

**HOSPITAL DEL NIÑO  
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”  
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA  
E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---



**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA  
EN  
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:**

**TRATAMIENTO DE LA PURPURA TROMBOCITOPÉNICA  
IDIOPÁTICA CRÓNICA REFRACTARIA CON EL  
ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI-CD20 (RITUXIMAB)**

**ALUMNO:**

**DR. HENRY NELSON PEREZ SANTIAGO**

**ASESORES:**

**DRA. ANDREA ELLIS IRIGOYEN  
DRA. MARCELA DEL PILAR VARGAS VALLEJO**



Villahermosa, Tabasco. Septiembre de 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**HOSPITAL DEL NIÑO  
"DR. RODOLFO NIETO PADRÓN"  
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA  
E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---



**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA  
EN  
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:**

**TRATAMIENTO DE LA PURPURA  
TROMBOCITOPÉNICA  
IDIOPÁTICA CRÓNICA REFRACTARIA CON EL  
ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI-CD20 (RITUXIMAB)**

**ALUMNO:**

**DR. HENRY NELSON PÉREZ SANTIAGO**

**ASESORES:**

**DRA. ANDREA ELLIS IRIGOYEN  
DRA. MARCELA DEL PILAR VARGAS VALLEJO**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: Dr. Henry Nelson Pérez Santiago

FECHA: Septiembre de 2008

Villahermosa, Tabasco. Septiembre de 2008

## DEDICATORIA

A quienes me han dado vida y compañía: Mis padres y hermanos.

Por quienes valió la pena despertar todos los días: Verónica e Itzel.

A los que sirvieron de guía y fueron libros abiertos: Maestros y pacientes.

## INDICE

DEDICATORIA.....	I
INDICE.....	II
ABREVIATURAS.....	1
RESUMEN.....	3
ANTECEDENTES.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
OBJETIVOS.....	24
METODOLOGIA DEL ESTUDIO.....	25
Criterios de Inclusión.....	27
Criterios de Exclusión.....	27
Criterios de Eliminación.....	28
Análisis de Datos.....	28
Variables e Instrumentos de Medición.....	29
RESULTADOS.....	33
DISCUSIÓN.....	58
CONCLUSIONES.....	66
BIBLIOGRAFÍA.....	67

## ABREVIATURAS

ADN: Acido dexocirribunucleico.

ARN: Acido Ribunucleico.

CD: Grupo de diferenciación.

EDTA: Etilenediamina.

Fc: Fracción constante de las Inmunoglobulinas.

Ig: Inmunoglobulina.

IgIV: Inmunoglobulina Intravenosa.

Kg: kilogramo.

LES: Lúpus Eritematoso Sistémico

Mg: miligramo.

Mm<sup>3</sup> : Milímetro cúbico.

MPV: Volumen plaquetario medio.

PTI: Púrpura Trombocitopénica Idiopática.

PTIC: Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica.

PTICR: Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica Refractaria.

TPO: Trombopoyetina.

VHB: Virus de hepatitis B.

VHC: Virus de hepatitis C.

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Ul: microlitro.

## RESUMEN

La Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica Refractaria, es un padecimiento en el que existe destrucción plaquetaria mediada por autoanticuerpos, con un tiempo de evolución mayor a 6 meses y que no mejora con diversos tratamientos. Tomando como referencia la base fisiopatológica del padecimiento, actualmente se están empleando medicamentos que modulan la respuesta inmunológica, entre los que se encuentran el Rituximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, el cual promete buenos resultados los cuales ya se han observado en algunos estudios realizados en el extranjero.

### OBJETIVO:

Evaluar la eficacia del Rituximab como tratamiento alternativo en los pacientes pediátricos con el diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica Refractaria en el Hospital del Niño “Rodolfo Nieto Padrón”.

### MATERIAL Y MÉTODOS:

Reporte de serie de casos, prospectivo, descriptivo, longitudinal y analítico. En el cual se incluyeron a pacientes con Púrpura Trombocitopénica Crónica Idiopática que se encontraban en control y seguimiento en la consulta externa del servicio de Hemato-oncología en el Hospital del Niño “Rodolfo Nieto Padrón”, mediante observación clínica y determinaciones seriadas de la Citometría Hemática.



## RESULTADOS:

Se estudiaron a 6 pacientes, de los cuales 2 fueron masculinos (33%) y 4 (67%) femeninos, con un rango de edad entre los 4 a 15 años de edad. No se observaron cambios de relevancia en los diversos parámetros de la citometría Hemática medidos. El 50% de los pacientes presentó mejoría con la administración de Rituximab, sin embargo, no dentro de los rangos determinados en estudios Internacionales. En ninguno de los pacientes se observó complicaciones, infecciones o efectos adversos que hubiesen sido de consideración para suspenderse la Investigación.

## CONCLUSIONES:

El 50% de los pacientes presentaron mejoría clínica y de laboratorio. Los resultados observados indican que el Rituximab tiene un efecto limitado pero valioso en los pacientes con PTICR, por lo que debe ser considerado en pacientes con trombocitopenia severa.

## ANTECEDENTES

La Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI), cuyo efecto fisiopatológico central es la destrucción plaquetaria mediada por autoanticuerpos producidos por las células plasmáticas derivadas de una línea de linfocitos B autorreactivos (1, 2). Se puede clasificar con base en la edad de los pacientes (niños vs. adulto), duración de la enfermedad (aguda vs. crónica), y presencia de un desorden subyacente (primaria vs. secundario). La persistencia de la trombocitopenia, generalmente definida como un conteo de plaquetas por debajo de 150000 por más de 6 meses, es definida como Púrpura Trombocitopénica Crónica. Las causas secundarias de la PTI incluyen desórdenes vasculares, Lupus Eritematoso Sistémico, inmunodeficiencias, y algunas infecciones crónicas (ejemplo: infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana y Hepatitis C), (3).

La PTI es un trastorno hematológico con una incidencia de 38 casos por millón de personas por año (4) y afecta con mayor frecuencia a mujeres entre los 15 a 40 años de edad; en la población infantil se reporta una incidencia de 4 a 8 casos nuevos por 100000, con un predominio de edad entre los dos y ocho años de edad. En México se reportan grupos de casos y no se conoce la prevalencia (5).

La fisiopatología de la PTI es comprendida cada vez mejor. Es una forma compleja en la que se interrelacionan componentes del sistema inmune, anticuerpos, citoquinas, células presentadoras de antígenos, moléculas

cooperadoras, linfocitos T y B (incluyendo a los T- cooperadores, T- citotóxicos y los T- reguladores) <sup>(3)</sup>.

Un elemento importante en la fisiopatología de la PTI es la pérdida de la autorregulación lo que conduce a la producción de auto-anticuerpos dirigida contra los antígenos de las plaquetas. La evidencia de la presencia de “factores antiplaquetas” en el plasma con actividad en la PTI se proporcionó en un informe por Harrington y Colaboradores en 1951 <sup>(6)</sup>. Los investigadores demostraron que la administración de plasma de pacientes que tenían PTI en pacientes voluntarios indujo una caída rápida en la cuenta de plaquetas con un cuadro clínico que imitaba la PTI. Los “factores antiplaquetarios” se consideraban que eran de un tipo de inmunoglobulina <sup>(7)</sup>. Ahora se sabe que los autoanticuerpos en pacientes con PTI principalmente son del tipo de IgG con una gran especificidad contra los antígenos plaquetarios específicos: las glicoproteínas IIb/IIIa e Ib/IX. Desgraciadamente, el descubrir los autoanticuerpos de plaquetas es difícil y no está disponible de forma rutinaria en los laboratorios clínicos de hematología; los médicos deben estar concientes que las pruebas indirectas para determinar los autoanticuerpos (pruebas que descubren los autoanticuerpos libres en el plasma) son menos específicas que las pruebas dirigidas (pruebas que descubren los autoanticuerpos en la superficie de las plaquetas) e incluso las pruebas directas que se realizan en los laboratorios especializados en inmuno hematología, la positividad en los pacientes no exceden al 80% <sup>(8)</sup>. Por consiguiente, una pruebas de anticuerpo contra plaquetas negativa no excluye el diagnóstico de PTI. Por ésta razón, la determinación de autoanticuerpos antiplaquetarios no se recomienda como parte inicial en los estudios de diagnóstico de rutina <sup>(9)</sup>.

Está en aumento la comprensión del papel que juega la respuesta inmune celular en la fisiopatología de la PTI <sup>(3)</sup>. La producción de autoanticuerpos antiplaquetarios por las células B requiere de antígenos específicos, CD4, célula T cooperadora. También es posible que en algunos casos de PTI, los linfocitos T citotóxicos juegan un papel en la destrucción de plaquetas. Una posible sucesión de eventos en la PTI es la siguiente: Existe un factor precipitante, posiblemente una infección o toxina, lo que lleva a la formación de complejos autoinmunes que se unen a las plaquetas. Las plaquetas con autoanticuerpos se unen a las células presentadoras de antígeno (macrófagos o células dendríticas) a través los receptores de baja afinidad Fc (Fc RIIA/Fc RIIIA). Las células presentadoras de antígeno activados se exponen a nuevos péptidos en la superficie celular y con un co-estimulador ayuda a la proliferación de antígenos específicos de plaquetas, CD4 positivo y copias de células T. Estas copias de células T controlan la producción de autoanticuerpos y las copias de células B antígeno específicas.

Aunque el incremento de la destrucción de las plaquetas juega un papel importante en la patogénesis de la PTI, ahora está reconocido que el daño en la producción de las plaquetas es importante en muchos casos. En los adultos, en un 40% de los pacientes con PTI la producción de las plaquetas puede haberse reducido, reflejando el efecto inhibitorio de los autoanticuerpos contra las plaquetas en la megacariogénesis <sup>(10)</sup>. Los estudios realizados de la cinética de plaquetas en los niños que tienen PTI es aún limitado, pero es posible que exista una situación similar a la de los adultos. Existe de igual forma evidencia

que los autoanticuerpos de las plaquetas pueden inducir la trombocitopenia inhibiendo la formación de formas jóvenes de plaquetas <sup>(11)</sup>. La trombopoyetina circulante (TPO) en pacientes con PTI se encuentra dentro de la normalidad o ligeramente aumentada. En contraste, los niveles de TPO se encuentran elevados en pacientes con desordenes heredados. La determinación de la TPO generalmente no está disponible, pero las observaciones realizadas han formulado la interrogante de si la administración de TPO sintética puede aumentar la producción de plaquetas y pudiese llegar a ser una nueva estrategia en el tratamiento de la PTI <sup>(12)</sup>.

Diagnóstico diferencial.

La PTI primaria es un diagnóstico de exclusión. Cuando se encuentran niveles séricos de plaquetas disminuidos de forma inesperada en un niño, deberá ser considerado de primera instancia un error del laboratorio. La pseudo-trombocitopenia es un ejemplo en el cual las plaquetas se agrupan en presencia de ácido tetra-acético de etilenediamina (EDTA) que es el anticoagulante <sup>(13)</sup>. El examen de los coágulos de sangre tomados de una muestra de sangre venosa mezclada con EDTA y otra con citrato de sodio al 3.8% confirma o excluye la pseudo-trombocitopenia.

Una historia detallada, un examen físico cuidadoso, y el análisis de las pruebas seleccionadas pueden confirmar o descartar las causas comunes de una trombocitopenia secundaria, como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

<sup>(14)</sup>. La presencia de anticuerpos antinucleares en niños con PTI, y como un hallazgo aislado, no confirma o excluye el LES. Debe obtenerse la historia de transfusiones en todos los casos y, dependiendo de la edad del niño, la historia debe incluir preguntas sobre el uso de drogas, actividad sexual y si es pertinente, pruebas para hepatitis C y VIH.

Una historia familiar detallada debe obtenerse en todos los casos. En los niños que tienen una PTI crónica moderada se debe considerar la posibilidad de una trombocitopenia heredada. Las trombocitopenias heredadas pueden ser clasificadas basadas en el tamaño de las plaquetas (grandes, normales y pequeñas) y en mutaciones de genes. Esas incluyen: macro-trombocitopenias, síndrome de Wiskott-Aldrich, y condiciones raras como el síndrome de la plaqueta gris <sup>(15)</sup>. El fracaso de los pacientes con PTI crónica y con trombocitopenia moderada, a diversas terapéuticas, como altas dosis de inmunoglobulina G o anti-D, debe hacer sospechar en un diagnóstico diferente. La investigación adicional en tales casos debe incluir padecimientos como enfermedad de Von Willebrand, pseudo- Von Willebrand, y síndrome de Bernard-Soulier. En los varones que tienen las plaquetas pequeñas se debe considerar al síndrome de Wiskott-Aldrich o la trombocitopenia ligada a X. Las trombocitopenias heredadas se clasifican por el tamaño de las plaquetas: pequeñas con un MPV menor de 7 fl: Síndrome de Wiskott-Aldrich, trombocitopenia ligada a X. Normales con un MPV entre 7 y 11 fl: trombocitopenia congénita amegacariocítica, sinostosis radioulnar y trombocitosis amegacariocítica, desorden familiar e plaquetas asociado a malignidad mieloide. Plaquetas gigantes con un MPV mayor de 11 fl: el síndrome MYH9a que incluye: anomalía de Mayo-Hegglin, síndrome de

Fechtner, síndrome de Epstein y síndrome de Sebastian; la Trombocitopenia Mediterránea, el síndrome de Bernard-Soulier, el síndrome de Velocardiofacial/DiGeorge, el síndrome de trombocitopenia/Jacobsen de Paris-ajuar, y el síndrome de plaqueta gris.

Curso clínico.

La presencia de trombocitopenia menor de 6 meses es definida como PTI aguda. Típicamente, los niños con PTI aguda son jóvenes, previamente sanos, iniciando de forma súbita la presencia de petequias. En una serie de 2031 niños que se habían diagnosticado con PTI. Kühne y col en el 2001 <sup>(16)</sup>, reportaron una edad media de 5.7 años. Aproximadamente el 70% de los niños presentan una edad promedio entre 1 a 10 años. Existe una similitud en la proporción de los sexos. En aproximadamente dos terceras partes de los casos, el ataque agudo de PTI es precedido por una enfermedad infecciosa, de vías aéreas superiores principalmente; en una minoría de casos, la PTI prosigue a una enfermedad viral específica (rubéola, varicela, paperas, mononucleosis infecciosa) o inmunizaciones con una vacuna de virus vivos <sup>(17, 18)</sup>. El riesgo para PTI después de la administración de la vacuna de paperas-sarampión-rubéola se estima en aproximadamente 1 en 25000 dosis <sup>(19)</sup>. En niños que tienen aguda, el intervalo entre la infección precedente y el ataque de púrpura varía de unos días a varias semanas, con un intervalo en promedio de 2 semanas <sup>(20)</sup>.

