamente conservadas entre los diferentes anticuerpos y determina las funciones efectoras dentro del organismo. (10)

El aclaramiento de las células B, en parte esta mediado por el complemento y por activación de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos, esta actividad tardía depende de

las regiones constantes IgG1, especialmente el receptor Fcγ tipo IIIa, el cual es expresado en varias células incluyendo los fagocitos. Esto propicia un aclaramiento eficiente por los fagocitos, sin la inducción de daño inflamatorio a células vecinas. Además no afecta a la célula plasmática y los niveles de inmunoglobulinas se conservan por lo que resulta muy seguro.

Tratamiento con Rituximab

Entre 1997 al 2007 existen estudios pilotos, reporte de casos o series de pacientes en donde se evalúa la toxicidad y tasa de respuesta del rituximab en el tratamiento de pacientes con citopenias inmunológicas incluyendo, púrpura idiopática trombocitopénica, anemia hemolítica autoinmune, y hay menos experiencia con la trombocitopenia asociada al LES.

Ahrens et al, publicaron en el 2002 una serie de casos de pacientes con trombocitopenia autoinmune y/o anemia hemolítica autoinmune en quienes utilizaron terapia con rituximab a dosis de 375 mg/m² por semana durante 4 semanas consecutivas, los pacientes con trombocitopenia se recuperaron como sigue: la media de plaquetas basales fue de 3000 /mm³; después de 4 semanas de haber recibido el tratamiento incrementaron a 75,000/mm³, a 100,000 /mm³ a las 5 semanas y 150,000 a las 7 semanas. Permaneciendo esa cifra de plaquetas hasta por 5 meses, y en el séptimo mes nuevamente descendió la cifra de plaquetas hasta 3000/mm³ y nuevamente fue necesario un segundo curso de rituximab por dos semanas consecutivas, permaneciendo asintomático y con inmunoglobulinas dentro de límites normales.(6,11)

García-Chávez et al, grupo de estudio Mexicano de hematología, publicaron en el 2007 un estudio en donde incluyeron 18 pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune refractaria y recibieron tratamiento con rituximab. Reportan tasas de respuesta completa ($> 100 \times 10^9/l$ plaquetas) en un 28% de los pacientes, 28% con respuesta parcial ($> 50 \times 10^9/l$ plaquetas) y 22% con respuesta menor ($< 50 \times 10^9/l$); y 55% de los pacientes alcanzaron una cifra plaquetaria $> 50 \times 10^9/l$ la respuesta completa o parcial se observó a la primera o segunda semana de la infusión y el resto de los pacientes respondió entre las 3 a 8 semanas. Los pacientes que alcanzaron remisión completa o parcial, permanecieron en remisión por una media de 12-18 meses. (12)

En el 2001 aparecen las primeras publicaciones del uso de rituximab en enfermedades reumáticas, siendo la artritis reumatoide en donde se maneja por primera vez este fármaco. Edwards y Cambridge reportaron su experiencia en 5 pacientes con artritis reumatoide erosiva refractaria a 5 tratamientos modificadores de la enfermedad, estos pacientes recibieron rituximab $0.375 \text{ g/m}^2 \text{ SC}$ cada semana durante 4 semanas más ciclofosfámido IV y prednisona por 11 a 22 días con mejoría significativa de la actividad reumática y sin eventos adversos serios. (13)

En el 2004 Edwards y col realizan el primer estudio doble ciego controlado en pacientes con artritis reumatoide activa y proponen el esquema de dos infusiones de rituximab de 1 gramo cada una administrados los días 1 y 15, con muy buena respuesta para la actividad reumática y con muy buena tolerancia (14).

En el 2001, se presentó en el Congreso del ACR un trabajo en donde 12 pacientes con LES activo recibieron terapia con rituximab; los pacientes tenían actividad clínica

moderada con un SLEDAI > 6, logrando una depleción significativa en los niveles de células B periféricas, que correlacionaban con la mejoría clínica del paciente durante un seguimiento de 6 meses, los niveles de auto-anticuerpos para el DNA nativo y complemento no se afectaron, se obtuvo buena tolerancia, y se desarrollaron anticuerpos anti-quiméricos en 3 de 12 pacientes estudiados (10).

En el 2003, Weide et al. Reportan 2 casos de pacientes con LES activo que fueron tratados con rituximab exitosamente. Los pacientes tenían manifestaciones de actividad de la enfermedad principalmente con actividad neurológica pero sin trombocitopenia (15).

