



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**

**"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"**

**DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**"RESPUESTA HEMATOLÓGICA CON RITUXIMAB EN EL  
MANEJO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE  
CRÓNICA REFRACTARIA (PTICR) EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO  
GONZÁLEZ GARZA UNIDAD MÉDICA DE ALTA  
ESPECIALIDAD DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL"**

**TESIS DE POSGRADO**

**ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**DR. ARTURO PEREZ PACHECO**

**TUTOR:**

**DR. RUY XAVIER PEREZ CASILLAS**



**MEXICO, D.F FEBRERO 2011**



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.

**DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO  
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA  
UMAE DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
CMN LA RAZA**

**DR. JORGE ENRIQUE MENABRITO TREJO  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE PEDIATRÍA  
UMAE DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
CMN LA RAZA**

**DR. MARIO GONZÁLEZ VITE  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA MÉDICA  
UMAE DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
CMN LA RAZA**

**DR RUY XAVIER PÉREZ CASILLAS  
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA UMAE DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA.  
CMN LA RAZA.**

**DR. ARTURO PÉREZ PACHECO  
MÉDICO RESIDENTE DE 4TO AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA  
UMAE DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
CMN LA RAZA.**

## ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
JUSTIFICACION.....	5
OBJETIVOS.....	6
HIPÓTESIS.....	7
MATERIAL Y MÉTODO.....	8
DESCRIPCIÓN GENERAL ESTUDIO.....	11
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18
ANEXOS.....	20

## RESUMEN

**Respuesta hematológica con Rituximab en el manejo de la Púrpura Trombocitopénica Inmune Crónica Refractaria (PTICR) en pacientes pediátricos del Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.**

*Investigador responsable: Dr Ruy Xavier Pérez Casillas. Investigador asociado: Dr Arturo Pérez Pacheco. Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.*

**Antecedentes.** La púrpura trombocitopénica inmune *PTI* es el trastorno de hemostasia más frecuente en pediatría y se caracteriza por *trombocitopenia persistente*, es decir, con cuenta de plaquetas en sangre periférica menor de 150 mil/mm<sup>3</sup>. La variedad crónica refractaria (PTICR) se refiere al padecimiento de más de 6 meses de evolución y sin respuesta favorable al tratamiento convencional. La plaquetopenia es secundaria a la producción de auto-anticuerpos y algunos estudios sugieren que estos también afectan la función plaquetaria<sup>1, 4, 5</sup>. Por lo general es aceptado que la destrucción plaquetaria es mediada en su mayoría por células del sistema retículo endotelial (SER).

La complejidad, refractariedad de los tratamientos y por tanto, la cronicidad de la enfermedad, han motivado la investigación de diversos recursos terapéuticos entre los que se incluyen *Inmunoglobulina G, Globulina Anti-D, Danazol, esteroides en dosis variadas, azatioprina, vincristina* y más recientemente *anticuerpos monoclonales*, los cuales han sido utilizados en otras enfermedades de carácter autoinmunitario<sup>1, 4, 14</sup>.

El *Rituximab* utilizado como una medida terapéutica de segunda línea para tales fines, es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano que se une específicamente al antígeno de membrana CD20 de Linfocitos B normales y malignos, induciendo funciones efectoras de lisis mediante citotoxicidad así como la muerte celular vía apoptosis<sup>7</sup>.

**Material y Métodos.** Tipo de Estudio: Retrospectivo (retro lectivo), descriptivo y transversal. Se revisará la respuesta hematológica en los expedientes de pacientes con diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Inmune Crónica tratados en el servicio de Hematología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad La Raza que recibieron Rituximab a dosis de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal semanal por un período de cuatro semanas, (Rituxam, Mabtera, ROCHE). basandose en la observación directa de los reportes de citometría hemática no menor a 2 semanas del tratamiento con Rituximab, Utilizaremos medidas de tendencia central y el análisis de tiempo de respuesta se graficara con tablas y cuadros. Se definirá como *respuesta terapéutica completa* al incremento de plaquetas mayor de 100 mil/mm<sup>3</sup>, *respuesta parcial* al recuento plaquetario entre 50 mil/mm<sup>3</sup> y 100 mil/mm<sup>3</sup> y *ausencia* de respuesta con una cifra plaquetaria menor de 30 mil/mm<sup>3</sup>.

**Palabras clave.** Rituximab. Púrpura trombocitopénica inmune crónica refractaria, trombocitopenia, respuesta hematológica completa, respuesta hematológica parcial.

## ANTECEDENTES

### Concepto

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es el trastorno de la hemostasia más frecuente en pediatría y se caracteriza por trombocitopenia persistente, es decir, con cuenta de plaquetas en sangre periférica menores de  $150 \times 10^9/L$ , y generalmente por un síndrome hemorrágico mucocutáneo. (1). La presentación aguda de la enfermedad ocurre en niños y suele estar precedida de infección viral, sus manifestaciones hemorrágicas son abruptas y remiten espontáneamente. (2). La incidencia anual es de 5,8-6,6 casos/100.000 habitantes. (3). El término de púrpura trombocitopénica inmune crónica (PTIC) se aplica cuando la evolución de la trombocitopenia es mayor de 6 meses, correspondiendo a cerca del 20% de los casos, y después de los 12 meses de evolución se puede encontrar en un 5% de los casos, por lo que se puede considerar para fines prácticos, que es crónica posterior de un año de evolución de la trombocitopenia.

### Patogénesis. PTI.

Está bien estudiado y reconocido que la mayoría de los anticuerpos contra plaquetas en pacientes con PTI van directamente contra las 2 más prominentes glicoproteínas (Gp) de membrana, receptores, la Gp IIb IIIa (Receptor del fibrinógeno) y la GPIb – IX – V (Receptor del factor de von Willebrand).