Clínicamente la linfadenopatía significativa o la hepatoesplenomegalia marcada son rasgos atípicos; sin embargo, la presencia de adenopatía cervical es común en los niños el bazo puede ser palpado en un 5 a 10% de los casos

(10,11). La epixtasis es un síntoma que se presenta en aproximadamente un cuarto de los niños afectados; la hematuria es un signo que se presenta en menor frecuencia (20, 21).

Los estudios de laboratorio a menudo presentan una trombocitopenia severa. En más de la mitad de los casos, los valores de plaquetas están por debajo de 20000. Otras anormalidades hematológicas solo son correlacionadas en los niños con PTI, por ejemplo, anemia secundaria a la epixtasis/menstruación; o linfocitosis atípica en los casos de mononucleosis infecciosa. La única excepción es la eosinofilia discreta que es un hallazgo común. El frotis de sangre periférica muestra una marcada disminución en las plaquetas con la presencia de plaquetas grandes. Un aspirado de médula ósea, típicamente muestra un número aumentado de megacariocitos de los cuales muchos son inmaduros, de la misma manera puede encontrarse de igual forma un aumento en el número de precursores de eosinófilos (21).

Tratamiento:

Se han publicado pautas para el manejo inicial de los pacientes con PTI aguda. Las recomendaciones del Grupo de trabajo del Comité británico indican que el tratamiento de los niños debe decidirse en base a los síntomas clínicos además de las señales cutáneas, y no depender exclusivamente de la cuenta de las plaquetas (22). Considerando dicho grupo, una revaloración a las 24 hrs. Independientemente de la cuenta plaquetaria. Basados en ésta pautas, el tratamiento se reserva para los niños que tienen una hemorragia aguda y los niveles de plaquetas se encuentran por debajo de 20000/mm<sup>3</sup> o aquellos que



tienen daño en órgano blanco independientemente de los niveles de plaquetas circulantes <sup>(22,23)</sup>.

En Europa, muchos médicos manejan a los niños con PTI de forma expectante debido a las remisiones espontáneas y rápidas en la mayoría de los casos, el bajo riesgo para presentar sangrados y considerando la toxicidad de las terapias médicas que actualmente están disponibles <sup>(23)</sup>.

Los glucocorticoides constituyen la base del tratamiento inicial estándar, disminuyen la inflamación, porque suprime la migración de leucocitos polimorfonucleares y revierte el incremento de la permeabilidad capilar; se prescriben en forma de prednisona a dosis de 1 a 2 mg/kg/día por 21 días para pacientes con cuenta plaquetaria menor de 300000/mm<sup>3</sup>. Con éste esquema, alcanzan la remisión completa aproximadamente el 22% de los enfermos <sup>(24)</sup>.

Los principales efectos adversos son todos aquellos dados por el hipercorticismismo mismos que dependen de la dosis y duración del tratamiento. Los principales son: edema facial, aumento de peso, hiperglucemia, hipertensión arterial, cataratas, alteraciones conductuales y osteoporosis.

En otras situaciones la esplenectomía, al cual históricamente fue el primer manejo efectivo para la PTI y al día de hoy continúa siendo el manejo más exitoso para la púrpura, con una tasa de respuesta cercana al 70%, se indica actualmente para aquellos pacientes sin respuesta a esteroides y con al menos 6 semanas de evolución.

Los pacientes que fracasan al tratamiento con glucocorticoides y esplenectomía constituyen un 25 a 30% del total, para ellos hay tratamientos

alternativos con eficacia y seguridad variables pero generalmente pobres ya que sólo 12% alcanzan algún tipo de remisión. Las indicaciones para cada uno de estos recursos terapéuticos deben individualizarse, toda vez que hay muchas variables como edad, estilo de vida, ingesta de otros medicamentos, co-morbilidad, estado ginecoobstétrico, apego al tratamiento, etc. que influyen en la respuesta. Algunas de éstas opciones son: inmunoglobulina intravenosa (IgIV), anti-D, azatioprina, ciclofosfamida, vincristina, danazol, quimioterapia de combinación, interferón, ciclosporina A, vitamina C, colchicina, inmuno-absorción en columna de proteína A, y recambio plasmático, entre otros <sup>(25)</sup>.

La inmunoglobulina intravenosa se utiliza en aquellos pacientes con hemorragia grave y una cuenta plaquetaria inferior de 50000/mm<sup>3</sup>. Interfiere con los receptores Fc de las células del sistema retículoendotelial. La dosis recomendada es de 1 g/kg en uno o dos días, los efectos adversos más comunes son cefalea, dolor lumbar, náuseas y fiebre. La administración de IgIV generalmente incrementa la cuenta plaquetaria en 5 a 10 días en el 75% de los casos, sin embargo, el número de plaquetas regresa a los niveles basales en 3 a 4 semanas.

El mecanismo de acción de la Anti D se basa en la ocupación del sistema fagocítico mononuclear y de ésta manera impedir que sean retiradas las plaquetas de la circulación. Es más barata que la gammaglobulina. El efecto terapéutico permanece por aproximadamente 2 a 3 semanas en el 50% de los pacientes.

La azatioprina es un antimetabolito inmunosupresor, que se recomienda para tratar la PTI, antagoniza el metabolismo de las purinas y puede inhibir la

síntesis de ADN, ARN y proteínas. El 20% de los pacientes pueden tener respuesta completa y 40% respuesta parcial, sin embargo la recaída al retirar el fármaco es la regla. Prácticamente está exenta de efectos adversos en el corto plazo, pero en pacientes jóvenes no se descarta el riesgo de desarrollar neoplasias, leucemia o síndromes mielodisplásicos. El tratamiento se recomienda por lo menos durante 4 meses, hay reportes incluso de respuesta después de los 2 meses de tratamiento continuo. La dosis habitual es de 150 mgr cada 24 hrs.

La ciclofosfamida es un medicamento con similitud a la Azatioprina, un 20% de los pacientes logran respuesta completa y 30% respuesta parcial. Se administra a dosis de 1 a 2 mg/kg vía oral cada 24 horas, monitoreando el grado de leucopenia. La respuesta se observa por lo general a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento. También se han utilizado los pulsos de 1 gr/m<sup>2</sup> cada 4 semanas por 1 a 5 dosis. La Ciclofosfamida tiene mayores riesgos y efectos adversos que la azatioprina a saber: alopecia, mielosupresión, teratogenicidad, infertilidad, fibrosis, cistitis hemorrágica, mielodisplasia y cánceres secundarios y paradójicamente puede agravar la trombocitopenia en caso de mielosupresión grave.

La Vincristina, que es un medicamento que se une a la proteína microtubular del huso mitótico y detiene el ciclo celular en la metafase, se utiliza en PTI y las recomendaciones derivan de las observaciones hechas en pacientes con enfermedades linfoproliferativas quienes al ser tratados con vincristina desarrollaban trombocitosis. Se administra a dosis de 2 mg por semana por 3 a 6 semanas en bolos intravenosos o infusiones continuas. Produce una

elevación transitoria en la cuenta plaquetaria que se prolonga por espacio de 1 a 3 semanas en el 66% de los casos, pero solo el 10% tendrá una respuesta duradera. Los efectos adversos mas comunes son neuropatía y hay reportes de neoplasias secundarias.

La indicación del Danazol se fundamenta en el hecho de que las mujeres con endometriosis tratadas con danazol elevan la cuenta plaquetaria. Los pacientes con PTI han recibido dosis que van desde 50 mg/día hasta 800 mg/día y cuando existe respuesta, ésta es generalmente lenta, en el curso de semanas a meses, su principal respuesta es para mantener una respuesta parcial previamente obtenida. Los efectos adversos incluyen cefalea, náuseas, amenorrea, hirsutismo, acné, aumento de peso, mialgias y hepatotoxicidad.

El uso de Quimioterapia de combinación es la terapéutica más radical. Su racionalización deriva de combinar diferentes agentes, todos ellos útiles en forma aislada en el tratamiento de la PTI refractaria, es un esquema semejante al utilizado en trastornos linfoproliferativos y solo existen reportes anecdóticos de respuesta completas combinando ciclofosfamida, vincristina y prednisona. Los efectos adversos están relacionados con la mielosupresión grave <sup>(26)</sup>.

Cuatro series de casos reportan respuesta en un 25% de los pacientes, en quienes se empleo Interferón Alfa, el cual aumenta la actividad fagocítica de macrófagos e incrementa la citotoxicidad de linfocitos, con una cuenta plaquetaria superior de 100000/mm<sup>3</sup>. La mediana de duración de la respuesta fue de 4 meses con rango de 1 a 7. Los efectos adversos son: fiebre, fatiga, síndrome gripal e incluso se puede asociar a una acentuación de la trombocitopenia <sup>(27)</sup>.

La experiencia con Ciclosporina A inhibe la producción y liberación de interleucinas II, lo mismo que la activación inducida de interleucina II en linfocitos T en reposo, está limitada a escasos reportes de casos. En 3 pacientes se observó respuesta a las 4 semanas pero ocurrió recaída al suspender el medicamento <sup>(27)</sup>.

Después de la observación casual de la elevación de las plaquetas en un paciente con el empleo de Vitamina C, se han reportado casos con respuestas limitadas y anecdóticas. La dosis usual es de 2 g/día y sus principales efectos secundarios son gastrointestinales como dolor epigástrico <sup>(27)</sup>.

El empleo de la Colchicina se empezó a utilizar por su mecanismo de acción semejante a la vincristina, pero sin sus efectos colaterales, con dosis de 0.6 a 1.2 mg/día ajustado para evitar la diarrea. Solo se han reportado respuestas parciales en casuística pequeña y sin rigor metodológico.

La Inmunoabsorción en columna de Proteína A, en un reporte de casos, 18 de 72 pacientes alcanzaron > 100000 plaquetas con respuesta sostenida en 16 de ellos, los efectos adversos son: fiebre, escalofrío, náusea, vómito, exantema, hipotensión, enfermedad del suero y vasculitis leucocitoclástica.

El recambio plasmático está basado en eliminar mediante plasmaféresis los anticuerpos que provocan la trombocitopenia. Se ha utilizado en pacientes refractarios, suele ser efectivo para lograr incremento transitorio de plaquetas lo cual es adecuado en situaciones como partos o cirugías, Técnica y económicamente es caro y se asocia a complicaciones como infecciones, hemorragias y alergias <sup>(27)</sup>.

La Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica (PTIC) convencionalmente es definida como la trombocitopenia (cuenta plaquetaria menor a 150 mil/mm<sup>3</sup>) persistente por más de 6 meses. Usando esta definición, aproximadamente el 20% a 25% de los niños con PTI evolucionan a ésta condición. Muchos niños que tienen una cuenta plaquetaria entre 30 a 150 mil/mm<sup>3</sup>, sin embargo, no requieren ninguna terapia mejorando de forma espontánea con una remisión del cuadro entre los 6 a 24 meses después de la presentación inicial <sup>(28)</sup>. Clínicamente el subgrupo importante de los pacientes son aquellos niños con la cuenta plaquetaria igual o menor de 20 mil/mm<sup>3</sup> a 6 meses del diagnóstico inicial del cuadro de PTI y quienes requieren terapia para incrementar la cuenta plaquetaria debido a los síntomas sangrantes. En éstos pacientes se pueden emplear terapias de segunda línea por la esplenectomía <sup>(29)</sup>.

Las opciones de tratamiento incluyen corticosteroides orales (incluso pulsos de dexametasona de forma oral), IgG intravenosa, e anti-D intravenosa. La eliminación de los medicamentos con efectos adversos para la función plaquetaria, sobre todo la aspirina, que se deben evitar durante los periodos de trombocitopenia severa. La meta se enfoca a mantener hemostáticamente estable al paciente y de ésta forma evitar las toxicidades potenciales y costos del tratamiento, en particular los efectos adversos de la terapia con corticosteroides. Si el tratamiento se recomienda, se indica un curso corto con dosis altas de prednisona oral (4 mg/kg por día durante 4 días, con una dosis máxima de 180 mg), la IgG intravenosa (0.8 a 1 g/kg dosis única). En el tratamiento ambulatorio se debe de informar sobre el riesgo, beneficio, y alternativas del tratamiento, incluso el riesgo remoto de infecciones adquiridas por la transfusión con la terapia de plasmaféresis.

La esplenectomía se recomienda para los niños que tengan el diagnóstico de PTI crónica de por lo menos 12 meses, tomando en consideración la remisión espontánea significativa que ocurre en los niños con PTI crónica, además del riesgo de agobiar sepsis post-esplenectomía.

Una mayor dificultad se presenta en las terapias de tercera línea, como el rituximab, por la respuesta modesta y retardada del tratamiento. Además, se presenta la supresión de la médula ósea con una incidencia aumentada de infecciones. Antes de realizar las recomendaciones de los nuevos tratamientos, como la combinación de nuevos agentes, se debe de evaluar la efectividad y seguridad en diversos estudios, los cuales deben incluir la observaciones clínicas necesarias como las manifestaciones de hemorragia, la calidad de vida, además de cuenta plaquetaria <sup>(30)</sup>.

#### El Rituximab

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20 expresado en los linfocitos pre-B y los linfocitos B maduros, es una IgG1 (kappa) quimérico (humano/ratón) de elevada especificidad contra CD20 (el CD20 es una proteína transmembrana propia del linfocito B), consta de una región variable murina anti-CD20 y una región Fc humana. El Rituximab elimina la mayoría de las células B circulantes con la recuperación de los niveles de las células B en un periodo que va de 6 a 12 meses después de la terapia. Se han identificado tres mecanismos principales para la citotoxicidad que elimina a los linfocitos B por mediación del anti-CD20:

1.- Citotoxicidad mediada por complemento: es capaz de unirse directamente al componente C1q del complemento, iniciando así la lisis de la célula B.

2.- Citotoxicidad mediada por células y dependiente del anticuerpo: la fracción Fc humana del anticuerpo como macrófagos y células asesinas naturales.

3.- Inducción de apoptosis, y la activación de otros sistemas celulares con efectos sobre proliferación, diferenciación y regulación del ciclo celular 44, 45).