Looney et al publica en el 2004 un estudio fase I/II en donde utilizó 3 diferentes dosis de rituximab en 18 pacientes con LES (dosis baja: dosis única de 100 mg/m², dosis media: dosis única de 375 mg/m² y dosis alta: 375 mg/m² por semana por 4 semanas) y con diferentes manifestaciones de actividad como: nefritis, artritis, lesiones cutáneas, serositis y 2 pacientes tenían trombocitopenia, fueron incluidos porque tenían un SLAM > 5 puntos. Se observó que los pacientes con depleción completa de células B (< 5 cels/ μ l), presentaron mejoría estadísticamente significativa con disminución del puntaje de actividad según el índice de SLAM, al mes, a los 2 y 3 meses. A diferencia de los pacientes en quienes no hubo depleción de células B Este estudio concluye que el rituximab es efectivo y bien tolerado para disminuir las manifestaciones de actividad lúpica (5).

También hay algunos reportes del uso de rituximab para el control de la nefritis lúpica con buenos resultados. (8,20)

Hasta el momento se ha demostrado seguridad y efectividad en el tratamiento de la artritis reumatoide y el Lupus Eritematoso Sistémico con rituximab. Con el presente estudio queremos analizar la experiencia en el servicio de Reumatología de nuestro hospital con el uso de rituximab en pacientes con LES y trombocitopenia refractaria a la terapia convencional.

JUSTIFICACION

El Lupus Eritematoso Sistémico es el prototipo de las enfermedades autoinmunes, y una de las más frecuentes. Esta enfermedad puede afectar diferentes órganos y sistemas condicionando morbi-mortalidad; la trombocitopenia es una de las manifestaciones más frecuentes en el LES (7 a 30%), puede ser severa en el 10% y refractaria en el 30% de los casos. El riesgo de muerte asociada a LES se ha encontrado 2 veces más alta en pacientes que cursan con trombocitopenia que los que no. Además hay pacientes que son refractarios a la terapia convencional incrementándose aún más su riesgo de muerte. Aunado a ello las terapias inmunosupresoras que se utilizan actualmente para el control de la enfermedad pueden en algunos casos generar efectos colaterales serios que aumentan la morbimortalidad. Por lo tanto aún se está en la búsqueda de nuevas terapias que sean efectivas para el control de la enfermedad en todos los pacientes y que tengan un buen perfil de seguridad para evitar complicaciones secundarias y múltiples internamientos.

Existe en la literatura una buena experiencia con el uso de rituximab en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica autoinmune, pero aún hay pocos reportes del uso de este fármaco en trombocitopenia secundaria a LES. Es por esto que en los últimos 2 años hemos iniciado el manejo de rituximab en pacientes con trombocitopenia refractaria secundaria a LES en el servicio de Reumatología de nuestro hospital y la intención de este trabajo es evaluar los resultados que se tienen hasta el momento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Lupus Eritematoso Sistémico puede cursar con trombocitopenia como parte de la enfermedad activa; cuando la trombocitopenia no responde a la terapia convencional aumenta el riesgo de mortalidad. Se ha demostrado en estudios previos mejoría de la trombocitopenia refractaria con rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD 20 y parece ser otra alternativa más de tratamiento en estos casos difíciles. Recientemente hemos utilizado el rituximab en estos pacientes refractarios y la intención de este estudio es analizar los resultados hasta el momento.

¿Es efectivo el rituximab en el tratamiento de la trombocitopenia refractaria, secundaria a Lupus Eritematoso Sistémico?

HIPOTESIS

Nula: El rituximab SI es efectivo en el tratamiento de la trombocitopenia refractaria, secundaria a Lupus Eritematoso Sistémico.

Alternativa: El rituximab NO es efectivo en el tratamiento de la trombocitopenia refractaria, secundaria a Lupus Eritematoso Sistémico.

•

OBJETIVO

•

•

Primario:

•

Determinar si es efectivo el rituximab para el tratamiento de la trombocitopenia refractaria secundaria a Lupus Eritematoso Sistémico

•

Secundario:

•

Determinar la frecuencia y de eventos adversos serios asociados a la infusión del rituximab

Determinar el tiempo promedio entre la infusión de rituximab y la máxima respuesta plaquetaria

Determinar el tiempo medio de mantenimiento o recaída de la respuesta plaquetaria

•

•

•

•

•

•

•

•

•

•

.

.

MATERIAL Y METODOS

.

.

a) DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio retrospectivo - descriptivo

.

b) LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO

.

.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades # 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Departamento de Reumatología.

.

.

.

.

.

.

.

.

.