Algunos estudios sugieren que estos Anticuerpos, también afectan la función plaquetaria, aunque esto no se ha corroborado.<sup>1, 4, 5</sup>. Es por lo general aceptado que la destrucción plaquetaria es mediada en su mayoría por células del sistema retículo endotelial (SRE) y por la interacción de la fracción constante de las inmunoglobulinas. Por lo que el *manejo general se encamina a la inactivación del SRE y aumentar la cuenta plaquetaria.*<sup>1, 3-5, 20.</sup>

Los linfocitos T y B específicos para tejidos autólogos persisten en la médula ósea y tejido linfoide por toda la vida; la autoinmunidad puede dispararse cuando los antígenos activan el sistema inmune como resultado del daño de tejidos, inflamación o infección. Las células presentadoras de Antígenos (CPA) y las células T son importantes en esta activación de la respuesta inmunitaria, sin embargo, *los auto anticuerpos específicos son los de mayor importancia en la patogénesis de la enfermedad.*<sup>3</sup>

En la PTI las glicoproteínas de membrana resultan antigénicas, por causa desconocida, provocando la estimulación del sistema inmune, con producción de auto anticuerpos y destrucción primaria de las plaquetas por fagocitosis; asimismo, en el 75% de los pacientes con PTI se detectan auto anticuerpos contra las GPIIb IIIa o GPIb-IX o ambas.<sup>4</sup>

En el bazo es donde se encuentra la mayor producción de anticuerpos en los pacientes con PTI, con la IgG la cual se une específicamente a plaquetas (autólogas y homólogas), así como megacariocitos, resultando en destrucción plaquetaria y también afectando su producción, a nivel de médula ósea.<sup>4</sup>

Los linfocitos T, CD4+ inducen a los linfocitos T favoreciendo el procesamiento de antígenos, unido a moléculas de complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) clase II, sobre las células presentadoras de antígenos (*Linfocitos B*).

La sobre activación de una población de estas células (TH) estimula la proliferación y diferenciación de *antígenos específicos de células B* y producción de anticuerpos por células plasmáticas así como la expansión de linfocitos Tc (CD8+) que son activados por antígenos unidos a moléculas clase I del MHC.<sup>4</sup> Posterior a la unión de dichos anticuerpos, las plaquetas son removidas de la circulación por fagocitosis o lisis inducida por complemento, probablemente disparado por la porción constante (Fc) de la IgG o por fijación de complemento C3b a la superficie celular.<sup>4</sup>

El tratamiento con corticoesteroides, esplenectomía, ciclofosfamida, o quimioterapia combinada resulta en un decremento progresivo de anticuerpos asociados a plaquetas y mejoría en los recuentos plaquetarios. La terapia con vincristina o danazol favorece en un incremento en la cifra de plaquetas aun

cuando los niveles de anticuerpos se mantienen estables lo cual sugiere que el mayor efecto de estos agentes es la disminución de la remoción de las plaquetas por el Sistema retículo endotelial (SRE).<sup>5</sup>

*La Clonalidad de los auto anticuerpos se ha demostrado con la detección de poblaciones clónales de linfocitos B y en algunos pacientes, de aloanticuerpos y anticuerpos relacionados a medicamentos, con predominio en la expresión a cadenas ligeras lo que sugiere la existencia de anticuerpos monoclonales o anticuerpos oligoclonales, además de anticuerpos séricos contra la GPIIa IIIb con restricción a cadenas ligeras, completa o parcialmente.<sup>5</sup>*

## Diagnóstico y Tratamiento

En la década pasada existieron dos grandes intentos para regular y dictar recomendaciones para el manejo y diagnóstico de la PTI en las distintas edades. La Guía Práctica del Reino Unido y del Congreso de la *American Society of Hematology* (ASH) de 1994, la publicación del Consenso en 1996 y su revisión en 1998 determinan el manejo de acuerdo a la cifra de plaquetas o las manifestaciones clínicas.

El consenso de la ASH clasifica de acuerdo a la cifra plaquetaria en: < 10,000/mm<sup>3</sup>, de 10,000 a 20,000/mm<sup>3</sup>, y de 20,000 a 50,000/mm<sup>3</sup> y según las manifestaciones clínicas; por la presencia de púrpura seca, púrpura húmeda, o por sangrado que ponga en peligro la vida.<sup>7-12, 14-18, 20</sup>

Durante la etapa aguda, esta entidad responde normalmente al tratamiento de primera línea con corticoides<sup>7-9</sup>. En los adultos, en etapa crónica se recomienda la esplenectomía<sup>9,10</sup>, que muestra una eficacia del 60-70% y en caso de mala respuesta o recaída se recurre a tratamientos con inmunosupresores como danazol, vincristina, ciclofosfamida, azatioprima, ciclosporina A, o inmunoglobulinas intravenosas (IgGIV) que han mostrado ser efectivos temporalmente con respuestas hasta un 30% en los mejores casos.<sup>10-13</sup>

La complejidad, refractariedad a los tratamientos y la cronicidad de la enfermedad han motivado la investigación de nuevas terapias tales como los anticuerpos monoclonales, que han sido utilizados en otras enfermedades autoinmunes.<sup>1, 4, 14</sup>

El **Rituximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une específicamente por su dominio Fab (fracción variable) al antígeno de membrana CD20 de Linfocitos B normales y malignos, pero no de células progenitoras hematopoyéticas, mientras el dominio Fc (fracción constante), establece funciones efectoras de lisis mediante citotoxicidad, induciendo la muerte celular vía apoptosis<sup>7</sup> lo que finalmente frena la respuesta inmunitaria hacia las células plaquetarias.

*El manejo con Rituximab administrado a 375mg/m<sup>2</sup>sc, semanal por cuatro semanas*, ha sido reportado y bien tolerado, particularmente en nuestro centro, sin embargo se han presentado efectos secundarios como fiebre, hipertensión y broncoespasmo, riesgo que disminuye con las siguientes aplicaciones. Las respuestas observadas alcanzan hasta un 52% en relación al incremento de la cuenta plaquetaria con un pico de elevación de 10-16 semanas posteriores a la infusión.<sup>21-25</sup>

Como criterios de respuesta se consideran los siguientes.

Se muestra el incremento de plaquetas alcanzado al menos dos semanas después de administrarse la última dosis de rituximab en PTI (Tabla I). La clasificación más aceptada es la propuesta por Stasi<sup>10</sup> que pone el límite para la respuesta completa en 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>.