Teóricamente al eliminar a los linfocitos que sean portadores de éste antígeno (CD20), se elimina a la clona que produciría los autoanticuerpos contra plaquetas y de ésta manera, la vida media de las plaquetas de un paciente con PTI crónica, regresaría a los valores normales. Actualmente está indicado en el tratamiento del linfoma en Adultos. Debido a la capacidad de disminuir la producción de autoanticuerpos por parte de los linfocitos, su empleo se extiende a diversos padecimientos con características fisiopatológicas de autoinmunidad. La experiencia del uso del Rituximab en pacientes con PTI es mayor en adultos. En una reciente revisión sistemática que involucró a 313 pacientes en 19 estudios, Arnold y col. <sup>(31)</sup> informaron una completa respuesta, definida como una cuenta plaquetaria mayor a 150 ml/mm<sup>3</sup>, en 43.6% de los casos; 62.5% de los casos presentaron una cuenta plaquetaria mayor de 50 mil/mm<sup>3</sup>. El régimen del tratamiento empleado en la mayoría de los pacientes fue el empleo de 375 mg/m<sup>2</sup> del medicamento por semana durante 4 semanas. El tiempo medio de respuesta fue de 5.5 semanas y la duración de la respuesta fue de 10.5 meses.



Las series pediátricas más grandes informan datos que incluyen a 36 pacientes entre las edades de 2.6 a 18.3 años de edad, 6 con el síndrome de Evans <sup>(32)</sup>. La respuesta se definió como un incremento de la cuenta plaquetaria mayor de 50 mil/mm<sup>3</sup> durante 4 semanas consecutivas iniciando en las semanas 9 a 12, después del empleo de 4 dosis semanales de Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> por dosis), en el 31% de los casos.

En general la experiencia en PTI con éste medicamento es escasa. El Dr Saleh <sup>(33)</sup> diseñó en estudio piloto para utilizarlo en pacientes con PTI crónica refractaria y encontró que el 30% de los pacientes obtuvieron algún tipo de respuesta y el Dr. Stasi <sup>(34)</sup>, en Italia, reporta un 52%.

## JUSTIFICACIÓN

Los reportes que comprenden el diagnóstico y tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática informan que del total de pacientes a quienes se les diagnostica éste padecimiento, en promedio un 20% no responderá de forma satisfactoria a ningún tipo de tratamiento establecido hasta el momento, evolucionando con niveles séricos de plaquetas por debajo de  $150 \text{ mil/mm}^3$  por más de 6 meses aumentando el riesgo de presentar complicaciones secundarias a la trombocitopenia, como por ejemplo hemorragias espontáneas y limitaciones en las actividades físicas.

Los tratamientos actuales disponibles no son completamente seguros, con efectos secundarios de consideración, especialmente con el empleo de corticosteroides, por ello es necesario la evaluación de nuevas alternativas que puedan ser más eficaces y seguras.

En el Hospital del Niño “Rodolfo Nieto Padrón”, existen aproximadamente 34 pacientes con el diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica, sin contar con cifras exactas, pues muchos pacientes no continúan sus tratamientos por diversos factores. En los pacientes en los que se han empleado diversos tratamientos, como el uso de corticosteroides, inmunoglobulinas y la esplenectomía sin obtenerse resultados satisfactorios, por lo que consideramos factible y necesario la evaluación de nuevos medicamentos, como el Rituximab, que es un fármaco que se ha empleado ya en pacientes adultos y quienes han respondido de buena manera; la literatura reporta poca experiencia con el Rituximab en pacientes pediátricos, existen dos

informes en donde se indica una mejoría que va desde el 30 al 50% de los pacientes sometidos a los protocolos de investigación.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Un 25 a 30% de los pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica, evolucionan a un estado de refractariedad a todos los tratamientos disponibles, generalmente cursan con un conteo plaquetario bajo que oscila entre 5 mil y 35 mil por mililitro, situación que implica un alto riesgo de hemorragia en cualquier parte del cuerpo y que eventualmente puede poner en riesgo la vida.

Por definición, el paciente con PTI elabora autoanticuerpos contra las plaquetas por medio de una respuesta del sistema inmunológico, por lo que entendemos que al eliminarlos, la cuenta plaquetaria se normalizaría. Tomando en consideración la fisiopatología del padecimiento y los mecanismos por los cuales el Rituximab actúa en el sistema inmune. Apoyados por los reportes de la literatura mundial en los cuales se informa una respuesta favorable al empleo de éste medicamento con mínimos efectos secundarios. Se establece el siguiente cuestionamiento:

¿ Induce la administración de Rituximab durante 4 semanas, un aumento en la cuenta plaquetaria de los pacientes pediátricos, con el diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica Refractaria ?

## OBJETIVOS

### GENERAL:

Evaluar la eficacia del Rituximab, como tratamiento alternativo en los pacientes pediátricos con el diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica Refractaria, en el Hospital del Niño “Rodolfo Nieto Padrón”.

### ESPECIFICOS:

Conocer el efecto del Rituximab sobre la cuenta plaquetaria en los pacientes pediátricos con Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica Refractaria.

Determinar el tiempo de remisión de la sintomatología en los pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica Refractaria.

Identificar posibles efectos secundarios asociadas al uso y administración del Rituximab, el inicio de los síntomas y su duración.

Medir los niveles de linfocitos CD4, CD8 y CD20 al iniciar y concluir el protocolo de investigación.

Medir los niveles de Inmunoglobulinas séricas al iniciar el tratamiento, y conocer las variaciones que puedan darse en el desarrollo del mismo.

## METODOLOGIA DEL ESTUDIO

### TIPO DE INVESTIGACIÓN:

Serie de Casos.

### UNIVERSO:

Pacientes en quienes se halla diagnosticado Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica la cual halla sido Refractaria a los tratamientos convencionales, con una edad entre los 6 meses y los 18 años, que se encuentren e vigilancia por medio del servicio de Hemato-Oncología del Hospital del Niño Rodolfo Nieto Padrón.

### RECURSOS:

Se emplearan recursos de la propia Institución en donde se realizará el Protocolo de Investigación.

Las muestras sanguíneas serán procesadas en el Laboratorio Clínico del servicio de Hemato-Oncología, las pruebas que no se realicen en dicho laboratorio (determinación de CD4, CD8 y CD20), se enviarán a uno especializado con el patrocinio de la empresa productora del medicamento.

## REGIMEN DE TRATAMIENTO

Rituximab a una dosis de 375mgrs/m<sup>2</sup>/dosis durante 4 semanas consecutivas, diluido en solución glucosada a una concentración de 1 mg/ml. Antes de la administración del medicamento, se pre-medicó con difenhidramina a 0.5mgrs/kg/dosis e hidrocortisona a 10mgrs/kg/dosis.

## CRITERIOS DE RESPUESTA

La respuesta al tratamiento fue evaluada después de las 4 semanas de tratamiento. Los criterios fueron definidos de la siguiente manera: (1) respuesta completa, como la presencia de cifras de plaquetas mayores a 100 mil/mm<sup>3</sup>; (2) respuesta parcial, la cuantificación de plaquetas entre 50 a 100 mil/mm<sup>3</sup>; (3) respuesta menor, a las cifras de plaquetas por menos de 50 mil/mm<sup>3</sup>; y (4) ausencia de respuesta, al no existir ningún incremento en las cifras de plaquetas, con una necesidad de continuar con tratamiento. La respuesta fue considerada sostenida cuando duró por lo menos más de 3 meses.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se realizó consentimiento informado, debido a la administración del medicamento y a la toma de muestra para la determinación sérica de las variables bioquímicas.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes de 6 meses a 15 años de edad con expediente clínico completo.

Masculinos y femeninos

Pacientes con el diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica Refractaria.

Consentimiento informado

Serología negativa para VIH, VHC, VHB

Pruebas de funcionamiento hepático normales

Anticuerpos antinucleares negativos

Anticuerpos Anti DNA negativos

Tiempo de Protrombina y Tiempo Parcial de Tromboplastina normales.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Antecedentes de alergia a la globulina

Pacientes con el diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática aguda.

Pacientes con expediente clínico incompleto

Pacientes sin consentimiento informado autorizado



## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Pacientes que mueran durante el desarrollo de la investigación.

Desarrollo de padecimiento distinto y no asociado a la PTICR

Abandono del plan de tratamiento

## ANALISIS DE DATOS

La presentación de los datos se hará en proporciones y porcentajes y la relación de los factores de riesgo y los niveles de alteraciones bioquímicas.

## VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Indicador	Fuente o instrumento de medición
Hemoglobina	Se encuentra en los glóbulos rojos y es la encargada del transporte de oxígeno por la sangre desde los pulmones a los tejidos.	12 a 14 gr/dl	Cuantitativa continua	gr/dl	Biometría Hemática
Hematocrito	Porcentaje de células transportadoras de oxígeno con respecto al volumen total de sangre.	37 a 45 %	Cuantitativa discreta	Porcentaje	Biometría Hemática
Leucocitos	Los leucocitos son células cuya función esencial es la de defender al organismo de los agentes infecciosos y patógenos	7 a 10 mil/mm <sup>3</sup>	Cuantitativa continua	Número/mm <sup>3</sup>	Biometría Hemática

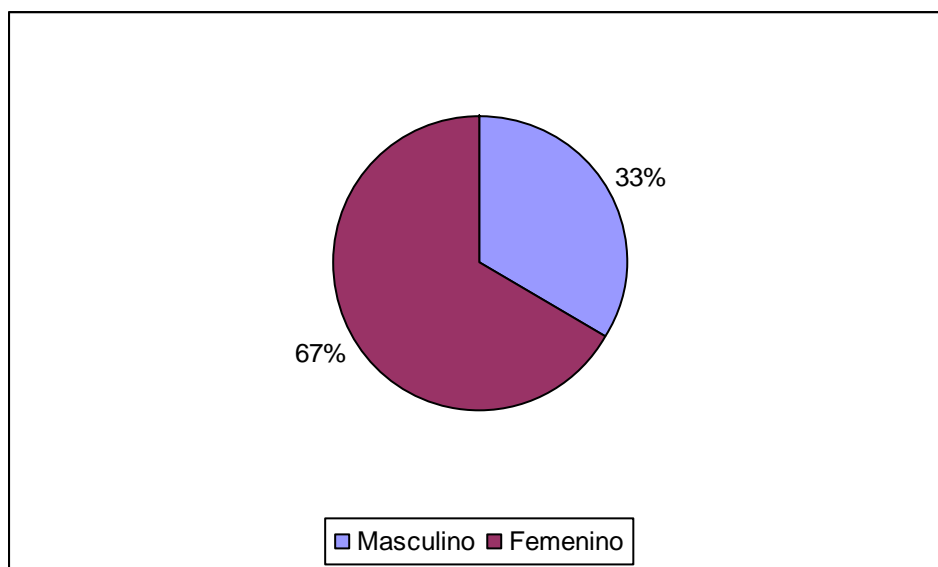
Plaquetas	Las plaquetas son células producidas por los megacariocitos en la médula ósea mediante el proceso de fragmentación citoplasmática, circulan por la sangre y tiene un papel muy importante en la coagulación.	150.000 a 400.000/mm <sup>3</sup>	Cuantitativa Continua	Número/mm <sup>3</sup>	Biometría Hemática
Linfocitos	Son leucocitos agranulocitos que juegan un rol fundamental en la respuesta inmune.	24 a 32% en la sangre	Cuantitativa discreta	Porcentaje	Citometría de Flujo
CD4	Se localizan fundamentalmente en los órganos linfoides	600-1200 células/mm <sup>3</sup>	Cuantitativa continúa	Número/mm <sup>3</sup>	Citometría de Flujo
CD8	Son importantes para controlar la carga viral y para mantener a los pacientes libres de síntomas. Tienen actividad supresora.	200-1900 células/mm <sup>3</sup>	Cuantitativa continúa	Número/mm <sup>3</sup>	Citometría de Flujo

CD 20	Es una proteína transmembrana que se expresa en los linfocitos pre-B y que se pierde en la etapa final de maduración de los linfocitos.	40-500 Células/ mm <sup>3</sup>	Cuantitativa continúa	Número/ mm <sup>3</sup>	Citometría de Flujo
TP	Es un examen de sangre que mide el tiempo que le toma a la porción líquida de la sangre (plasma) coagularse	11 a 13.5 segundos	Cuantitativa continúa	Segundos	Muestra Sanguí nea
TPT	Es un examen de sangre que examina el tiempo que le toma a la sangre coagularse y puede ayudar a establecer si una persona tiene problemas de coagulación.	25 a 35 segundos	Cuantitativa continúa	Segundos	Muestra Sanguí nea
Inmu	Las inmunoglobulinas	IgA: 0.9-	Cuantitativa	g/L	Muestra

noglobulinas	son glicoproteínas, están formadas por cadenas polipeptídicas agrupadas, dependiendo del tipo de inmunoglobulina, en una o varias unidades estructurales básicas.	4.5 g/L IgG: 8-18 g/L IgM: 0.7-2.8 g/L IgE: 0.0-101 UI/ml IgD: 0.0-0.14 g/L	continúa	UI/ml	sanguínea
Efectos Secundarios	Reacciones adversas posteriores a la administración de un fármaco o sustancia.	Signos o síntomas que se presenten durante y después de la administración del rituximab	Cualitativa	Fiebre Prurito Edema	Observación clínica

## RESULTADOS

Se estudiaron 6 pacientes, que se encontraban entre los 4 y 15 años de edad, de los cuales 2/6 (33%) fueron del sexo masculino y 4/6 (67%) del sexo femenino. (Gráfica 1).



Gráfica 1.- Distribución por sexo de los pacientes con PTICR

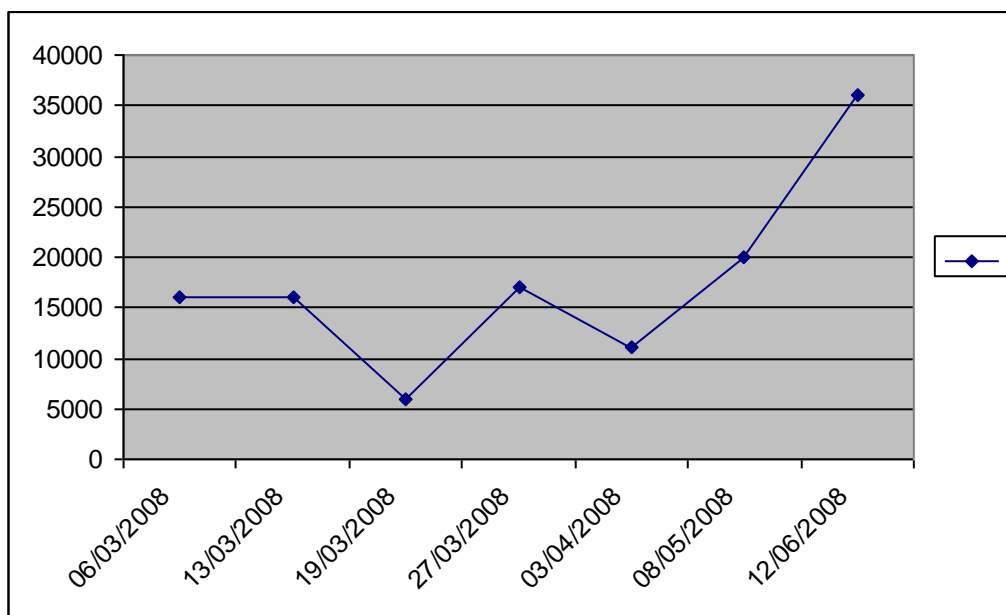
Paciente 1: Masculino de 4 años de edad, en quien se diagnosticó PTI el 24 de junio de 2004. Se inició la administración del medicamento el día 6 de marzo, durante 4 semanas consecutivas culminando el día 27 de marzo de 2008. Después se mantuvo en vigilancia durante 3 meses. La serología para virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Hepatitis A (VHA), B y C (VHB, VHC), resultaron negativos. Los Tiempos de Coagulación se reportaron normales con un TP de 11.2 segundos y de TPT de 36.4 segundos. Los resultados de la Citometría Hemática que incluyen Hemoglobina (g/dl), Hematocrito (%), Leucocitos (mil/mm<sup>3</sup>) y Linfocitos (%) se expresa en la Tabla 1.