.

c) CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Expedientes de pacientes de cualquier género
2. Pacientes de cualquier edad
3. Que cumplan con los criterios del ACR para el diagnóstico de LES
4. Que hayan recibido rituximab para tratar la trombocitopenia refractaria
5. Que hayan recibido el esquema completo de rituximab (2 gramos)

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes con expediente incompleto, que no permita obtener la información necesaria.
2. Pacientes que no hayan cumplido con el esquema de tratamiento completo

d) DEFINICION DE LAS VARIABLES

I.- Definición conceptual

Concepto:	Definición:
Lupus Eritematoso Sistémico	Enfermedad crónica autoinmune con formación de múltiples auto-anticuerpos y capaz de afectar diferentes aparatos y sistemas generando un cuadro clínico variado
Remisión	Atenuación de los síntomas de una enfermedad
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento: duración de la vida
Género	Forma que reciben las palabras para indicar el sexo de los seres animados: masculino, femenino, neutro
Tratamiento	Conjunto de medios empleados para la curación de una enfermedad
Plaquetas	Elemento celular de la sangre, cuyos valores normales oscilan entre 142 a 424 mil/ul
Recaída	Reaparición de una enfermedad que no había sido completamente curada
Complemento C3	Componente de las vías del complemento clásica y alterna, asociado a trastornos auto inmunitarios o infecciones piógenas.
Complemento C4	Componente de la vía clásica del complemento, se une a C1 y es escindido por C1s para generar la pequeña anafilotoxina C4a y el fragmento activo de mayor tamaño C4b. asociado a trastornos inmunitarios.

II.- Definición operacional

Variable dependiente:

- Remisión completa. Definida como una cuenta plaquetaria mayor de 100,000/mm³

Variables independientes:

- Edad del paciente al recibir el rituximab: tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento de recibir el rituximab
- Género: sexo del paciente que puede ser femenino, masculino o neutro
- Duración del LES al recibir el rituximab: tiempo transcurrido desde el diagnóstico del LES, hasta el momento en que recibe el rituximab
- Rituximab: Es un medicamento, anticuerpo monoclonal en contra de las moléculas CD20 de los linfocitos B maduros
- Tratamiento concomitante: otros fármacos diferentes del rituximab y empleados con el objetivo de controlar las manifestaciones de actividad de la enfermedad
- Complemento: C3 y C4, proteínas plasmáticas que participan en el proceso inflamatorio y forman parte de los datos de actividad lúpica

- Tiempo de máxima respuesta plaquetaria: tiempo transcurrido desde la aplicación de la primera dosis de rituximab hasta alcanzar los niveles más altos en el recuento plaquetario
- Mantenimiento o recaída de la respuesta plaquetaria: tiempo transcurrido desde que se alcanza la remisión completa o bien la máxima respuesta plaquetaria, hasta que las plaquetas descienden nuevamente y requieren ajuste del tratamiento

III.- Escalas de medición

Variable dependiente:

- Remisión completa: Nominal dicotómica (sí o no)

Variables independientes:

- Edad del paciente al recibir el rituximab: Cuantitativa de intervalo (años)
- Duración del LES al recibir el rituximab: Cuantitativa de intervalo (meses)
- Género: Nominal dicotómica: (masculino o femenino)
- Tratamiento concomitante: Nominal
- Complemento: C3 y C4: cuantitativa de intervalo (mg/dl)
- Tiempo de máxima respuesta plaquetaria: Cuantitativa de intervalo (semanas)
- Mantenimiento de la respuesta plaquetaria: Cuantitativa de intervalo (semanas)

e).- TAMAÑO DE LA MUESTRA

Revisaremos los expedientes de todos los pacientes que ha recibido rituximab como tratamiento de la trombocitopenia refractaria

f).- TECNICA DE MUESTREO

Obtendremos el nombre y afiliación de los pacientes con diagnóstico de LES que han recibido rituximab de la base de datos con lo que contamos en el servicio de reumatología para realizar la revisión de los expedientes clínicos.

g).- ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis descriptivo se utilizarán medidas de tendencia central. El análisis bivariado incluye diferencias entre medias mediante la prueba t de student y las diferencias entre proporciones mediante prueba de Chi cuadrada. Se utilizo el programa SPSS

Nombre de la variable	Escala de medición	Unidad de medida	Estadística
Edad	Cuantitativa	Años	t student
Género	Nominal	Masculino/femenino	X ²
Remisión de la trombocitopenia	Nominal	Sí/ no	X ²
Duración del LES	Cuantitativa	Meses	t student
Tratamiento concomitante	Nominal categórica	I,II,III,IV	X ²
Complemento	Cuantitativa	mg/dl	t student
Tiempo de máxima respuesta	Cuantitativa	Semanas	t student
Mantenimiento de la respuesta	Cuantitativa	Semanas	t student