**Tabla I.** Criterios de respuesta en PTI

<i>Tipo de respuesta</i>	<i>Incremento del recuento plaquetas/mm3</i>
Respuesta completa	> <b>100.000/mm3</b>
Respuesta parcial	<b>50-100.000/mm3</b>
Respuesta mínima	<b>30-50.000/mm3</b>
Sin respuesta	< <b>30.000/mm3</b>

La *respuesta completa* al tratamiento de PTA (púrpura trombocitopénica aguda) con Rituximab descrita en la bibliografía es alrededor del 50% y la *respuesta mantenida* después de 10-18 meses del tratamiento se describe entre 25-30% de los pacientes.<sup>21-23, 26, 27</sup>

Se ha visto que el manejo terapéutico con Rituximab en los pacientes con PTICR, la respuesta terapéutica parcial y total se presenta de 1 a 2 semanas.

En un estudio sobre adultos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza se reporta una *respuesta sostenida en el 67%* de los pacientes tratados únicamente con rituximab en ausencia de eventos adversos graves durante el manejo.<sup>27</sup>

Existe otro estudio en niños con una población donde se incluyeron 8 centros de Estados Unidos, de fase 1 y 2, donde se muestra un 31% de respuesta hematológica, 11 de 36 pacientes donde se incluye algunos con síndrome de Evans y los resultados fueron con respuesta en la cuenta de plaquetas con más de 50,000 plaquetas por mm3.<sup>28</sup>

Asímismo se reporta en adultos que el manejo con rituximab puede retrasar la esplenectomía con buena respuesta hematológica en un año posterior al manejo del 40%, y del 33% a dos años.<sup>29</sup>

Con los antecedentes mencionados, se ha propuesto la necesidad de estudios en relación a la respuesta hematológica al rituximab en los pacientes portadores de Púrpura trombocitopénica crónica inmune refractaria en el servicio de Hematología pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, considerando que este medicamento se ha aplicado desde el año 2005 en dicho servicio como manejo de segunda línea, y no existen trabajos sobre la respuesta a Rituximab.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la respuesta hematológica con el uso de rituximab en el manejo de la Púrpura trombocitopénica Inmune Crónica Refractaria (PTICR) en pacientes pediátricos del servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social

## JUSTIFICACIÓN

La Púrpura trombocitopénica inmune aguda es el trastorno hematológico más frecuente durante la edad pediátrica. Representa la segunda causa de consulta e internamiento en el servicio de Hematología Pediátrica y 20% de los casos evolucionan a la cronicidad.

Los pacientes con enfermedad crónica que reciben medicamentos como esteroides a dosis altas, Danazol, Inmunoglobulina G, Globulina anti D, Vincristina, Azatioprina, solos o en combinación, tienen respuestas menores al 30%.

Los casos refractarios a estas formas de manejo son candidatos a esplenectomía. En los pacientes pediátricos y dados las complicaciones inherentes a la misma no se considera como primera alternativa.

El Rituximab se utiliza en el servicio de Hematología pediátrica como opción de segunda línea en el manejo para el paciente con PTICR. En adultos se ha reportado respuestas superiores a las observadas con otros medicamentos con el uso de Rituximab, cercanas a la respuesta con esplenectomía, identificándose como un fármaco con pocos efectos secundarios, mejor respuesta y menor incidencia de hospitalización. Los estudios en población adulta mexicana reportan respuestas sostenidas hasta del 67%<sup>27</sup>; sin embargo en pediatría no existen reportes suficientes sobre la respuesta por lo que es necesario conocer la respuesta, en particular en los pacientes que ya han sido tratados con Rituximab en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro médico La Raza.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

1. Conocer la respuesta hematológica a Rituximab en el manejo de la Púrpura Trombocitopénica Inmune Crónica Refractaria (PTICR) en Pacientes Pediátricos del Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **Objetivos específicos**

1. Conocer el valor de la cuenta plaquetaria previo y posterior al tratamiento con Rituximab en pacientes portadores de Púrpura trombocitopénica inmune crónica refractaria.
2. Conocer si puede existir una mejor respuesta hematológica con Rituximab posterior al manejo de primera línea en los pacientes pediátricos portadores de Púrpura Trombocitopénica Inmune Crónica Refractaria.

## **HIPÓTESIS**

Dado que se trata de un estudio observacional, no requiere de hipótesis.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

### **Criterios de inclusión:**

- A) Expediente clínico de pacientes con diagnóstico de Púrpura trombocitopénica inmune crónica refractaria (PTICR) realizado en el servicio de hematología pediátrica del centro médico La Raza.
- B) Con 6 meses a 15 años 11 meses de edad.
- C) Sin respuesta hematológica al tratamiento convencional o de primera línea.
- D) Que recibieron manejo con Rituximab, posterior al tratamiento convencional.
- E) Expedientes completos que contengan la determinación de la cuenta plaquetaria previa y posterior al manejo con Rituximab.

### **Criterios de no inclusión**

- A) Pacientes que no recibieron tratamiento completo con Rituximab.
- B) Pacientes con otro tipo de enfermedad autoinmunitaria.

### **Criterios de Exclusión**

Pacientes que recibieron alguna otra terapia concomitante al uso de Rituximab.

## VARIABLES DE ESTUDIO

A).- Cuenta de plaquetas posterior al uso de Rituximab.

B).- Pacientes pediátricos con Púrpura trombocitopénica inmune crónica refractaria.

### Definición de las Variables

#### A) Variable Dependiente:

Cuenta plaquetaria posterior al uso de Rituximab.

#### *Definición conceptual:*

Número de plaquetas mayor de 50 000/mm<sup>3</sup> posterior a la administración de rituximab

#### *Definición operacional:*

El investigador asociado revisó en el expediente clínico las características hematológicas de los pacientes portadores de púrpura trombocitopénica inmune crónica refractaria (PTICR) manejados desde el año 2005, (año en que se inició el manejo de pacientes portadores de PTICR con rituximab en el servicio de hematología pediátrica del centro médico La Raza). Describió la cuenta plaquetaria basal y posterior al manejo de primera línea, así como la cuenta plaquetaria obtenida a las dos semanas tras la administración intravenoso de Rituximab .

**Tipo de variable:** cuantitativa discreta

**Escala de Medición:** número de células por mm<sup>3</sup>

Respuesta Completa: Incremento de plaquetas mayor de 100,000/mm<sup>3</sup> (22).

Respuesta Parcial: Incremento de plaquetas entre 50,000 y 100,000/mm<sup>3</sup>

Respuesta parcial mínima: Incremento de plaquetas entre 30,000 y 50,000/mm<sup>3</sup>.