En dicha tabla se puede observar que no hubo cambios importantes en la hemoglobina y en el hematocrito, los leucocitos se mantuvieron dentro de los rangos normales sin presentarse cuadros infecciosos.

Parámetros	06-03-08	13-03-08	19-03-08	27-03-08	03-04-08	08-05-08	12-06-08
Hemoglobina (g/dl)	10.3	10.5	10.7	11.0	10.2	10.6	9.4
Hematocrito (%)	31	31.8	32.1	33.3	30.6	31.1	28.1
Leucocitos (mil/mm <sup>3</sup> )	7600	6500	6700	6300	4100	3000	9100
Linfocitos (%)	29%	30%	29%	24%	49%	77%	25

Tabla 1.- Resultados de la Citometría Hemática, Paciente 1.

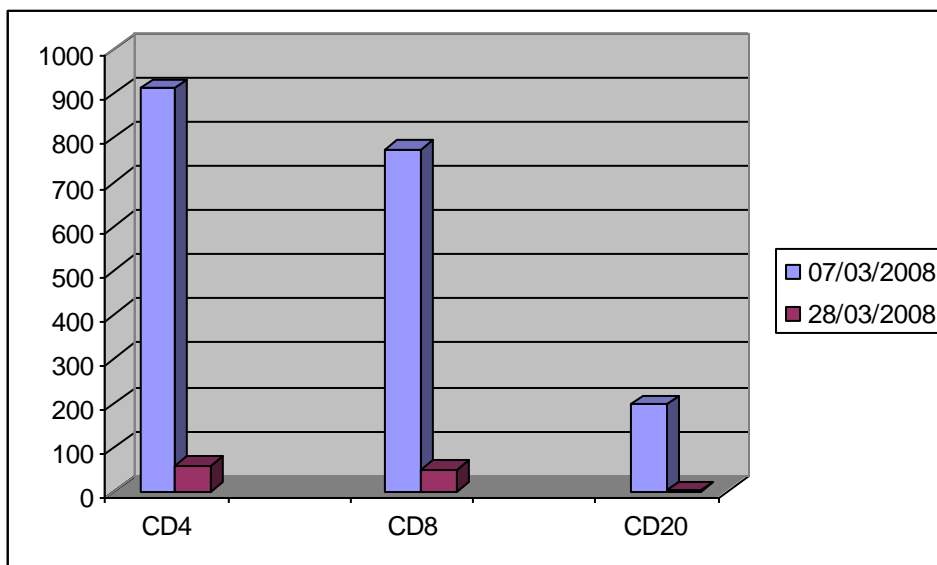
Desde el inicio de la administración del Rituximab se observó mejoría clínica, las petequias y los eventos de gingivorragias desaparecieron; los niveles de plaquetas se representan en la gráfica 2.



Gráfica 2.- Niveles de plaquetas. Paciente 1.

Los valores de CD4, CD8 y CD20 se determinaron al inicio de la Investigación y al finalizar, como vigilancia del sistema inmune a la administración del medicamento. Se apreció que posterior a la administración de Rituximab los niveles de dichas células presentaron un descenso considerable, al mismo tiempo que la cuenta de plaquetas aumentaba. Los resultados se reportan en la gráfica 3.





Gráfica 3.- Niveles de CD4, CD8 y CD20 (cel/ul). Paciente 1

Paciente 2: Femenina de 6 años de edad, con el diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica desde junio de 2005. Se inició la administración de Rituximab el día 12 de febrero culminando el día 6 de marzo de 2008. Previamente la serología para VIH, VHA, VHB, VHC resultaron negativos; los tiempos de sangrado se reportaron como normales con un Tiempo de Protrombina de 12 segundos y el Tiempo Parcial de Tromboplastina de 38.4 segundos.

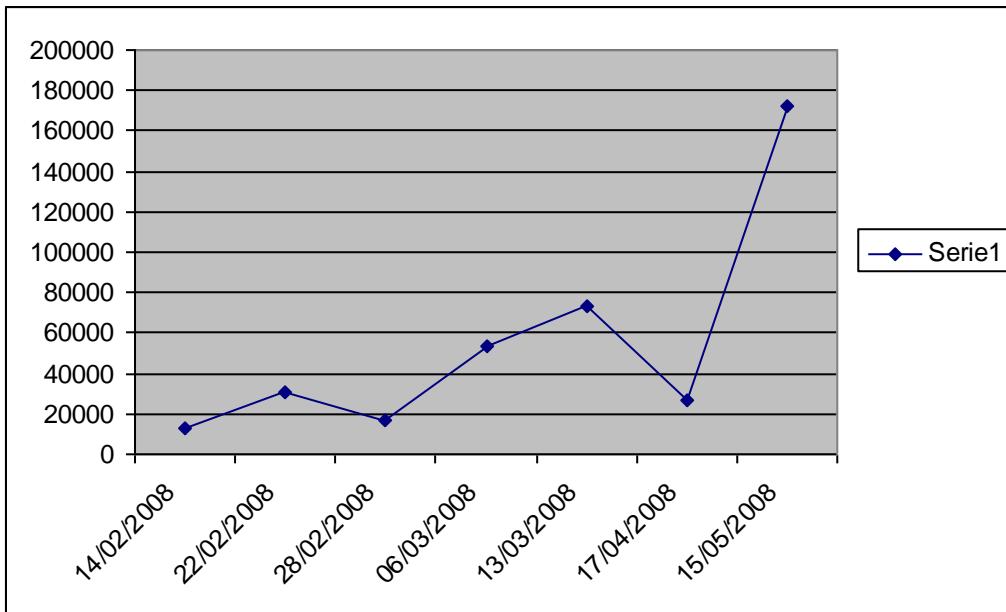
La manifestación clínica principal de la paciente consistía en epistaxis, la cual se presentó de forma profusa una semana después de iniciado la administración de Rituximab, por lo que se ingresó al medio hospitalario para vigilancia, remitiendo de forma espontánea. En la tabla 2 se puede observar los valores de la Citometría Hemática que incluyendo las 4 semanas durante las cuales se administró el medicamento y 3 meses de seguimiento. A pesar de presentarse la epistaxis no hubo cambios en la hemoglobina o en el

hematocrito, y los leucocitos se mantuvieron dentro de los rangos normales sin manifestaciones de proceso infeccioso.

Parámetros	14-02-08	21-02-08	28-02-08	06-03-08	13-03-08	17-04-08	15-05-08
Hemoglobina (g/dl)	10.2	10.5	11.1	11.1	10.3	9.7	10.1
Hematocrito (%)	30.6	31.5	33.2	33.3	31.5	29.7	31.1
Leucocitos (mil/mm <sup>3</sup> )	10600	8800	11600	9800	11000	8500	11200
Linfocitos (%)	27	23	14	51	15	28	28

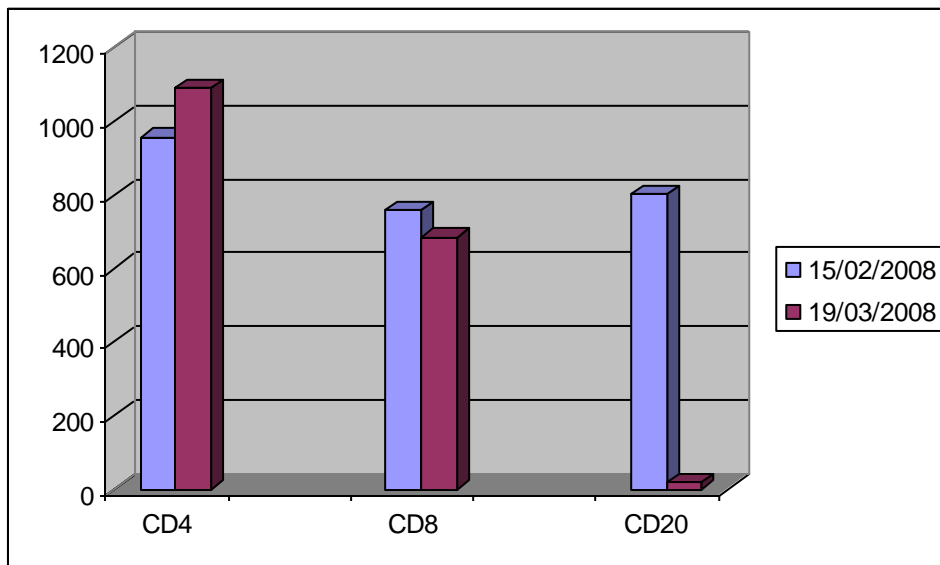
Tabla 2.- Resultados de la Citometría Hemática. Paciente 2.

La cuantificación de plaquetas mostró variaciones, con un incremento importante después de 3 meses de haberse concluido la administración del fármaco, los resultados se pueden apreciar en la gráfica 4.



Gráfica 4.- Niveles de plaquetas. Paciente 2.

Los cambios consecutivos a la administración de Rituximab en los linfocitos CD4, CD8, CD20, se plasma en la gráfica 5. En dichos reportes se observa que los CD4 aumentaron al concluir el tratamiento, los CD8 disminuyeron escasamente, y el mayor descenso lo presentaron los CD20, lo cual puede correlacionarse con las variaciones en la cuenta plaquetaria.



Gráfica 5.- Niveles de CD4, CD8, CD20 (cel/ul). Paciente 2.

Al administrar la primera dosis de Rituximab, como reacción adversa se presentó urticaria, la cual remitió de forma espontánea a las 24 hrs. de haberse iniciado la sintomatología. En la administración de las dosis consecutivas ya no se presentó ninguna reacción adversa.

Paciente 3: Paciente masculino de 7 años de edad con el diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática desde octubre de 2004.

Los tiempos de coagulación estaban dentro de lo normal con un Tiempo de Protrombina de 11.6 segundos y un Tiempo Parcial de Tromboplastina de 33.2 segundos. La determinación de VIH, VHA, VHB, VHC resultaron negativos, la administración de Rituximab se inició el día 4 de abril concluyéndose el 24 de abril de 2008, continuando la vigilancia por tres meses después.

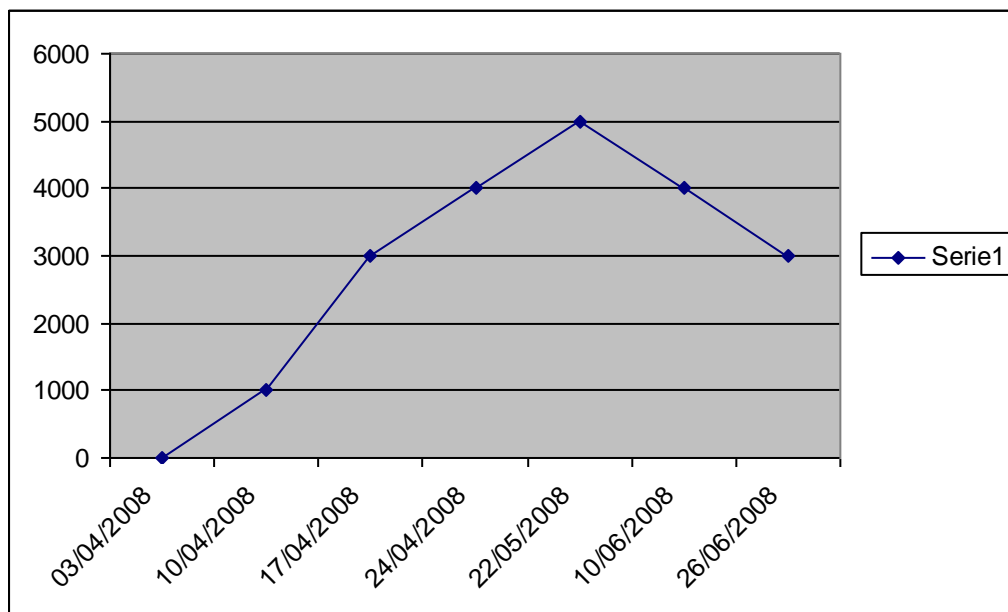
No se presentaron variaciones importantes en la hemoglobina, hematocrito o leucocitos, al igual que procesos infecciosos. Los resultados de presentan en la tabla 3.

Parámetros	03-04-08	10-04-08	17-04-08	24-04-08	22-05-08	10-06-08	26-06-08
Hemoglobina (g/dl)	11.7	10.6	11.2	11.0	11.1	12.1	11.8
Hematocrito (%)	35.1	30.7	33.3	32.1	32.7	34.0	35.1
Leucocitos (mil/mm <sup>3</sup> )	8400	11300	9500	10100	8100	9700	9300
Linfocitos (%)	37	36	56	38	45	59	31

Tabla 3.- Resultados de la Citometría Hemática. Paciente 3.