ASPECTOS ETICOS

Por el diseño de este estudio no se hará ninguna intervención a los pacientes ya que sólo se revisarán los expedientes de pacientes que ya recibieron tratamiento, por lo que para fines de este trabajo no se requiere solicitud de consentimiento informado, sin embargo todos los procedimientos que ya se le practicaron al paciente están de acuerdo con las normas éticas y reglamentos institucionales, con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación y con la declaración de Helsinki de 1975.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico de cualquier edad y género que cumplieron con los criterios del ACR para el diagnóstico de LES y con manifestaciones hematológicas, como la trombocitopenia, que hayan recibido rituximab a dosis de 2 gr en infusión IV (1 gramo los días 1 y 15). El nombre y la afiliación del paciente se obtuvo de la base de datos de pacientes con enfermedad reumática con la que se cuenta en el servicio de Reumatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, UMAE #25. Se solicitaron los expedientes clínicos al archivo médico del hospital para hacer la revisión además de el sistema electrónico de la consulta externa.

Se revisaron los expedientes y se obtuvo la siguiente información: edad, género, fecha de inicio del LES, tipo de afección lúpica, terapia previa con inmunosupresores, fecha de aplicación de rituximab, recuento de plaquetas basales (BHC) seguido de recuento plaquetario cada 2 semanas y después recuento plaquetario mensual hasta completar 6 meses de seguimiento. Se analizó el tiempo de máxima respuesta plaquetaria y el tiempo de recaída.

También se recabó los eventos adversos secundarios a la infusión del medicamento, así como otros eventos no asociados al tratamiento.

Se hizo una base de datos para su análisis, y se concluyó con el reporte escrito de los resultados.

RECURSOS DISPONIBLES

Personal médico.

Se cuenta con un investigador principal, 2 colaboradores y el alumno responsable de la tesis; todos con la disponibilidad para llevar a cabo el trabajo necesario para completar la información para obtener los resultados.

Físicos y Materiales

El presente protocolo no causará erogaciones extras ya que los estudios de laboratorio y gabinete requeridos en el estudio, son los que un paciente con este tipo de enfermedad utiliza como parte de su evaluación clínica integral y que ya fueron realizados durante evaluaciones previas. Se cuenta con una base de datos de la consulta de reumatología de donde se obtendrá la información para revisar los expedientes de los pacientes en estudio. Se cuenta con un archivo clínico en donde se encuentran los expedientes de pacientes atendidos en reumatología y de donde se obtendrán los expedientes ayudados por el personal del archivo, se cuenta también con un sistema computacional electrónico en cada uno de los consultorios de reumatología, que se usará de ser necesario. El medicamento que los pacientes recibieron se encuentra en el cuadro básico del IMSS y no generó ningún gasto extra. Cada uno de los participantes cuenta con su computadora personal en donde se vaciará la información y se llevará a cabo el análisis, así como también con la papelería que se necesite para la redacción de los resultados.

EXPERIENCIA DEL GRUPO

El asesor de esta tesis es coautor de un trabajo publicado en una revista indexada, y asesor de tesis de un residente de Medicina Interna en el 2004, y el grupo de médicos reumatólogos participantes en este proyecto, año con año preparan trabajos que se exponen en el Congreso Mexicano de Reumatología, todos realizados en la población de pacientes reumáticos de esta UMAE. Se ha evaluado la experiencia con el uso de rituximab en población con artritis reumatoide y se han presentando los resultados en varios foros académicos. También han participado en estudios prospectivos multicéntricos con la industria farmacéutica.

RESULTADOS

De Enero del 2005 a agosto del 2008, dieciséis tratamientos con rituximab se aplicaron en trece pacientes con diagnóstico de trombocitopenia refractaria; uno de ellos recibió dos esquemas y otro tres. Las características demográficas de los pacientes y el nivel promedio de plaquetas se muestran en la Tabla I.

Fueron doce mujeres y un hombre, la edad media del grupo fue de 28 ± 9 años (rango, 19 a 51); el tiempo medio de duración del LES fue de 68 ± 44 meses, tenían una cuenta media de plaquetas de 38 ± 29 mil. Los pacientes habían recibido 3.8 diferentes esquemas de tratamiento en promedio (2 a 6) y una paciente había fallado a esplenectomía. (Tabla II)

La remisión completa se logró en 14 tratamientos (87%) y 2 pacientes (12.5%) fueron no respondedores. El tiempo medio de mantenimiento de la respuesta y recaída fue de 15.5 ± 6 meses. El tiempo medio de seguimiento es de 12 ± 7 meses (rango, 2 a 24). Tres pacientes perdieron el seguimiento. El tiempo promedio de respuesta entre la aplicación del rituximab y alcanzar la remisión fue de 5 ± 2 semanas con un rango de 2 a 12 semanas. (Tabla III y Grafica I)

Una paciente recibió dos esquemas de tratamiento. Una mujer de 26 años de edad con diagnóstico de LES con afección hematológica, neurológica, articular y renal recibió un primer esquema de rituximab con plaquetas de $15000/\text{mm}^3$, ella logró remisión completa después de 8 semanas y se mantuvo con plaquetas normales durante 16 meses, cuando presentó recaída y recibió un segundo esquema de tratamiento logrando remisión completa

después de 4 semanas. Durante el seguimiento se ha mantenido libre de recaída después de 23 meses.