**Unidad:** número de plaquetas sérica

**B) Variable Independiente:**

Púrpura trombocitopénica inmune crónica sin respuesta al tratamiento convencional y que recibieron manejo con rituximab.

*Definición operacional:*

Es un trastorno hematológico caracterizado por trombocitopenia persistente, es decir, con cuenta de plaquetas en sangre periférica menores de  $150 \times 10^9/L$ , y generalmente por un síndrome hemorrágico mucocutáneo.

*Definición conceptual:*

Cuenta plaquetaria menor de  $50\,000/mm^3$  a pesar de recibir tratamiento convencional durante por lo menos 12 semanas

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal discreta

Unidad:

Sí: tiene púrpura trombocitopénica inmune crónica refractaria

No: No tiene púrpura trombocitopénica inmune crónica refractaria

## **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

### **Tipo de Estudio**

*Retrospectivo.*  
*Observacional*  
*Descriptivo.*  
*Clínico.*

### **Universo de trabajo**

Fueron incluidos los expedientes clínicos de pacientes portadores de a partir del 2005, año en que se inició el manejo con Rituximab en pacientes portadores de PTICR en el servicio de hematología del Centro médico La Raza. Se incluyó a los pacientes entre 6 meses y 15 años 11 meses de edad, de ambos sexos, y se les dividió acorde a las diferentes etapas pediátricas, que contaron con determinaciones de plaquetas antes y después del tratamiento, además de haber recibido durante un mínimo de 4 semanas manejo con rituximab y que no respondieron al tratamiento convencional establecido antes del uso del Rituximab.

### **Método**

El investigador seleccionó los expedientes de los pacientes portadores de Púrpura trombocitopénica inmune crónica refractaria diagnosticados en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General de Pediatría de La Raza, contemplados desde el año 2005 (año en que se inició el manejo con Rituximab), en el contexto de describir los datos en relación al tipo de manejo convencional previo al uso de Rituximab, el cual se administra a dosis de 375mg/m<sup>2</sup>sc intravenoso semanalmente y por un período de 4 semanas pudiéndose repetir la dosis cada 6 meses, en el servicio de hematología pediátrica; se describió asimismo la evolución clínica y la cuenta plaquetaria previa y posterior a su uso. Se dividió a los pacientes acorde a los grupos de edad pediátricos: lactante, 6 meses a 2 años 11 meses de edad; preescolar, 3 años a 5 años 11 meses; escolar, 6 años a 11 años 11 meses; adolescente 12 años a 15 años 11 meses, inicialmente agrupados en quinquenios; así como ambos géneros, masculino o femenino. Se describió la respuesta en relación a la cuenta plaquetaria por lo menos dos semanas subsecuente al tratamiento con Rituximab y posterior al tratamiento convencional establecido. Se obtuvo la cuenta plaquetaria en la biometría hemática realizada en forma secuencial, por el departamento de laboratorio del mismo hospital. Se describió el tipo de respuesta hematológica acorde a lo referido en variables a estudiar: *respuesta completa*, al incremento de plaquetas mayor de 150,000/mm<sup>3</sup> en 2 determinaciones consecutivas con diferencia de dos semanas; *respuesta parcial*, al incremento de plaquetas entre 50,000 y 150,000/mm<sup>3</sup> en 2 determinaciones consecutivas con diferencia de dos semanas; y *ausencia de respuesta*, al recuento plaquetario menor de 30 mil plaquetas/mm<sup>3</sup>.

Toda la información fué incluida en una hoja de captación ( Anexo 1)



### **Tamaño de la muestra**

Se recopiló la información de los expedientes clínicos y por no existir estudios basales ni de incidencia se realizó la inclusión de todos los casos atendidos en la unidad.

### **Análisis estadístico**

El análisis de los datos fue descriptivo usando medidas de tendencia central y medidas no paramétricas, además del uso de tablas y gráficos.

Las diferencias entre los pacientes y entre los grupos de respuesta parcial y completa, se usó la prueba  $\chi^2$  cuadrada.

El análisis de los resultados de laboratorio, biometría hemática, cuentas de plaquetas, se presentó en cuadros y tablas

Se utilizó paquetería básica del tipo Microsoft office Word, Excel.

### **Ámbito Geográfico**

La investigación se realizó en la Unidad Médica de Alta Especialidad, en el servicio de hematología pediátrica del Instituto Mexicano del Seguro Social durante el periodo comprendido entre el 2005 y enero del 2011.

### **Recursos Humanos**

Los médicos adscritos al servicio de Hematología Pediátrica y residente de pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Ruy Xavier Pérez Casillas.

Dr. Arturo Pérez Pacheco. Residente de Pediatría. Cuarto año.

### **Recursos Materiales**

Expediente clínico.

El estudio se realizó por los médicos del servicio de hematología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad.

Se utilizaron recursos materiales propios del servicio.

No requirió incrementar la dotación del servicio para material o medicamentos.

No requirió estudios mayores a los solicitados por rutina a los pacientes.

No requirió de Monitores clínicos externos.

Rituximab se encuentra en el cuadro básico de medicamentos del servicio.

### **Financiamiento del proyecto**

No requirió financiamiento externo, ya que es financiable con los recursos del servicio, en cuanto a estudios, material o medicamentos.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El proyecto cumplió con las normas internacionales en materia de investigación establecidos por los convenios de Helsinki y revisiones posteriores, de igual manera por las comisiones en materia de investigación del Instituto mexicano del seguro social y de la Secretaría de Salud.

Por tratarse de un estudio observacional y retrospectivo no requerimos de otra carta de consentimiento informado por contar en el expediente clínico con una.

## RESULTADOS

Se incluyó al término del estudio un total de 13 pacientes pediátricos con púrpura trombocitopénica crónica refractaria. Menores de 16 años de edad con diagnóstico de Púrpura trombocitopénica inmune por más de 6 meses de evolución, con cifras de plaquetas menores de 30,000/mm<sup>3</sup>, sin respuesta constante a por lo menos dos esquemas terapéuticos previos.

Con fecha de diagnóstico desde enero de 1998 hasta octubre del 2009, con manejo con el Rituximab desde abril del 2005 hasta el corte del estudio en diciembre del 2009 tomando en cuenta la última dosis del medicamento.

De los cuales por género 8 pacientes fueron de género femenino y 5 pacientes de género masculino. (Gráfica 1).