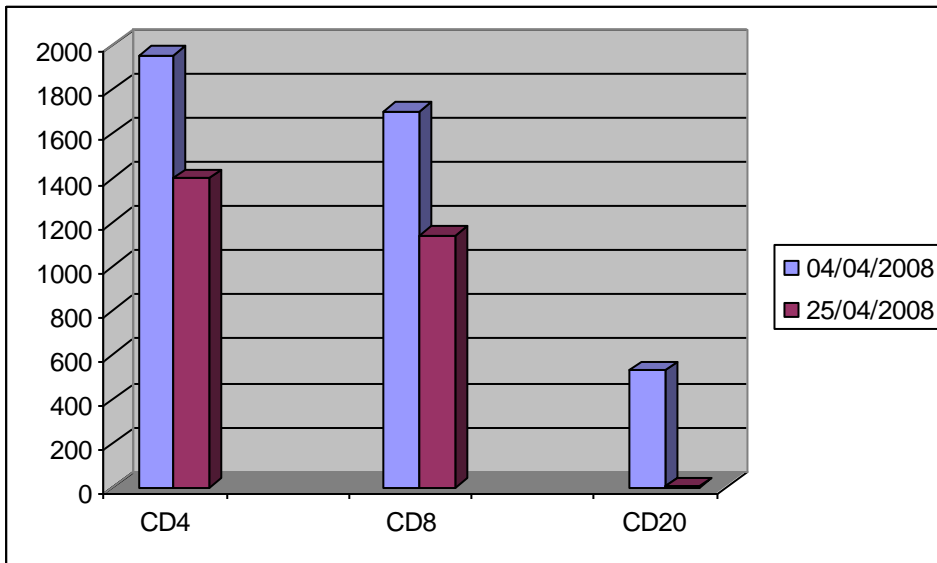
La cuenta plaquetaria no mostró incrementos considerables, el pico máximo de incremento se observó a la cuarta semana se iniciada la administración de Rituximab con una cifra de 4000 plaquetas.

Como manifestación clínica principal se presentaban las petequias las cuales desaparecieron a la segunda dosis de administración del medicamento. En la gráfica 6 se aprecia la cinética de las plaquetas.



Gráfica 6.- Niveles de Plaquetas. Paciente 3.

Los resultados de la cuantificación de linfocitos CD4, CD8 y CD20 se presentan en la gráfica 7, en la que se puede observar que los linfocitos CD4 y CD8, posterior a la administración de Rituximab, presentaron un descenso muy escaso comparado con los linfocitos CD20 que presentaron una disminución importante en relación a los niveles iniciales.



Gráfica 7.- Niveles de CD4, CD8 y CD20 (cel/ul). Paciente 3

En el paciente 3, no se observaron reacciones adversas a la administración de Rituximab.

Paciente 4: Femenina de 8 años de edad. Se diagnosticó Púrpura Trombocitopénica en junio de 2003. Se inició la administración de Rituximab el día 21 de febrero concluyéndose el día 13 de marzo de 2008. El seguimiento se llevó a cabo durante 3 meses en los cuales no se han presentado complicaciones.

La serología para VIH, VH. VHB. VHC resultaron negativos, el Tiempo de Protrombina fue de 11.6 segundos y el Tiempo Parcial de Tromboplastina de 36.4 segundos, ambos considerados como normales.

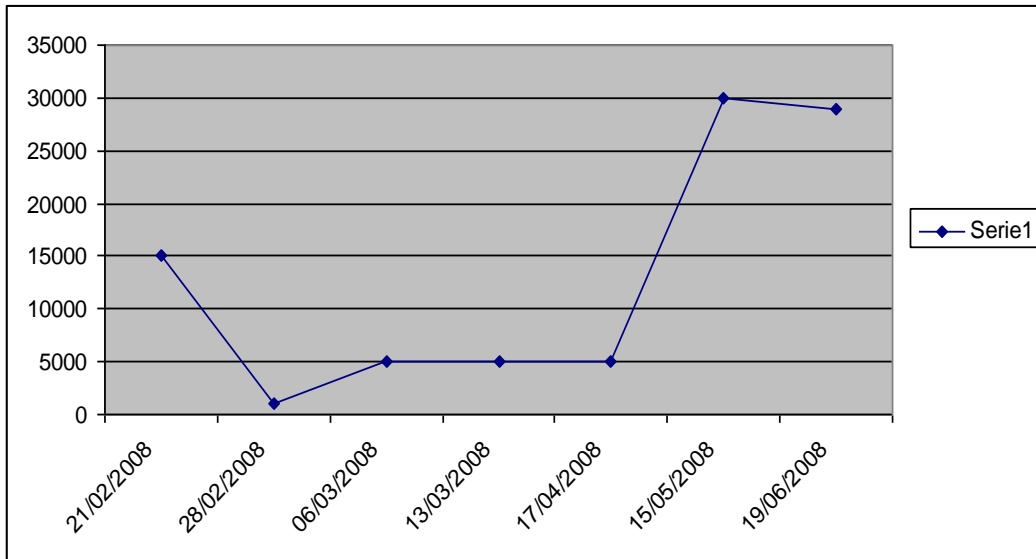
La paciente durante su vigilancia no presentó variaciones importantes en la Citometría Hemática, lo cual puede ser observado en la tabla 4.

Parámetros	21-02-08	28-02-08	06-03-08	13-03-08	17-04-08	15-05-08	19-06-08
Hemoglobina (g/dl)	10.0	9.8	10.8	12.0	11.7	11.9	12.2
Hematocrito (%)	33.3	29.4	32.4	36.0	34.8	38.3	34.6
Leucocitos (mil/mm <sup>3</sup> )	4900	5200	5600	5400	4200	4600	7800
Linfocitos (%)	27	31	20	24	44	55	31

Tabla 4.- Resultados de la Citometría Hemática. Paciente 4.

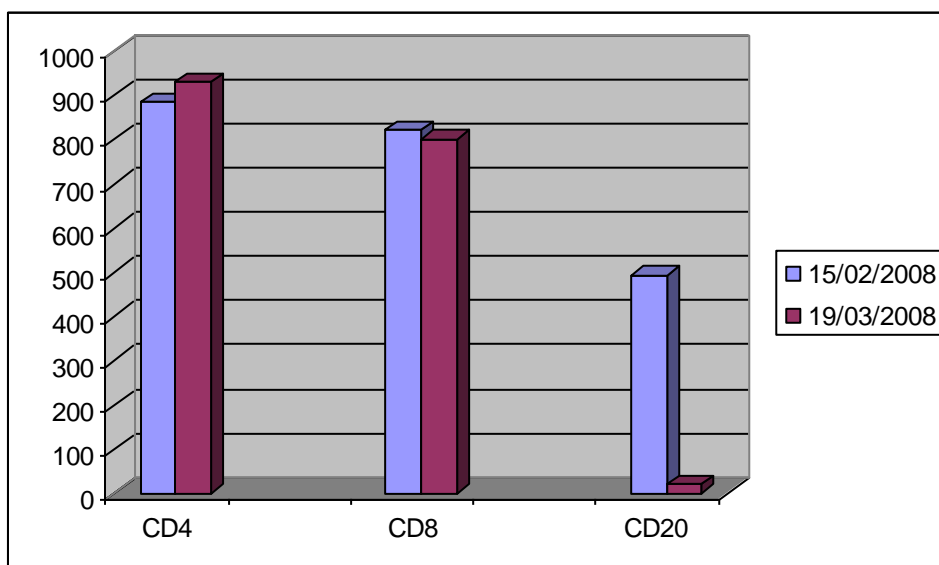
La paciente cursó durante 6 meses previos a iniciar el tratamiento con Rituximab con cifras de Plaquetas de 1000, con manifestaciones de gingivorragias lo que le impedían el cepillado dental y por consiguiente su tratamiento específico. Las petequias estaban presentes en paladar óseo y blando, abdomen y extremidades, equimosis en extremidades. Después de la administración de la segunda dosis, las manifestaciones clínicas desaparecieron de forma completa, sin presentarse de nuevo, hasta la última revisión en el mes de junio. En la Gráfica 8 se puede observar las variaciones en las cifras de plaquetas.





Gráfica 8.- Niveles de Plaquetas. Paciente 4.

La cuantificación al inicio y al concluir el tratamiento de linfocitos CD20 puede correlacionarse de forma inversa con la cuantificación de las Plaquetas. Dichos resultados se presentan en la gráfica 9. En la misma se puede apreciar que los CD4 aumentaron a pesar de haberse administrado el Rituximab, los CD8 disminuyeron escasamente sin considerarse significativo.



Gráfica 9.- Niveles de CD4, CD8 y CD20 (cel/uI). Paciente 4.

Cuando se aplicó la primera dosis de Rituximab, como reacción adversa se presentó Urticaria la cual remitió de forma espontánea a las 24hrs de haberse iniciado, sin ameritarse ningún tratamiento específico.

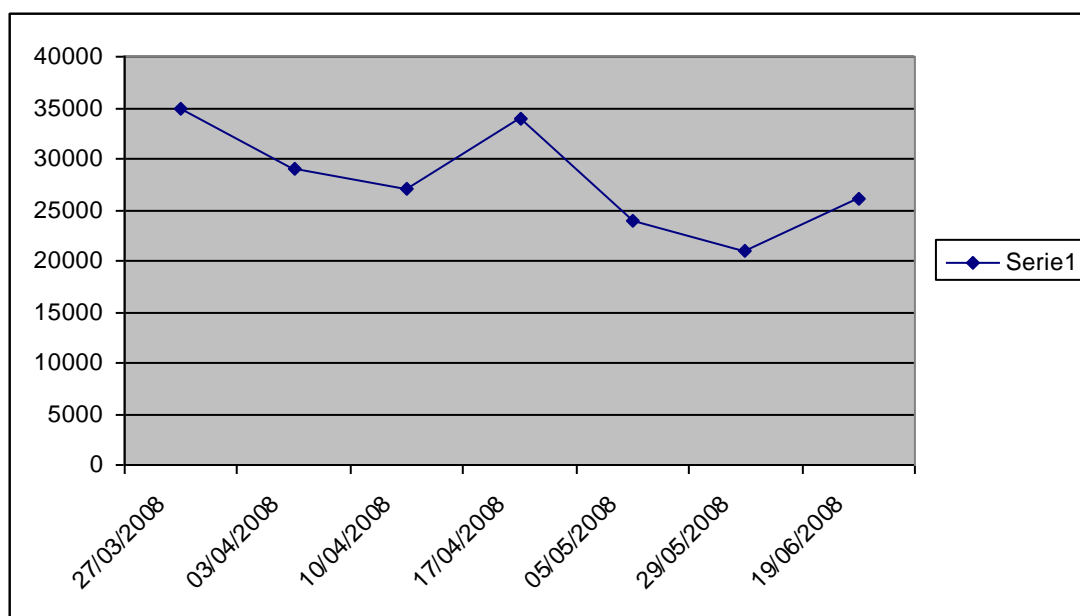
Paciente 5: Paciente femenina de 10 años de edad con el diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica desde el mes de octubre de 1999, a quien se le había ya realizado esplenectomía sin lograrse aumento en la cuenta plaquetaria. Los reportes de serología para VIH, VHA, VHB y VHC fueron negativos, presentando un Tiempo de Protrombina de 12.3 segundos y un Tiempo Parcial de Tromboplastina de 39.3 segundos los cuales se encontraban dentro de lo normal.

La administración de Rituximab se inició el 27 de marzo y se concluyó el día 17 de abril de 2008. Los resultados de la Citometría Hemática no presentaron variaciones de consideración, y pueden observarse en la tabla 5, incluyendo 4 semanas de tratamiento y 3 meses después de haberse concluido.

Parámetros	27-03-08	03-04-08	10-04-08	17-04-08	05-05-08	29-05-08	19-06-08
Hemoglobina (g/dl)	13.5	13.7	13.2	13.1	13.5	12.7	12.4
Hematocrito (%)	41.1	41.1	37.2	39.4	39.8	38.2	36
Leucocitos (mil/mm <sup>3</sup> )	12600	11500	11000	14800	12800	10000	10500
Linfocitos (%)	28	28	20	18	27	28	28

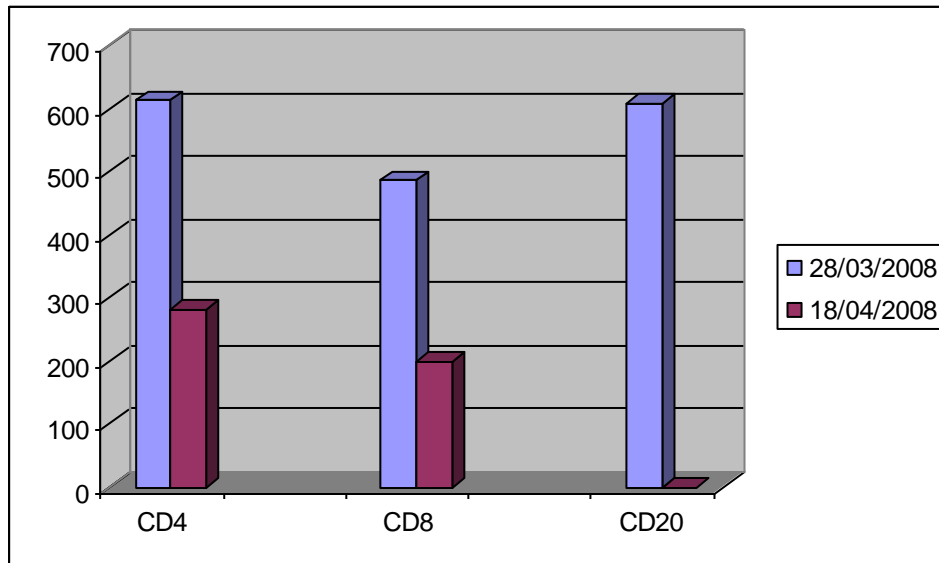
Tabla 5.- Resultados de la Citometría Hemática. Paciente 5.

Al inicio de la administración de Rituximab la paciente presentaba 15000 plaquetas y ninguna sintomatología de sangrado, al finalizar el tratamiento se pudo cuantificar 26000 plaquetas. La cinética de plaquetas se puede observar en la Gráfica 10.



Gráfica 10.- Niveles de Plaquetas. Paciente 5.

La determinación de los linfocitos CD4, CD8 y CD20, se presentan en la Gráfica 11. En la cual se observa que los linfocitos CD4 y CD8 descendieron aproximadamente a la mitad en relación a los valores iniciales, los valores iniciales de linfocitos CD20 fueron de 609 cel/ul, posterior a la administración del Rituximab, se reportó la ausencia de éstas células a nivel sérico.



Gráfica 11.- Niveles de linfocitos CD4, CD8 y CD20 (cel/ul). Paciente 5.

La paciente, como reacción adversa a la administración de Rituximab, presentó ronchas y prurito en el tórax y en cara después de la primera dosis del medicamento; remitió de forma espontánea a las 24 hrs. de haberse iniciado la sintomatología.

Paciente 6: Paciente femenina de 15 años de edad a quien se le diagnosticó Púrpura Trombocitopénica en diciembre de 2004.