Otra paciente recibió tres esquemas de rituximab. Una mujer de 20 años con diagnóstico de LES hematológico de 5 años de evolución, se presentó con plaquetas de 13400/mm por lo que recibió su primer esquema de tratamiento logrando remisión completa después de 4 semanas y se mantuvo libre de recaída durante 8 meses cuando nuevamente reaparece la trombocitopenia. Recibió un segundo esquema de rituximab logrando remisión completa a las 4 semanas y se mantuvo libre de recaída durante 12 meses. Recibió un tercer esquema de tratamiento logrando remisión completa a las 4 semanas y en el seguimiento se mantiene sin recaída después de 3 meses.

Una paciente catalogada como no respondedora, fue una mujer de 23 años con diagnóstico de LES de 10 años de evolución con manifestaciones articulares y hematológicas, ella recibió tratamiento con rituximab por datos de gingivorragia y una cuenta plaquetaria de 88,000/mm³, no hubo mejoría de sus plaquetas y permaneció durante todo el seguimiento con plaquetas por debajo de 100,000 mm³.

Hubo tres defunciones; una de ellas fue una paciente catalogada como no respondedora, una mujer de 30 años de edad con diagnóstico de LES de 4 años de evolución que ingresó al hospital con una cuenta de plaquetas de 19,000/mm³, recibió tratamiento con rituximab sin mejoría y murió de sangrado de vías respiratorias.

Las otras dos defunciones fueron pacientes que recibieron tratamiento con rituximab con remisión completa de la cuenta plaquetaria pero murieron de infección agregada. La primera, una mujer de 37 años de edad con diagnóstico de LES de 10 años de evolución,

con nefritis lúpica estadio V y trombocitopenia; ella había recibido ácido micofenólico, ciclofosfamida intravenosa, cloroquina, azatioprina, metrotexate e inmunoglobulina intravenosa; ingresó al hospital con datos de actividad renal y hematológica e infección de vías respiratorias bajas. Recibió tratamiento con rituximab y tuvo una evolución tórpida por lo que recibió atención en la Unidad de Terapia Intensiva. Presentó paro cardiorrespiratorio con encefalopatía anoxo isquémica y murió 8 semanas después de recibir su esquema de rituximab.

La tercera defunción fue una mujer de 51 años de edad, con diagnóstico de LES articular y hematológico de 14 años de evolución y antecedente de colostomía por enfermedad diverticular complicada y se realizó colostomía y posteriormente cierre de colostomía. Dos años después fue hospitalizada por trombocitopenia con plaquetas de $6630/\text{mm}^3$, ella recibió su esquema de rituximab y tuvo muy buena respuesta con remisión completa después de 8 semanas. Tres meses después tuvo complicación abdominal con formación de absceso rectal que requirió de nueva colostomía; evolucionó de manera tórpida y murió un mes después por sepsis abdominal.

En ningún paciente hubo necesidad de suspender el medicamento por algún evento colateral, ni tampoco hubo eventos adversos serios.

DISCUSION

La trombocitopenia autoinmune es una manifestación hematológica del LES y una de las más frecuentes, se presenta en el 7 al 30 % de los pacientes, es severa en el 5 al 10% de los casos. Y en ocasiones puede ser refractaria a la terapia convencional. Pujo et al, detectaron anticuerpos antinucleosoma y anticuerpos antiplaquetarios en el suero de pacientes con lupus (1), explicando que la causa principal de destrucción plaquetaria es mediada por anticuerpos. La destrucción de plaquetas es causada por la unión de auto anticuerpos principalmente IgG a componentes de la membrana plaquetaria, frecuentemente a la glucoproteína IIb-IIIa, propiciando su destrucción por el sistema reticuloendotelial; el bazo es un sitio importante en donde se lleva a cabo esta destrucción y además un sitio fundamental para la formación de anticuerpos antiplaquetas, esto forma parte de la actividad lúpica y requiere de atención para lograr un adecuado control de la enfermedad por lo que el tratamiento va dirigido a mantener un equilibrio en la disregulación inmune de manera directa o indirecta utilizando diferentes esquemas de tratamiento como los esteroides, que son la primera línea de manejo seguida de inmunomoduladores, plasmaferesis, esplenectomía convencional o laparoscópica, inmunoglobulina intravenosa, andrógenos sintéticos entre otros(6). Se ha visto que la respuesta a la prednisona se presenta en una a ocho semanas. Y la recaída posterior a una esplenectomía varía desde un mes hasta los 54 meses. Por eso la necesidad de buscar nuevas terapias biológicas, con anticuerpos monoclonales quiméricos IgG como lo es el Rituximab, que actúa mediante la unión a la región CD 20 del linfocito B, lo que