### Rango de edad

Con rango de edad para el grupo global al diagnóstico de 2 a 14 años, y al manejo de 3 a 15 años de edad. Para el grupo de género femenino el rango correspondió al diagnóstico de 2 a 14 años de edad y al manejo de 4 a 15 años de edad. En el grupo de género masculino el rango de edad para el diagnóstico fue de 1 a 11 años y para el tiempo de manejo de 3 a 13 años de edad. Tabla.1 y 7.

Con *media* de 7.5 años al diagnóstico y de 8.2 años al tratamiento para el grupo global, para el de género femenino de 8.4 años al diagnóstico y de 8.6 años al tratamiento, para el grupo de género masculino de 4.5 años al diagnóstico y de 8.5 años al tratamiento. (Tabla.2 y 7).

Con *mediana* para el grupo global de 6.7 años al diagnóstico y 9.5 años al tratamiento, para el grupo de género femenino 7.2 años al diagnóstico y de 10 años al tratamiento, para el grupo de género masculino de 5.8 años al diagnóstico y de 8 años al tratamiento. (Tabla.3 y 7).

Con *Moda* del grupo global de 2, 4 y 11 años al diagnóstico y 6, 12 y 15 años al tratamiento, para el grupo de género femenino de 2 y 4 años al diagnóstico, y 15 años al tratamiento, y para el grupo de género masculino de 11 años al diagnóstico y 6 años al tratamiento. (Tabla.4 y 7).

Con *varianza* para el grupo global de 22.5 al diagnóstico y 20.9 al tratamiento; para el grupo de género femenino con 24.2 al diagnóstico y de 22.5 al tratamiento; para el grupo de género masculino con 23.7 al diagnóstico y 18.5 al tratamiento. (Tabla.5 y 7).

Con *desviación estándar* para el grupo global de 4.75 al diagnóstico y 4.57 al tratamiento; para el grupo de género femenino con 4.92 al diagnóstico y 4.75 al tratamiento; para el grupo de género masculino con 4.86 al diagnóstico y 4.3 al tratamiento. (Tabla.6 y 7).

Respecto del tiempo de evolución de los pacientes por grupo en relación al género entre el diagnóstico del paciente y el tiempo en que se administró el tratamiento tenemos los siguientes datos para el grupo global media de 4.1 años, una mediana de 2.84 años, la moda de 2 años, con varianza de 4.96 y desviación estándar de 2.22, en el grupo de género femenino la media de 4.2 años, mediana de 3.25 años, moda de 2 años, con varianza de 7.35 y desviación estándar de 2.71, y para el grupo de género masculino la media de 2.3 años, con mediana de 2.2 años y moda de 2 años, con varianza para el grupo de 1.2 y desviación estándar de 1.09. Tabla.8.

En relación a los grupos de edad los dividimos por quinquenios de 0 a 4.9 años, de 5 a 9.9 años y de 10 a 15.9 años, y posteriormente analizamos acorde a grupos pediátricos, encontrando los siguientes datos: para el primer grupo (0 a 4.9 años) al diagnóstico un total de 7 pacientes, de los cuales 4 correspondieron al género femenino y 3 al masculino, y en cuanto al manejo el resultado fue de 1 caso para ambos géneros; en el caso de el grupo de 5 a 9.9 años se encontró para el diagnóstico un total de 1 correspondiendo a un paciente del género femenino, con tratamiento global de 4 casos, 2 para el género femenino y 2 casos para el género masculino, y por último para el grupo de 10 a 15.9 años al diagnóstico con un total de 7 pacientes, correspondiendo a 5 pacientes del género femenino y 2 para el género masculino, y en cuanto a tratamiento un total de 9 casos, 3 para el género femenino y 2 para el género masculino. Tabla 9.

Con respecto a los mismos grupos de edad y al tratamiento, en forma global y de acuerdo a los quinquenios, obtuvimos en el grupo de 0 a 4.9 años una media de 3.5 y mediana 3.5 con una moda de 3 y 4 años, una varianza de 0.5 y desviación estándar de 0.7; en el grupo de 5 a 9.9 años con media de 2.75, mediana de 5.75, un moda de 6, varianza de 0.75 y desviación estándar de 0.86 y en el tercer grupo encontramos una media de 5.7, mediana de 13.42, varianza de 10.9 y una desviación estándar de 3.3. Tabla. 10.

En relación a género y grupos de edad, los pacientes de género masculino, en el grupo de 0 a 4.9 años una media mediana y moda de 3, varianza y desviación estándar de 0; en el grupo de 5 a 9.9 años con media de 3, mediana de 6, moda de 6, con varianza y desviación estándar de 0 y en el último grupo 10 a 15.9 años, con media y mediana de 12.5, moda de 12 y 13 años, una varianza de 0.5 y desviación estándar de 0.7. Tabla 11.

En cuanto al género femenino en el grupo de 0 a 4.9 años una media, mediana y moda de 4 años, con varianza y desviación estándar de 0; en el grupo de 5 a 9.9 años con una media y mediana de 5.5 años, con moda de 5 y 6 años, una varianza de 0.5 y desviación estándar de 0.7; y en el tercer grupo con una media de 5.4 años, mediana de 13.8, varianza de 10.8 y una desviación estándar de 3.28. Tabla 12.

En lo que respecta al tiempo de seguimiento posterior al tratamiento se obtuvo los siguientes resultados: Para el grupo en forma global la media de seguimiento fue de 14.76 meses, con mediana de 17.23, moda de 32 meses, varianza de 202.81, con desviación estándar de 14.24. En el grupo de género femenino la media de 16.87, con mediana de 20.87, con moda 32 meses, con varianza de 258.97, desviación estándar de 16.09, y en relación al grupo de género masculino la media de 11.4, con mediana de 11.4, con moda de 3, 6, 10, 11 y 27 meses, con varianza de 65.15, con desviación estándar de 8.0.

Con lo que corresponde al medicamento en relación al número de dosis administradas por paciente de género masculino, se administro una dosis en un caso con 7.7% de los pacientes, 3 dosis de medicamento que equivale al 7.7% corresponde a un paciente de género femenino. Y con 4 dosis de medicamento en 8 pacientes corresponde al 61.53% del grupo global siendo de género femenino 6 pacientes con 46.15% del global, y 2 de género masculino que equivale al 15.38% del grupo global, y en 5 dosis en 3 pacientes correspondiente al 23.07% del grupo global siendo una paciente de género femenino (7.7%) y 2 varones (23.07%).