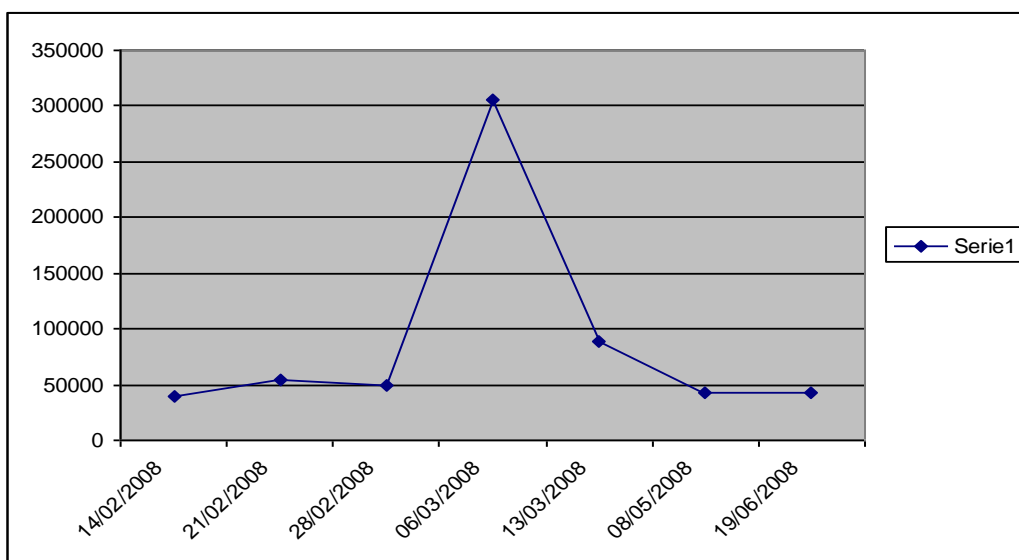
Los resultados para VIH, VHA, VHB y VHC resultaron negativos por lo que se inició la administración de Rituximab el 14 de febrero, concluyéndose el día 6 de marzo de 2008. Las pruebas de coagulación se reportaron como normales, con un Tiempo de Protrombina de 15 segundos y un Tiempo Parcial de Tromboplastina de 36.8 segundos.

En la Tabla 6 se presentan los resultados de la Citometría Hemática, en donde se puede observar que no existieron cambios de consideración en los diversos parámetros medidos, durante las 4 semanas en las que se administró Rituximab y en los 3 meses posteriores a éste

Parámetros	14-02-08	21-02-08	28-02-08	06-03-08	13-03-08	08-05-08	19-06-08
Hemoglobina (g/dl)	7.5	7.0	8.0	7.6	7.7	8.0	8.4
Hematocrito (%)	22.5	21.2	24.5	22.8	23.1	24.7	26.7
Leucocitos (mil/mm <sup>3</sup> )	3500	2900	3300	3300	3300	2600	3000
Linfocitos (%)	37	35	19	36	27	31	34

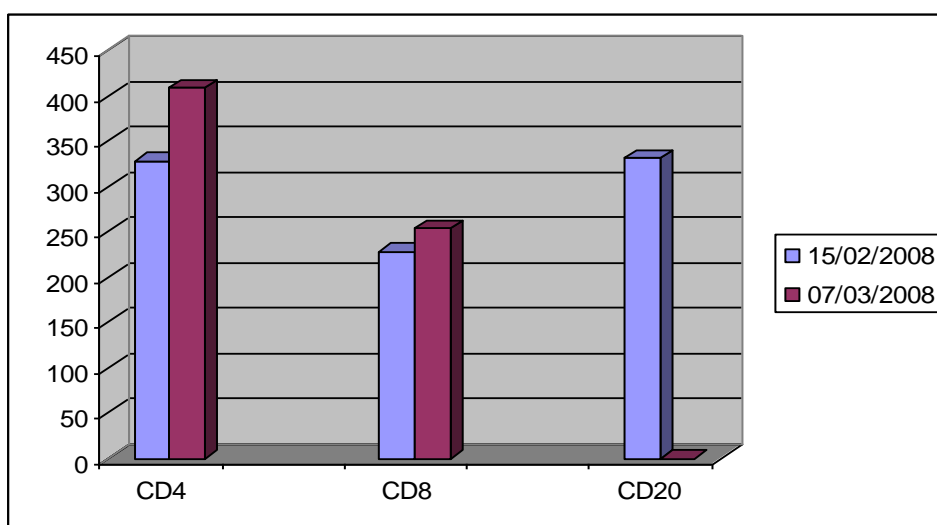
Tabla 6.- Resultados de la Citometría Hemática. Paciente 6.

La cuantificación de Plaquetas se representa en la Gráfica 12, en la que se puede observar que al administrar la tercera dosis de Rituximab, se presentó el pico máximo de aumento en la cuenta Plaquetaria, después de la cual disminuyó de forma progresiva casi a los niveles basales que se tenían al iniciar el tratamiento.



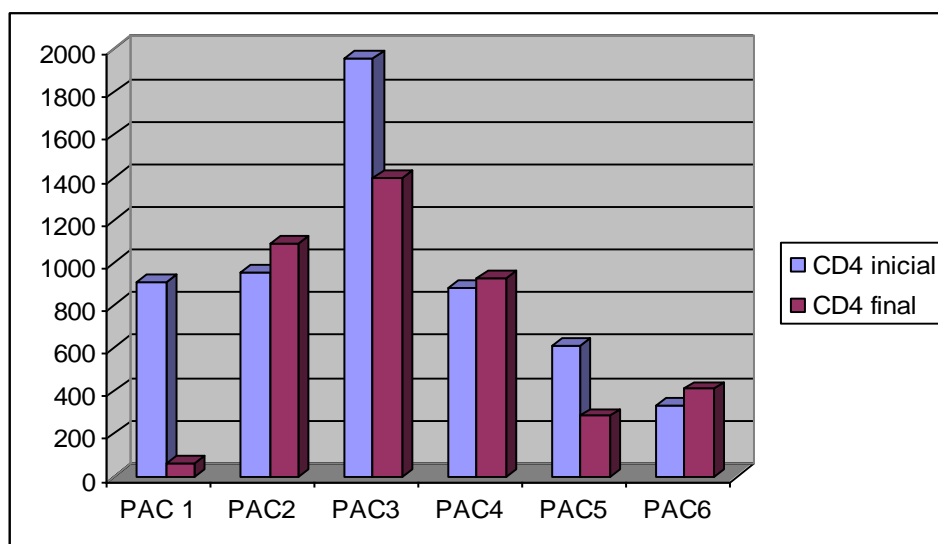
Gráfica 12.- Niveles de Plaquetas. Paciente 6.

La determinación de linfocitos CD4, CD8 y CD20 se presentan en la Gráfica 13. Se aprecia que al concluir la administración de Rituximab los linfocitos CD4 aumentaron de 328 a 409 cel/ul., al igual que los linfocitos CD8. Lo contrario se observó en los linfocitos CD20 que desde los niveles iniciales de 331 cel/ul a 0 cel/ul.



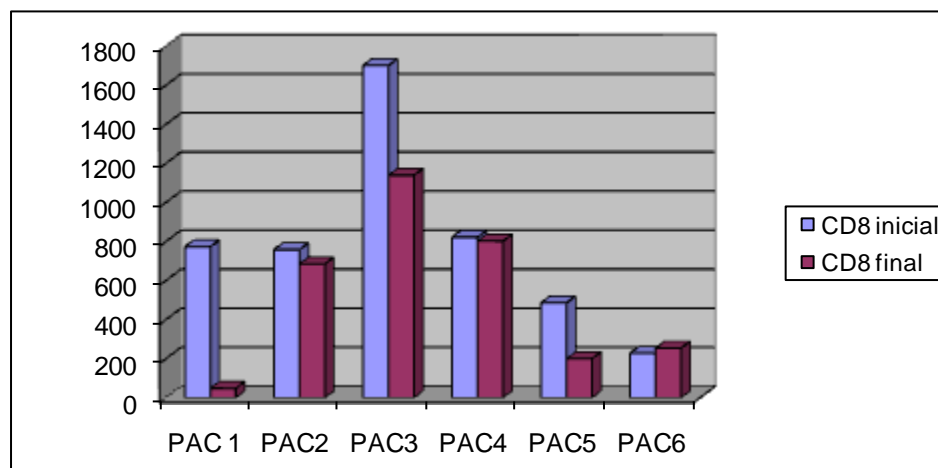
Gráfica 13.- Niveles de linfocitos CD4, CD8 y CD20 (cel/ul). Paciente 6.

En la Gráfica 14, se presentan los cambios en los linfocitos CD4 observados al inicio y al finalizar la administración de Rituximab. Se aprecia que los pacientes: 1, 3 y 5 presentaron descensos en la cuenta total; lo contrario se observó en los pacientes: 2, 4 y 6 en quienes aumentaron las cifras finales.



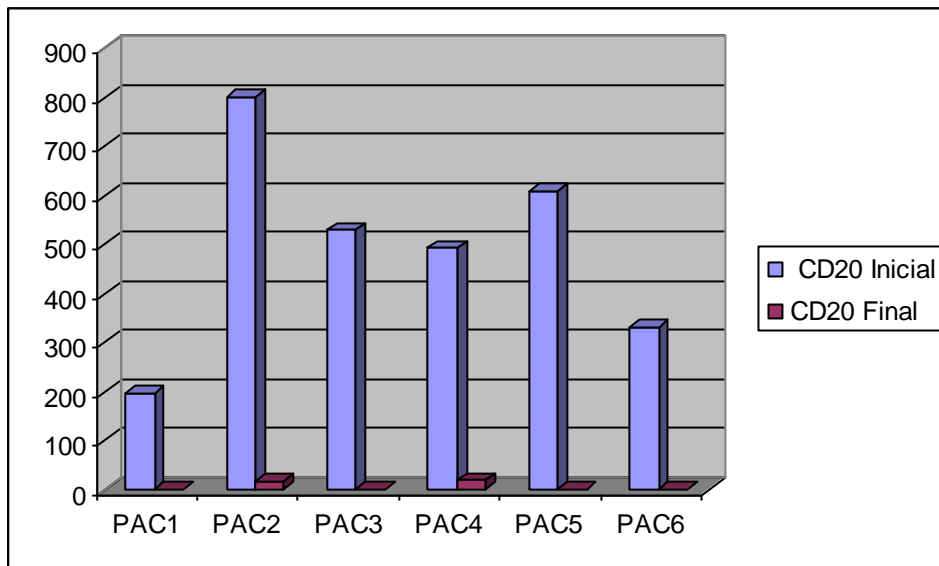
Gráfica 14.- Cinética de Linfocitos CD4, cel/ul.

La gráfica 15 muestra las variaciones que se observaron en los linfocitos CD8. Se puede observar que a excepción del paciente 6, todos los demás pacientes presentaron una disminución de las cifras totales de linfocitos CD8, con mayor porcentaje en los pacientes 1, 3 y 5. Los mismos pacientes que tuvieron un descenso en los linfocitos CD4.



Gráfica 15.- Cinética de Linfocitos CD8 (cel/ul).

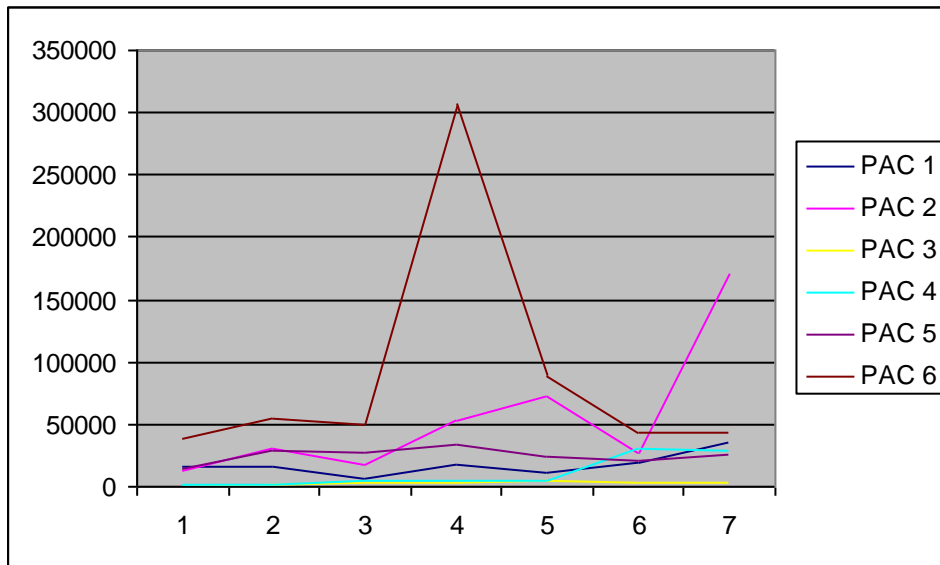
La Gráfica 16 representa los cambios en los linfocitos CD20. El cambio observado después de la administración de Rituximab en relación a los linfocitos CD20, fue el descenso casi por completo de los mismos. Sin embargo, los ascensos en las cifras de plaqueta no fueron en la misma proporción.



Gráfica 16.- Cinética de Linfocitos CD20, cel/ul.

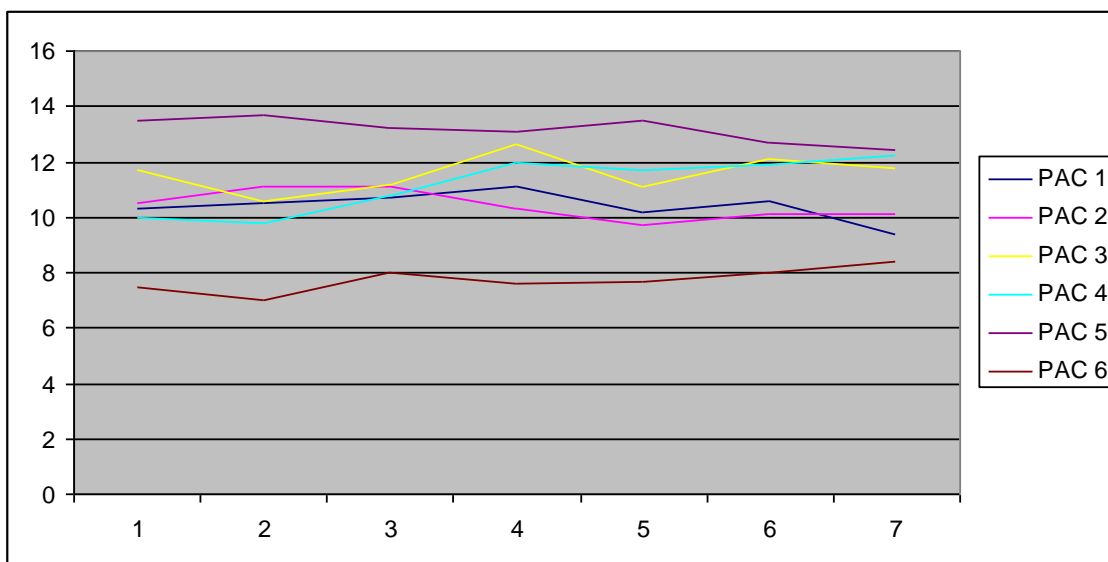


La gráfica 17 representa la cinética de las Plaquetas durante el desarrollo de la Investigación, 4 semanas continuas de administración de Rituximab y 3 meses de seguimiento, en la que se puede observar que la Paciente 6 es quien mejor respondió a la administración de Rituximab con un incremento en las cifras de plaquetas de 39 mil a 306 mil; la Paciente 2 de igual forma incrementó sus plaquetas desde 13 mil a 172 mil al concluirse el 3er mes de seguimiento; la Paciente 4 inició con 1000 plaquetas y al final con 29 mil. Los Pacientes 1, 3, 5 y 6 presentaron pequeñas variaciones durante las semanas en las que se administraba el medicamento, sin tener incrementos de consideración, rangos de incremento que en promedio fueron entre 4 a 10 mil.