disminuye la producción de éstos y facilita el aclaramiento de las células B, disminuyendo la producción de anticuerpos específicos contra plaquetas.

Los resultados de nuestro estudio son similares a los publicados por la literatura mundial, como en el trabajo de Ahrens, en donde se aplicó rituximab a una serie de paciente a dosis de $375\text{mg}/\text{m}^2$ durante 4 semanas, logrando remisión completa a las 5 a 7 semanas permaneciendo esa cifra de plaquetas hasta por 5 meses, (6,11). Así como en el de García- Chávez, et al. Grupo de estudio Mexicano de hematología, publicaron en el 2007 un estudio en donde incluyeron 18 pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune refractaria y recibieron tratamiento con rituximab. Reportan tasas de respuesta completa en un 28% de los pacientes, 28% con respuesta parcial y 22% con respuesta menor; la respuesta completa o parcial se observó a la primera o segunda semana de la infusión y el resto de los pacientes respondió entre las 3 a 8 semanas. Los pacientes que alcanzaron remisión completa o parcial, permanecieron en remisión por una media de 12-18 meses. (12)

En el trabajo de García-Hernández, del grupo Español, se utilizó rituximab, se consiguió una depleción completa de células B, cuatro de estos pacientes con trombocitopenia grave, tres de ellos con respuesta completa y uno con respuesta, parcial, lo que equivale al 77% de respuesta completa.(18)

La tasa de respuesta obtenida se considera muy satisfactoria considerando la historia de cronicidad y refractariedad de los pacientes. El rituximab tiene muy buena tolerancia y produce reacciones alérgicas leves, que pueden ser fácilmente manejadas en el momento de la infusión con antihistamínico y paracetamol.

La debilidad fundamental de este estudio es que el análisis es retrospectivo y tuvimos pérdida de pacientes en el seguimiento. Además no contamos con alguna escala para evaluar el grado de actividad sistémica propia de la enfermedad en los pacientes, que nos daría más información de la respuesta con el uso de rituximab.

En conclusión el rituximab es seguro, y la respuesta se mantiene por más de un año y constituye una alternativa de tratamiento para los pacientes con LES y trombocitopenia refractaria. Se requieren de estudios prospectivos aleatorizados, para determinar la eficacia del rituximab en el tratamiento de esta enfermedad.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Sept.	Oct.	Nov.
Revisión de bibliografía	++++	++++	++++	++++				
Revisión de expedientes			++++	++++	++++			
Análisis de los resultados						++++	++++	
Entrega de la Tesis								++++

BIBLIOGRAFIA

1. Rahman, A. and Isenberg David. Systemic Lupus Erythematosus, Mechanisms of disease. Review Article, N Engl J Med 2008;358:929-39.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982, 25:1271-1277.
3. Wallace DJ, Dubois EL, eds. *Dubois' Lupus erythematosus*. 3d ed, Philadelphia: Lea Febiger; 1987: 438-9
4. Ward Michael, Pyun Elise, Studenski Stephanie. *Arch Intern Med* 1996;156:1337-44. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus.
5. Looney RJ, Anolik J, Cambell D, et al. B Cell Depletion as a Novel Treatment for Systemic Lupus Erythematosus; A Phase I/II dose- escalation trial of rituximab. *Arthritis & Rheumatism*, 2004; Vol. 50, No.8 pp 2580-2589.

6. Mantadakis E, Danilatou V, Stiakaki E, Kalmati M, et al. Rituximab for Refractory Evans Syndrome and Other Immune-Mediated Hematologic Diseases. *American Journal of Hematology* 77:303-310 (2004).

7. Roach B and Hutchinson G. Treatment of refractory systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia with intermittent low-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1993; 36:682-684.

8. Fra GP, Avanzi GC and Bartola E. Remission of refractory lupus nephritis with a protocol including rituximab. *Lupus*, 2003 12, 783-787.

9. Looney RJ, Anolik J, Sanz I. B Cell Trophic Factors and B Cell antagonism in Autoimmune disease, Treatment of SLE with Anti-CD20 Monoclonal Antibody. *Current Disease Autoimmunology*. 2005; Vol 08 pp 193-205.