En relación a la respuesta al tratamiento con Rituximab sólo encontramos respuesta completa sin respuesta parcial ni mínima. Con respecto a la respuesta completa la dividimos en temporal y sostenida, así como ausencia de respuesta, encontrando los siguientes resultados: Respuesta en el grupo global, se encontró respuesta completa de manera temporal en dos de 13 pacientes equivalente a 15.38% del grupo. Respuesta completa sostenida 1 de 13 pacientes equivalente al 7.7%. Ausencia de respuesta o no respuesta final en 12 pacientes con un 92.3%. En relación al género en el grupo del sexo femenino, encontramos Remisión completa temporal en dos de 8 pacientes correspondiendo al 25% de ese grupo. Remisión completa sostenida a 1 de 8, siendo el 12.5% y una No respuesta final de 7 de 8, con 87.5%. En lo que respecta al grupo del sexo masculino sin encontrar respuesta, con ausencia de respuesta final del 100%.

En relación al Medicamento y los efectos adversos graves, se presentaron en 2 de 13 pacientes, correspondiendo a 15.3%, y en relación a la cantidad de dosis total administradas 2 de 51 correspondiente al 3.9%.

No hubo efectos graves en el 84.6% de los pacientes, así como en el 96% de las dosis administradas.(Tabla 16).

## DISCUSIÓN

Sólo una paciente que tuvo respuesta sostenida se manejó con Inmunoglobulina G intravenosa inespecífica y comparando con las respuestas reportadas en adultos, el uso de Rituximab en monoterapia no encontramos los mismos datos, asimismo la respuesta es menor que con el manejo con esplenectomía, esto en relación a estudios no publicados del servicio con 95% a un año (Dra Lozano, Dr Ruy Pérez). La respuesta sostenida de 7.7% y temporal de 15.3% sin importar edad o género es menor a la reportada en la literatura para otros medicamentos de manera aislada tales como Inmunoglobulina G, Inmunoglobulina anti D, Azatioprina, entre otros; ni aun tomando en cuenta sólo el grupo femenino o por grupo de edad la respuesta sostenida fue del 12.5% y 14.3% respectivamente que sigue siendo menor a otros medicamentos. La respuesta temporal de 25% para el grupo femenino y por grupo de edad en mayores de 10 años puede estar cerca en lo reportado en la literatura para otros medicamentos.

Con lo que podemos concluir que para el grupo de 10 a 15.9 años, y en especial para el género femenino, el Rituximab podría ser útil en el tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmune Crónica Refractaria para lo cual requerimos estudios con mayor número de pacientes para confirmar estos datos.

Para el resto de grupos de edad, y también por género, se requiere igualmente un mayor número de pacientes para confirmar o no la utilidad del medicamento.

La cantidad de efectos secundarios en relación al número de pacientes es alta, llegando a ser mayor el riesgo de efectos secundarios graves que la respuesta global sostenida, 15.3% de efectos adversos contra 7.7% de respuesta sostenida; e igual de efectos secundarios contra respuesta temporal, 15.38% para los dos. Los efectos adversos que se presentaron en los pacientes fueron tan graves que ameritaron la suspensión del medicamento de manera definitiva, manifestados con cuadro de anafilaxia grave.

Respecto al número de dosis empleadas no encontramos relación en cuanto a la cantidad de dosis administradas de Rituximab con la respuesta.

Debido a que los efectos graves reportados en el presente estudio y en la literatura se pueden atribuir a la velocidad de infusión del medicamento, se requiere mayor cantidad de pacientes con control de la velocidad de goteo por medio de bombas de infusión para poder discernir si estos efectos fueron secundarios a la velocidad de infusión o al efecto del medicamento per se.

## CONCLUSIONES

El presente estudio sólo es válido para los pacientes del grupo y es de carácter descriptivo y representa el 50% de la muestra marcada para el mismo para un estudio de carácter colaborativo nacional, por lo que el análisis de los datos sólo puede ser con medidas de tendencia central descriptivas, y que las medidas de correlación o dispersión de datos epidemiológicos podrían no ser tan válidas y sólo empleamos algunas medidas de tendencia central para ver si los datos presentes se deben al azar o no. Se puede tomar el presente estudio como un estudio piloto y realizar las modificaciones, en relación a la velocidad de infusión y a los efectos adversos así como a los medicamentos asociados en el manejo de la púrpura de manera concomitante al uso de Rituximab los cuales no pudieron ser controlados en el presente estudio y estudios del uso combinado de otros medicamentos junto con este.

Encontramos mayor respuesta temporal que sostenida en nuestro grupo con el uso de Rituximab probablemente secundario al efecto temporal per se del propio medicamento.

Probablemente la asociación del manejo Rituximab-Inmunoglobulina IgG muestre mejores resultados en relación al incremento en la cuenta plaquetaria como lo observamos en dos pacientes (15%), aunque se requiere de más estudios al respecto a esta asociación.

El Rituximab no fue útil como monoterapia en el manejo de los pacientes pediátricos portadores de Púrpura trombocitopénica Crónica Inmune Refractaria en el servicio de Hematología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr Gaudencio González Garza del CMN La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se requiere mayor tiempo de revisión, cantidad de pacientes, control de variables extrañas, en estudios posteriores para dar mayor validez a los resultados reportados en este grupo con el uso de Rituximab.