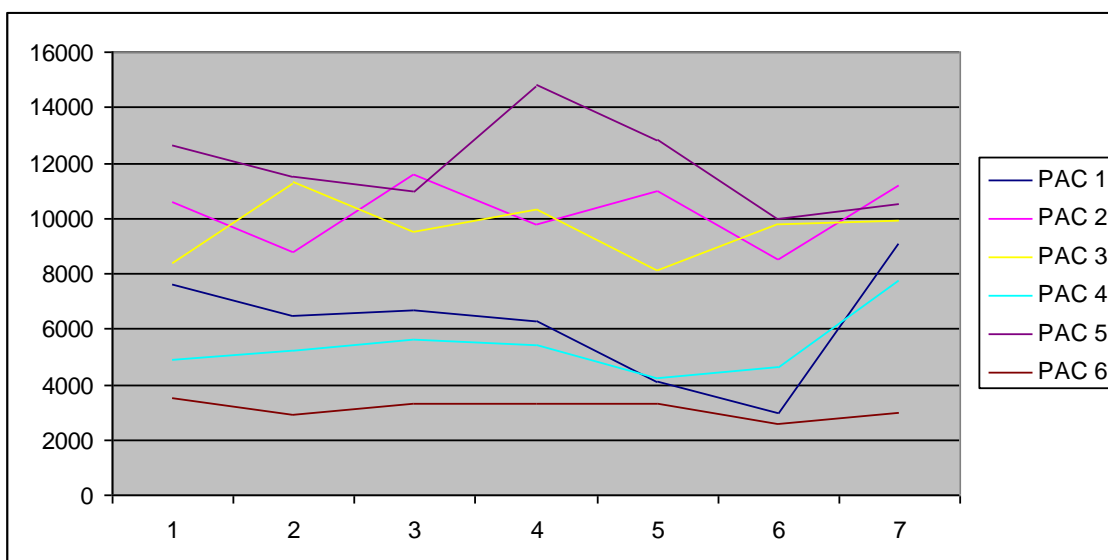
Gráfica 17.- Cinética de Plaquetas, mil/mm<sup>3</sup>

La determinación seriada de hemoglobina se expresa en la Gráfica 18, en la que se puede apreciar que no se presentaron variaciones de importancia, generalmente la última determinación resultó muy similar a las que se presentaban al inicio del tratamiento.



Gráfica 18.- Cinética de Hemoglobina, g/dL.

Las oscilaciones que se observaron en los valores de leucocitos se expresan en la Gráfica 19. El paciente 1 fue quien tuvo descensos importantes al primer y segundo mes de seguimiento después de haberse concluido la administración del medicamento, sin embargo, no se presentaron manifestaciones de proceso infeccioso sobre agregado.



Gráfica 19.- Cinética de leucocitos, mil/mm3

El presente estudio, se apoyó del servicio de Laboratorio Clínico y por consiguiente de la disponibilidad de recursos materiales con los que contaba éste, por consiguiente, la determinación de inmunoglobulinas se pudo realizar al inicio del mismo estudio, de forma incompleta, y en algunos pacientes al concluirse la investigación. Dichos resultados se expresan en la tabla 7.

Pacientes	IgA (g/L)	IgM (g/L)	IgG (g/L)	IgE (UI/ml)	IgD (g/L)
Pac. 1	4	1.9	15.4	NHR	NHR
Pac. 2	1.2	2.26	16.3	NHR	NHR
Pac. 3	2.56	1.67	13.78	NHR	NHR
Pac. 4	2.52	2.17	13.7	83.8	NHR
Pac. 5	1.53	2.34	14.3	NHR	NHR
Pac. 6	2.0	4.6	30.6	NHR	NHR

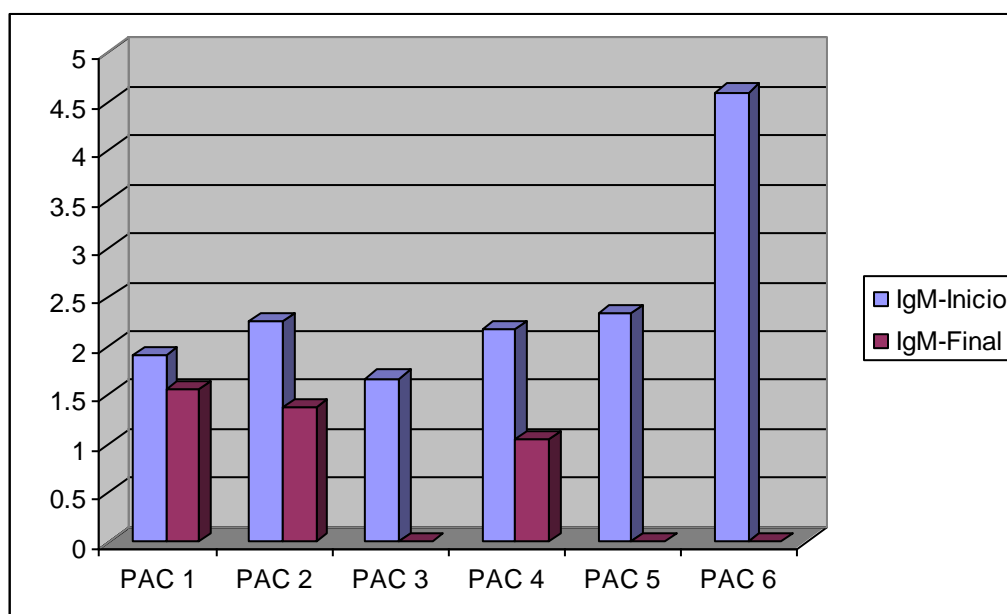
Tabla 7.- Valores de Inmunoglobulinas al inicio del estudio.

La tabla 8 hace referencia a los valores de Inmunoglobulinas del tipo M y G, cuantificadas al terminar las 4 semanas en las que se administró el Rituximab solo fue posible en algunos pacientes.

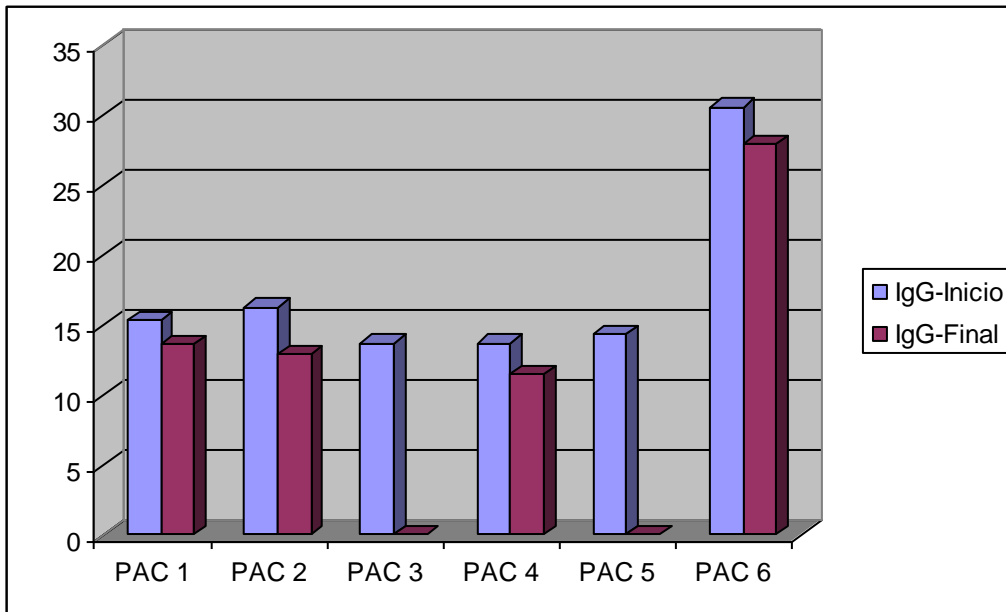
Pacientes	IgM (g/L)	IgG (g/L)
Pac. 1	1.56	13.6
Pac. 2	1.38	12.9
Pac. 3	NHR	NHR
Pac. 4	1.04	11.5
Pac. 5	NHR	NHR
Pac. 6	NHR	28.0

Tabla 8.- Valores de Inmunoglobulinas al finalizar el estudio.

En las gráficas 20 y 21 se representa los cambios que se observaron en las Inmunoglobulinas M y G.



Gráfica 20.- Inmunoglobulina M, al inicio y final del estudio, g/L.



Gráfica 21.- Inmunoglobulina G, al inicio y final del estudio, g/L.

## DISCUSIÓN

La Púrpura Trombocitopénica Idiopática es un desorden de tipo inmunológico caracterizado por una cuenta plaquetaria disminuida, el origen se debe a la sensibilización de las plaquetas con anticuerpos y destruidas en el sistema retículoendotelial. La Púrpura Trombocitopénica Idiopática puede ser clasificada basándose en la edad del paciente (niños vs adultos), duración del cuadro (agudo vs. crónico), y la presencia de un padecimiento concomitante (primaria vs. secundario). La persistencia de la Trombocitopenia, generalmente es definida como la presencia de niveles de plaquetas por debajo de 150 000 mm<sup>3</sup> por más de 6 meses, definiéndose como Púrpura Trombocitopénica Crónica.

La fisiopatología de la PTI incluye la producción de auto-anticuerpos dirigidos directamente contra antígenos que se encuentran en la superficie plaquetaria. Actualmente se conoce que los auto-anticuerpos son del tipo Inmunoglobulinas del tipo G, y están dirigidos especialmente contra las glicoproteínas IIb/IIIa y Ib/IX. La producción de los auto-anticuerpos por parte de los linfocitos B requiere antígenos específicos, CD4, células T cooperadoras. Es posible que en algunos casos de PTI, las células T citotóxicas jueguen un papel en la destrucción plaquetaria.

Convencionalmente, la Púrpura Trombocitopénica Crónica, es definida como la trombocitopenia (niveles de plaquetas por debajo de 150000/mm<sup>3</sup>) que persiste por más de 6 meses desde el inicio de la sintomatología. Usando esta

definición, aproximadamente el 20 a 25% de los niños entran en ésta clasificación. Algunos niños quienes presentan plaquetas en un rango entre 30 a 150 mil/mm<sup>3</sup>, por consiguiente, no requieren terapias y de forma espontánea presentan remisión en los 6 a 24 meses después de haberse iniciado la sintomatología. Un importante subgrupo de niños presentan valores de plaquetas por debajo de 20 mil/mm<sup>3</sup> y son los que requieren tratamiento por los síntomas que presentan. Este es un grupo pequeño de niños en los que se puede considerar el empleo de nuevas líneas de terapia como el uso de Rituximab o la esplenectomía.

Tomando como base la fisiopatología de la PTI y el mecanismo por el cual el Rituximab induce un decremento de las linfocitos B con el marcador CD20, se llevó a cabo el presente estudio en el cual se administró Rituximab a pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión a una dosis de 375mgrs/m<sup>2</sup> por dosis durante 4 semanas consecutivas, siguiendo recomendaciones de estudios previos en el cual se empleó la misma dosis del medicamento <sup>(9)</sup>, se reconstituyó en solución glucosada a una concentración de 1 mg/ml., administrándose a una velocidad de infusión de 100 mg/hr. Para la premedicación se empleó difenhidramina a una dosis de 0.5mgrs/kg/dosis <sup>(35)</sup>.

Los pacientes 1, 4 y 6, en quienes se inició el estudio en el mes de febrero, se empleó la premedicación y se observó que posterior a la administración de la difenhidramina presentaron rash, urticaria y edema facial leve que remitieron en las primeras 24 hrs. después de haberse administrado dicho medicamento, por ello, se suspendió su administración en las semanas siguientes, al igual que en los pacientes 2, 3 y 5, sin presentarse de nuevo alguno de los síntomas

iniciales. Se utilizó Hidrocortisona siguiendo las recomendaciones dadas por el fabricante del Rituximab con la finalidad de disminuir la respuesta de hipersensibilidad, continuando su administración 1 hora antes del inicio del Rituximab.

A los pacientes que se incluyeron en el estudio se les evaluó previamente con una Citometría Hemática, Tiempo de Trombina y Tiempo Parcial de Tromboplastina, tests para Hepatitis A, B y C, Virus de Inmunodeficiencia Humana. El estudio inmunológico incluyó determinación de CD4, CD8 y CD20 al inicio del tratamiento y la segunda determinación se realizó una semana después de haberse administrado la 4ª dosis de Rituximab. La cuenta de plaquetas se realizó en equipos automatizados como de forma manual.

La monitorización de los pacientes se realizó durante las 4 semanas en las que se estuvo administrando el Rituximab, con Citometría Hemática Completa.

El Rituximab fue administrado a un total de 6 pacientes con PTI crónica refractaria durante un periodo de 4 semanas. Todos los pacientes con PTI habían sido resistentes al tratamiento convencional que incluía 2 a 3 diferentes regimenes terapéuticos, incluyendo una paciente a quién se la había realizado ya esplenectomía. No se presentaron alteraciones de laboratorio al inicio ni durante las 4 semanas en las que se administró que indicaran una suspensión de la terapéutica. Esto mismo se observó en estudios en los que se empleó el mismo medicamento en adultos <sup>(34)</sup>.

El seguimiento en las Citometrías Hemáticas arrojó un incremento de 1 gramo de hemoglobina en promedio, (considerado como cambios normales), en los 6



pacientes, siendo más notorio durante las 4 semanas de tratamiento, para después volver a los valores similares que se observaron al inicio del estudio, los pacientes 3, 4 y 6 fueron los que conservaron éste incremento en la hemoglobina, siendo atribuido al menor número de eventos de gingivorragias, la ausencia de petequias y equímosis después de haberse iniciado la administración del Rituximab.