10. Silverman Gregg J. Weisman Stuart. Rituximab Therapy and Autoimmune Disorders, Prospects for Anti-B Cell Therapy, Review. *Arthritis & Rheumatism*. 2003 Vol. 48, No. 6 pp 1484-1492.

11. Ahrens N, Heymann G, Meyer O, et al. Results of Treatment with Rituximab in three patients with autoimmune hemolytic Anemia and or Immune Thrombocytopenia and a Concise Review of Reported Cases. *Infusion Therapy and Transfusion Medicine*. 2002;29:277-281

12. Garcia-Chavez J, Majluf Cruz A, Montiel-Cervantes L, et al. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol*. 2007; 86:871-877.

13. Edwards JC, Cambridge G Sustained improvement in rheumatoid following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology* 2001; 40:205-11.

14. Edwards J, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. Original Article. *N Engl J Med* 2004; 350:2572-81.

15. Weide R, Heymanns J, Pandora A and Koppler H. Successful long-term treatment of systemic lupus erythematosus with rituximab maintenance therapy. *Lupus*, 2003,12,779-782

16. Bengston K, Skinner Michael, Ware Russel. Successful use of anti-CD20(Rituximab) in severe, life-threatening childhood immune thrombocytopenic purpura. Journal Pediatric 2003;143:670-3.

17. Saleh MN, Gutheil J, Moore M, et al. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. American Journal of Hematology. 2005; 78(4):275-280

18. Garcia Hernández FJ, Cobos Diza C, Callejas Rubio JL, y col. Experiencia con rituximab en el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico. Reumatología Clínica; 2006, Vol. 2, pág. 1-8.

19. Lehermbre S, Barrel Macario, Mussete P. Et al. Rituximab treatment for immune thrombocytopenia associated with systemic lupus eritematosus. Ann Dermatol Venereol. 2006; 133(1): 53-5.

20. Eisenberg Robert, Rituximab in lupus, Commentary. Arthritis Res Ther 2003, 5:157-159.

21. Yamazaki M, Asakura H, Matsuda T. Resolution of thrombocytopenia in a patient with lupus anticoagulant who received warfarin therapy. *Acta Haematol* 1994; 92:52-53.
22. Godeau B, Oksenhendler E and Bierling Philippe. Dapsone for autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematology* 1993, 44:70-2.
23. Roach B and Hutchinson G. Treatment of refractory systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia with intermittent low-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1993; 36:682-684.
24. Calverley D, Jones G and Kelton J. Splenic radiation for corticosteroid-resistant immune thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1992; 116:977-981.
25. Andersen J. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1560-4.
26. Cervera H, Jara L, Pizarro S, et al. Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans' Syndrome. *J Rheumatol* 1995; 22:1867-71.

ANEXOS

TROMBOCITOPENIA TX CON RITUXIMAB EN LES

Nombre _____ Afiliación _____

Edad (años) _____ Fecha de nacimiento ____/____/____
Día Mes Año

Sexo F M

Fecha de Diagnóstico de LES ____/____/____

Afección:	Especifique:	Fecha
Cutáneo	_____	_____
Articular	_____	_____
Serositis	_____	_____
Hematológico	_____	_____
Neurológico	_____	_____
Renal	_____	_____
Pulmonar	_____	_____
Trombosis	_____	_____

Tratamiento Previo

AZA	MTX	CyA
CFM VO	Antimalárico	Ig IV
CFM IV	Danazol	Otros: _____

Fecha de inicio de Rituximab _____

Especifique Fecha

Eventos adversos _____

TROMBOCITOPENIA TX CON RITUXIMAB EN LES

Nombre _____

Afiliación _____

LABORATORIO

FECHAS

	PRE-Tx								
Leu									
Linf									
Hb									
Plaq									
VSG									
Glucosa									
Urea									
Cr									
K									
Albúmina									
Colesterol									
EGO:									
PH									
D									
Eritros									
Leucos									
Cilindro									
Pr									
DC en 24h									
proteinuria									
C3									
C4									

TABLAS

Tabla 1

Característica	
Sexo F/M	12/1
Edad (años)	28±9
Duración del LES (meses)	68±44
Plaquetas basales (media)	38±29