## BIBLIOGRAFÍA

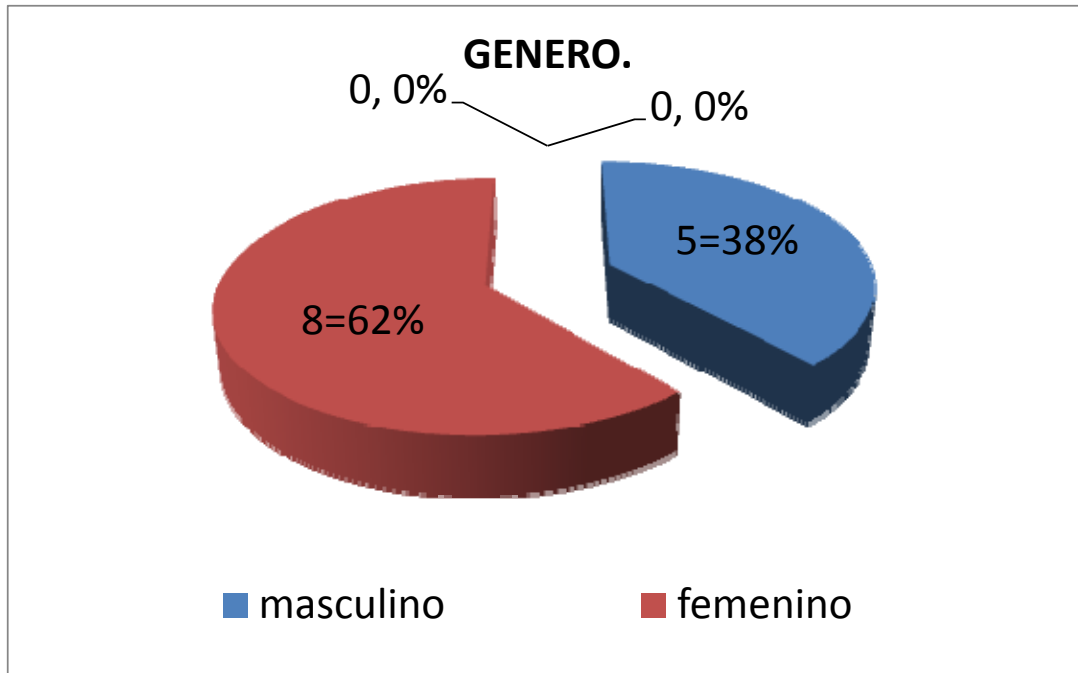
1. Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 (Supl. 11): 1340-6.
2. Virgolini L, Marzocchi V. Rituximab in autoimmune diseases. *Biomed Pharmacother* 2004; 58 (Supl. 5): 299-309.
3. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola G, Rosito P, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 2003; 101 (Supl. 10): 3857-61.
4. Nieswandt B, Bergmeier W., Rackebrandt K., Gessner J., Zimigibl H. Identification of critical antigen – specific mechanisms in the development of immune thrombocytopenic purpura in mice. *Blood*. 2000; 96: 2520 – 2527.
5. Aster R. Can Drugs Cause Autoimmune Thrombocytopenic Purpura? *Semin Hematol*. 2000; 37 229-238.
6. Mc. Millan R. The Pathogenesis of Chronic Immune (idiopathic) Thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*. 2000 37 (suppl 1): 5-9
7. Mc Millan R. Auto antibodies and Auto antigens in Chronic Immune Thrombocytopenic purpura. *Semin hematol*. 2000 37: 239-248.
8. Hughes M., Webert K., Kelton J. The Use of Electron Microscopy in the Investigation of the Ultra structural Morphology of Immune Thrombocytopenic purpura platelets. *Semin Hematol*. 2000; 37:222-228.
9. Blanchette V., Carcao M. Approach to the Investigation and Management of Immune Thrombocytopenic purpura in Children. *Semin Hematol*. 2000; 37: 2991-3006.
10. Kader – Sould A., Sadowitz D. Acute Childhood Immune Thrombocytopenic purpura. *Clin Pediatr*. 1995; 487-494.
11. Tarantino M. Treatment options for Chronic Immune (idiopathic) Thrombocytopenia purpura in Children. *Semin Hematol*. 2000; 37 (suppl 1): 35-41.
12. Jayabose S., Mahmoud M., Levendoglu O., Sandoval C. Ozkaynak F., Giamelli J., Visintainer P. J. *Pediatr Hematol Oncol*. 1999; 21 (6): 514-517.
13. Mantadakis E., Buchanan G. Elective Splenectomy in Children with Idiopathic Thrombocytopenic purpura. *J. Pediatr Hematol Oncol*. 2000; 22 (2): 148-153.
14. Scaradavou A. Splenectomy-Sparing, Long-Term Maintenance with Anti-D for Chronic Immune (idiopathic) Thrombocytopenic purpura: The New York Hospital Experience. *Semin Hematol*. 2000; 37 (suppl 1): 42-44.
15. Ramos M., Newman A., Gross S. Chronic Thrombocytopenia in childhood. *J. Pediatr*. 1978; 91: 584-586.
16. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Feuerstein M, Leonard J, Amadori S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 125: 232-9.
17. Calabresi AR, Veith RW, Rigby PG. High-dose cycles of dexamethasone in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J La State Med Soc* 2004; 156 (Supl. 5): 269-72.
18. George J., Woolf S, Raskob G, et al: Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996; 88:3-40.
19. Eden O, Lilleyman J, Guidelines for management of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child*. 1992; 67: 1056-1058.
20. Schultz D, Nathan D. Platelet Abnormalities in Infancy and Childhood, de Nathan and Oski. *Hematology of Infancy and Child hood*. Saunders Company. 5 Th Editions. 1998; 2 (43): 1585-1630.
21. Robak T. Monoclonal antibodies in the treatment of autoimmune cytopenias. *Eur J Haematol*. 2004; 72: 79-88.
22. Cooper N., Stasi R., Cunningham-Rundles S., Feuerstein A., Leonard JP, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *British J Haematol*. 2004; 125: 232-239.
23. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 98: 952-7.
24. Blanchette V., Carcao M. Approach to the Investigation and Management of Immune Thrombocytopenic purpura in Children. *Semin Hematol*. 2000; 37: 2991-3006.

25. Vesely S., Buchanan G., Cohen A., Raskob G., George J. Self – Reported Diagnostic and Management Strategies in Childhood Idiopathic Thrombocytopenic purpura; Results of a Survey of Practicing Pediatric Hematology / Oncology Specialists. *J. Pediatric Hematology Oncol.* 2000; 22 (1): 55-61.
26. Robak T. Monoclonal antibodies in the treatment of autoimmune cytopenias. *Eur J Haematol* 2004; 72 (Supl. 2): 79-88.
27. García J., Majluf-Cruz A., et al: Terapia con Rituximab para la púrpura trombocitopénica inmune crónica y refractaria: un análisis de seguimiento a largo plazo. *Ann Hematol.* Artículo original. DOI 10.1007/s00277-007-01317-3. Springer-Verlag 2007.



ANEXOS

Gráfica 1.