La administración de Rituximab induce una depleción de linfocitos B normales, por lo que los episodios de infecciones se vigilaron de forma estrecha, sin presentarse ningún evento de éste tipo, en contraposición en estudios realizados en adultos, en el que se presentaron infecciones modestas sin que se determinara con esto la suspensión del estudio <sup>(36)</sup>. En nuestro estudio, los leucocitos no presentaron oscilaciones que indicaran un mayor riesgo a presentar infecciones, ya que siempre se mantuvieron dentro de los rangos normales. De igual forma los linfocitos se mantuvieron muy similares a los rangos que presentaban los pacientes al inicio del estudio, a excepción de los pacientes 1 y 5 en quienes al ser cuantificado los linfocitos al segundo mes de seguimiento, presentaban un incremento de aproximadamente el 100% en relación a los valores basales, dichas cifras no se correlacionó con ningún proceso infeccioso viral, y al ser cuantificados una mes después, las cifras habían regresado a la normalidad.

.Recientes reportes que incluyen a dos pacientes con SLE quienes presentaron leucoencefalopatía multifocal progresiva después de la administración de Rituximab, han puesto a la FDA en alerta <sup>(32, 36)</sup>.

El estudio realizado por Stasi <sup>(34)</sup>, en adultos, en el cual se administró Rituximab a 25 pacientes con el diagnóstico de PTI crónica por un periodo de 4 semanas, incluyéndose a 8 pacientes a quienes se les había realizado ya esplenectomía. 10 pacientes (40%) presentaron una respuesta parcial o completa al tratamiento, y 3 pacientes (12%) tuvieron una menor respuesta. En 7 pacientes (28%), la respuesta tuvo una duración de 6 meses o más.

Comparado con el estudio realizado en el Hospital del Niño en una población que osciló entre los 6 a 15 años de edad, en el cual se incluyeron a 6 pacientes, de los cuales 4 pacientes (66.6%) tuvieron una Respuesta Menor al tratamiento, ya que si se observó un incremento en la cuenta plaquetaria que fue ascendente durante la administración del medicamento y al finalizar los 3 meses de seguimiento, sin embargo, las plaquetas nunca sobrepasaron los 50 mil/mm<sup>3</sup>. 1 paciente (16.6%), presentó una Respuesta Completa con un incremento de las cifras de plaquetas de 180 mil/mm<sup>3</sup>. dicho aumento se observó principalmente en el tercer mes de seguimiento. 1 paciente (16.6%), presentó una Respuesta Parcial, con un pico máximo de 270 mil plaquetas/mm<sup>3</sup> después de la tercera dosis de Rituximab, sin embargo, durante los meses de seguimiento se observó un descenso importante.

A parte de los reportes anecdóticos, solamente 2 estudios en los cuales se empleo Rituximab como terapéutica en pacientes con PTI crónica incluyeron un número significativo de pacientes. Perotta et al <sup>(37)</sup> describe a 10 pacientes adultos, de los cuales 6 tenían esplenectomía y usando los mismos criterios que el estudio realizado por Stasi et al y nuestro estudio, 1 paciente tuvo Respuesta Parcial y 5 una Respuesta Completa. En relación al tiempo de

mejoría, 1 paciente duró en éste estado por más de 14 meses. Saleh et al <sup>(33)</sup> en un reporte preliminar con resultados de un estudio que se encuentra en fase I/II; de un total de 13 pacientes, solamente 3 pacientes (23%) presentaron una respuesta objetiva.

En un reciente estudio sistematizado en el cual se incluyen a 313 pacientes de 19 estudios, Arnold et al <sup>(31)</sup> reportan una Respuesta Completa, definida como una cuenta de plaquetas por arriba de 150000/mm<sup>3</sup>, en 43.6% de los casos; 62.5% de los casos la Respuesta Media con cuenta plaquetaria mayor de 50 mil/mm<sup>3</sup>. El tiempo medio de respuesta fue de 5.5 semanas con una duración de la mejoría de 10.5 meses, observando que los pacientes con remisiones más prolongadas fueron los que habían presentado Respuesta Completa.

Bennett et al <sup>(5)</sup> incluyó en su estudio a población pediátrica con una media de edad de 11.2 años, 30 pacientes presentaban PTI primaria y 6 pacientes Síndrome de Evans. Se reporta un paciente quien tuvo un incremento de las plaquetas de 9 mil a 300 mil/mm<sup>3</sup> en la segunda semana de tratamiento, pero a la décima semana los valores descendieron a 20 mil/mm<sup>3</sup>. Se informa una respuesta del 31%. Earlier <sup>(38)</sup> reporta que los adultos con PTI crónica tuvieron una respuesta de 25% a 65%.

En un retrospectivo estudio con terapia con Rituximab en pacientes con PTI crónica severa, 15 (63%) de 24 pacientes lograron incrementos de las plaquetas por arriba de 150 mil/mm<sup>3</sup>, durante 4 a 30 meses sin ameritar tratamiento adicional <sup>(39)</sup>.

El estudio de Bennett <sup>(35)</sup>, al igual que el estudio realizado en el Hospital del Niño “Rodolfo Nieto Padrón”, no es directamente comparable por ejemplo con el estudio de Wang et al <sup>(39)</sup>, en el cual sus pacientes tenían cuentas plaquetarias no tan bajas en relación a nuestros pacientes quienes presentaban cuentas extremadamente bajas al inicio del estudio de hasta 0 plaquetas.

La variabilidad de las respuestas a la administración del Rituximab, hacen inferir que existen diversos mecanismos de acción del medicamento en los pacientes con PTI crónica. El incremento de la cuenta de plaquetas se observa de forma rápida, normalmente 1 semana después de administrar la primera dosis del Rituximab. Esto se debe probablemente a la disminución de los anticuerpos dirigidos contra las plaquetas que se encuentran circulantes.

La cuantificación de Inmunoglobulinas se relacionan con el reporte que hace el Dr. Stasi et al, en el cual no observó cambios significativos en la IgM y en la IgG, teniendo valores casi similares tanto al inicio como al finalizar el estudio de investigación. En nuestro estudio, la paciente 6 fue quien presentó valores por arriba de los de referencia para ambas Inmunoglobulinas. Algunos reportes indican que solamente una minoría de pacientes presentan descensos de IgM e IgG por debajo de los rangos normales, incluso 5 a 11 meses después de haberse iniciado la administración del medicamento. Desafortunadamente en nuestro hospital no pudo realizarse la cuantificación seriada en todos los pacientes, de las Inmunoglobulinas, debido a la falta de recursos de laboratorio suficientes. Por otro lado, los estudios con citometría de flujo han confirmado el descenso de los linfocitos B en sangre periférica después de la infusión del

medicamento, dato que se observó en los 6 pacientes que se incluyeron en el estudio, determinado de forma indirecta al cuantificar los CD20, ya que los niveles llegaron a estar por completo en 0 en el 100% de los pacientes. Thus<sup>(40)</sup>, especula que la opsonización de los linfocitos B puede inhibir la función Fc del macrófago receptor, lo que ayuda a la supresión de copias de linfocitos B autorreactivos, lo que explicaría la respuesta sostenida que se observa en algunos pacientes. Sin embargo, en relación a los linfocitos CD4, el 50% de los casos (pacientes 2, 4 y 6) presentaron un incremento al finalizar el estudio, cuando los reportes del Dr. Stasi indican que se mantuvieron estables; los linfocitos CD8 en el paciente 4 se incrementaron en pequeña cuantía, pero el paciente 6 si presentó el aumento de forma considerable, paciente que presentaba los valores de Inmunoglobulinas muy por arriba de los límites de referencia.

Se estudiaron varias características de los pacientes para realizar asociaciones con los resultados obtenidos. Debido al número pequeño de pacientes estudiados, ninguna asociación alcanzó la importancia estadística. Existe sugerencia de que las mujeres y los pacientes jóvenes responden mejor al rituximab.

## CONCLUSIONES

La población estudiada fue pequeña, de los cuales el 50% presentó mejoría a la terapéutica con Rituximab, en el 16.6% no se observó ningún cambio en el conteo de las plaquetas y en el 33.3% se incrementaron durante la administración del medicamento, para disminuir a los valores basales después de haberse concluido el tratamiento.

Finalmente las observaciones hechas durante la investigación y al conjuntarlas con nuestros resultados indican que la terapia con Rituximab tiene un efecto limitado pero valioso en pacientes con PTI crónica refractaria. En vista de su escasa toxicidad observada, y la falta de tratamientos eficaces, debe de ser considerado en pacientes con trombocitopenia severa y que no responden a la terapia normal. Algunos problemas en relación al medicamento, como la dosis óptima y la frecuencia de administración, los mecanismos exactos de acción, y los efectos a largo plazo, deben de ser explorados y garantizar una investigación extensa.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Berchtold P. McMillan R. Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Blood*. 1989;74:2309-2317.
- 2.- McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37:239-248.
- 3.- Cines D.B. Blanchette V.S. Immune thrombocytopenic purpura, *N Engl J Med* 346 (2002), pp. 995–1008.
- 4.- Frederiksen H, Schmidt K. The Incidence of ITP in adults increases with age. *Blood* 1999;94:909-914.
- 5.- George JN, Rizvi MA. Trombocitopenia In: Beutler E editor. *Williams Hematology*. USA. McGraw-Hill;2001, pp1514-1539.
- 6.- McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 1997;126:307-314
- 7.- Shulman N.R. Marder V.J. Weinrach R.S. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies, *Ann N Y Acad Sci* 124 (1965), pp. 499–542.
- 8.- Berchtold P. Muller D. Beardsley D. *et al.*, International study to compare antigen-specific methods used for the measurement of antiplatelet autoantibodies, *Br J Haematol* 96 (1997), pp. 477–483.

- 9.- George J.N. Woolf S.H. Raskob G.E. *et al.*, Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology, *Blood* 88 (1996), pp. 3–40.
- 10.- Louwes H. Lathori O.A. Vellenga E. *et al.*, Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, *Am J Med* 106 (1999), pp. 430–434.
- 11.- Takahashi R. Sekine N. Nakatake T. Influence of monoclonal antiplatelet glycoprotein antibodies on in vitro human megakaryocyte colony formation and proplatelet formation, *Blood* 93 (1999), pp. 1951–1958.
- 12.- Cremer M. Schulze H. Linthorst G. *et al.*, Serum levels of thrombopoietin, IL-11, and IL-6 in pediatric thrombocytopenias, *Ann Hematol* 78 (1999), pp. 401–407.
- 13.- Payne B.A. Pierre R.V. Pseudothrombocytopenia: a laboratory artifact with potentially serious consequences, *Mayo Clin Proc* 59 (1984), pp. 123–125.
- 14.- Lowe E.J. Buchanan G.R. Idiopathic thrombocytopenic purpura diagnosed during the second decade of life, *J Pediatr* 141 (2002), pp. 253–258.
- 15.- Drachman J.G. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP, *Blood* 103 (2004), pp. 390–398.
- 16.- Kühne T. Imbach P. Bolton-Maggs P.H.B. *et al.*, Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study, *Lancet* 358 (2001), pp. 2122–2125.



- 17.- Oski F.A. Naiman J.L. Effect of live measles vaccine on the platelet count, *N Engl J Med* 275 (1966), pp. 352–356.
- 18.- Miller E. Waight P. Farrington C.P. *et al.*, Idiopathic thrombocytopaenic purpura and MMR vaccine, *Arch Dis Child* 84 (2001), pp. 227–229.
- 19.- Black C. Kaye J.A. Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura, *Br J Clin Pharmacol* 55 (2003), pp. 107–111.
- 20.- Choi S.I. McClure P.D. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood, *Can Med Assoc J* 97 (1967), pp. 562–568.
- 21.- Lusher J.M. Zuelzer W.W. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood, *J Pediatr* 68 (1966), pp. 971–979.
- 22.- Provan D. Newland A. Norfolk D. *et al.*, Working Party of the British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy, *Br J Haematol* 120 (2003), pp. 574–596.
- 23.- Lilleyman J.S. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura, *Br J Haematol* 105 (1999), pp. 871–875.
- 24.- Bussel JB. Overview of idiopathic thrombocytopenic purpura: new approach to refractory patients. *Semin Oncol.* 2000;27 (suppl 12):91-98-
- 25.- Bussel JB. Fc receptor blockade and immune thrombocytopenic purpura. *Semin Oncol.* 2000;37:261-266.

- 26.- Williams J.A. Boxer L.A. Combination therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in adolescents, *J Pediatr Hematol Oncol* 25 (2003), pp. 232–235.
- 27.- McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 1997;126:307-314.
- 28.- Imbach, T. Kühne and D. Müller *et al.*, Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective Registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS), *Pediatr Blood Cancer* 46 (2006), pp. 351–356.
- 29.- Imbach P. Akatsuka J. Blanchette V. *et al.*, Immunthrombocytopenic purpura as a model for pathogenesis and treatment of autoimmunity, *Eur J Pediatr* 154 (Suppl 3) (1995), pp. S60–S64.
- 30.- Vesely S.K. Perdue J.J. Rizvi M.A. *et al.*, Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy. A systematic review, *Ann Intern Med* 140 (2004), pp. 112–120.
- 31.- Arnold D.M. Dentali F. Crowther M.A. *et al.*, Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura, *Ann Intern Med* 146 (2007), pp. 25–33.
- 32.- Bennett C.M. Rogers Z.R. Kinnamon D.D. *et al.*, Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura, *Blood* 107 (2006), pp. 2639–2642.

- 33.- Saleh MN, Gutheil J, Moore M, et al. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Semin Oncol*2000;27 (suppl 12):99-103.
- 34.- Stasi R. Pagano A, Stipa E, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic purpura. *Blood*. 2001; 98:952-957.
- 35.- Carolyn M. Bennett, Zora R. Rogers, Daniel D. Kinnamon. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006 107: 2639-2642
- 36.- Anonymous, Rituxan warning, *FDA Consum* 41 (2007), p. 2.
- 37.- Perotta A, Sunneberg TA, Scott J, et al. Rituxan in the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [abstract]. *Blood*. 1999;94:49a.
- 38.- Bussel J.B. Cheng G. Saleh M.N. *et al.*, Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, *N Engl J Med* 357 (2007), pp. 2237–2247.
- 39.- Wang J, Wiley JM, Luddy R, Greenberg J, Feuerstein MA, Bussel JB. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr*. 2005;146:217-221.
- 40.- McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*. 1998;16:2825-2833.