Grafica 1

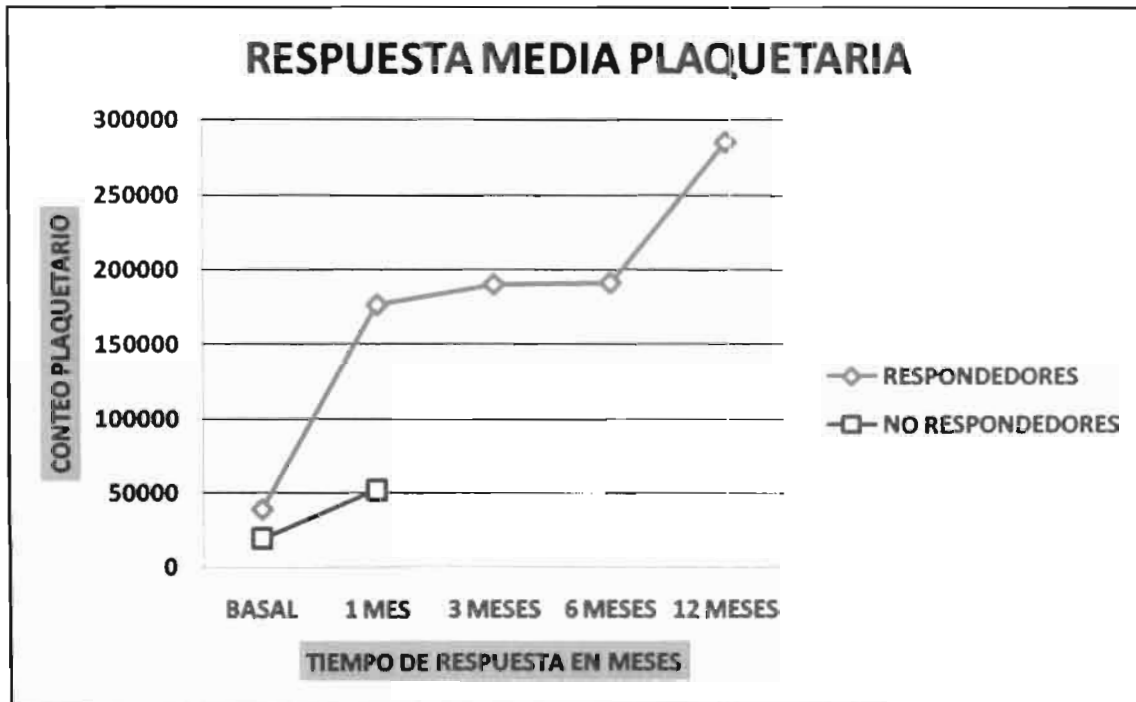


TABLA 2

Caso	Edad	Tratamiento previo	Plaquetas-basal	Plaquetas-1° mes	P
F	19	MPD, AZA, IgIV, CFM IV, MMF	52400	191000	
F	20	MPD,AZA,DANAZ, ESPLENECTOMIA	13400	217000	
F	20	MPD,AZA,DANAZ, ESPLENECTOMIA	31000	406000	
F	20	MPD,AZA,DANAZ, ESPLENECTOMIA	40100	365000	
F	21	MPD, Ig IV, CFM	6600	315000	
F	23	MPD, CFM IV, IG IV, DAN, VINCRIIS	30000	200000	
M	23	MPD,CFM IV, CyA	13800	140000	
F	23	CLQ, IG IV, DANAZOL	88400	85000	
F	26	MPD, CFM IV, IG IV, DAN, CyA	15000	120000	
F	26	MPD, CFM IV, IG IV, DAN, CyA	89000	118000	
F	26	IG IV, CFM IV, MPD, MFM	12000	146000	
F	30	MPD, IgG IV, CFM IV	19000	52000	
F	37	AZA,CFM IV, MTX, CLQ, IG IV, MMF	69000	127000	
F	38	CFM IV, MPD	73300	88800	
F	46	PDN, AZA, DANAZOL	61000	170000	
F	51	PDN, MPD IV, CFM IV, DANAZOL	6630	80000	

laquetas-1 año	Tiempo de respuesta, sem	Tipo de respuesta	Tiempo de recaída, mo
230000	4	RC	18
	4	RC	8
365000	4	RC	12
	4	RC	Sin recaída, 3
	4	RC	Perdida
	4	RC	Perdida
	4	RC	Perdida
	N/A	SR	Sin respuesta
146000	8	RC	16
146000	4	RC	Sin recaída, 23
170000	4	RC	Sin recaída, 15
	N/A	SR	Sin respuesta
	4	RC	2
290000	12	RC	Sin recaída, 17
139000	4	RC	24
	8	RC	4

TABLA 3

Resultados	
Tipo de respuesta, n(%)	
Remisión completa	14(87)
Remisión parcial	0
Sin respuesta	2(12.5)
Tiempo de respuesta (semanas)	5±2
Tiempo de recaída (meses)	15.5±6