**Tabla.1.** Rango de edad. Al diagnóstico y tratamiento global y por género.

Diagnóstico. Global.	Tratamiento. Global.	Diagnóstico. Femenino.	Tratamiento. Femenino.	Diagnóstico. Masculino.	Tratamiento. Masculino.
2-14 años.	3-15 años.	2-14 años.	4-15 años.	1-11 años.	3-13 años.

**Tabla 2.** Media. Al diagnóstico y al tratamiento global y por género.

Diagnóstico. Global.	Tratamiento. Global.	Diagnóstico. Femenino.	Tratamiento. Femenino.	Diagnóstico. Masculino.	Tratamiento. Masculino.
8.2 años.	7.5 años.	8.6 años.	8.4 años.	8.5 años.	4.5 años.

**Tabla.3.** Mediana. Al diagnóstico y tratamiento global y por género.

Diagnóstico. Global.	Tratamiento. Global.	Diagnóstico. Femenino.	Tratamiento. Femenino.	Diagnóstico. Masculino.	Tratamiento. Masculino.
9.5 años.	6.7 años.	10 años.	7.2 años.	8 años.	5.8 años.

**Tabla.4.** Moda. Al diagnóstico y tratamiento global y por género.

Diagnóstico. Global.	Tratamiento. Global.	Diagnóstico. Femenino.	Tratamiento. Femenino.	Diagnóstico. Masculino.	Tratamiento. Masculino.
6, 12 y 15 años.	2, 4 y 11 años.	15 años.	2 y 4 años.	6 años.	11 años.

**Tabla.5.** Varianza. Al diagnóstico y tratamiento global y por género.

Diagnóstico. Global.	Tratamiento. Global.	Diagnóstico. Femenino.	Tratamiento. Femenino.	Diagnóstico. Masculino.	Tratamiento. Masculino.
20.93 años	22.56 años	22.57 años	24.21 años	18.5 años	23.7 años

**Tabla.6.** Desviación estándar. Al diagnóstico y tratamiento global y por género.

Diagnóstico. Global.	Tratamiento. Global.	Diagnóstico. Femenino.	Tratamiento. Femenino.	Diagnóstico. Masculino.	Tratamiento. Masculino.
4.57 años	4.75 años	4.75 años	4.92 años	4.3 años	4.86 años

**Tabla.7.** Al diagnóstico y tratamiento global y por género.

Medida Estadística.	Diagnóstico. Global.	Tratamiento. Global.	Diagnóstico. Femenino.	Tratamiento. Femenino.	Diagnóstico. Masculino.	Tratamiento. Masculino.
Rango.	2-14 años.	3-15 años.	2-14 años.	4-15 años.	1-11 años.	3-13 años.
Media.	8.2 años.	7.5 años.	8.6 años.	8.4 años.	8.5 años.	4.5 años.
Mediana.	9.5 años.	6.7 años.	10 años.	7.2 años.	8 años.	5.8 años.
Moda.	6, 12 y 15 años.	2, 4 y 11 años.	15 años.	2 y 4 años.	6 años.	11 años.
Varianza.	20.9años	22.5años	22.5años	24.2años	18.5años	23.7años
Desviación Estándar.	4.5años	4.7años	4.7años	4.9años	4.3años	4.86años

**Tabla.8.** Tiempo de evolución entre el diagnóstico y tratamiento global y por género.

Medida Estadística.	Global.	Femenino.	Masculino.
Media.	4.1 años.	4.2 años.	2.3 años.
Mediana.	2.84 años.	3.25 años.	2.2 años.
Moda.	2 años.	2 años.	2 años.
Varianza.	4.96.	7.35.	1.2.
Desviación Estándar.	2.22.	2.71.	1.09.

**Tabla.9.** Grupos de edad por género.

Grupos de edad.	Masculino. Diagnóstico.	Femenino. Diagnóstico.
0-4.9 años	3	4
5-9.9 años	0	1
10-15.9 años	2	3
total	5	8
	Masculino. Tratamiento.	Femenino. Tratamiento.
0-4.9 años.	1	1
5-9.9 años	2	2
10-15.9 años	2	5
total	5	8

**Tabla. 10.** Grupos de edad. Global.

Medida/Grupo de edad.	0-4.9 años.	5-9.9 años.	10-15.9 años.
Media.	3.5	2.75	5.7
Mediana.	3.5	5.75	13.42
Moda.	3 y 4 años	6	12 y 15 años.
Varianza.	0.5	0.75	10.9
Desviación estándar.	0.7	0.86	3.3

**Tabla. 11.** Grupos de edad. Masculino.

Medida/Grupo de edad.	0-4.9 años.	5-9.9 años.	10-15.9 años.
Media.	3	3	12.5
Mediana.	3	6	12.5
Moda.	3 años	6	12 y 13 años.
Varianza.	0.0	0.0	0.5
Desviación estándar.	0.0	0.0	0.7

**Tabla. 12.** Grupos de edad. Femenino.

Medida/Grupo de edad.	0-4.9 años.	5-9.9 años.	10-15.9 años.
Media.	4	5.5	5.4
Mediana.	4	5.5	13.8
Moda.	4 años	5 y 6 años	15 años.
Varianza.	0.0	0.5	10.8
Desviación estándar.	0.0	0.7	3.28

**Tabla 13.** Tiempo de seguimiento en meses y Respuesta al tratamiento.

Medida Estadística.	Global.	Femenino.	Masculino.
Media.	14.7 meses	16.8 meses	11.4 meses
Mediana.	17.2 meses	20.8 meses	11.4 meses
Moda.	32 meses	32 meses	3,6,10,11 y 27 meses
Varianza.	202.8meses	258.9meses	65.15meses
Desviación Estándar.	14.2meses	16meses	8meses

**Tabla 14.** Porcentaje de pacientes en relación al número de Dosis administradas de Rituximab.

Número dosis	Pacientes	Porcentaje
1	1	7.7%
3	1	7.7%
4	8	61.5%
5	3	23%

**Tabla 15.** Respuesta al tratamiento.

Número	Edad	Género	Cuenta basal	Cuenta post Rp	Última cifra	Respuesta
1.	6	F	9 mil	15 mil	245 mil <sup>PS/Ig</sup>	NR*
2.	13	M	10 mil	18 mil	78 mil <sup>AD</sup>	NR*
3.	12	F	6 mil	2 mil	383 mil <sup>PS/AD</sup>	NR*
4.	6	M	13 mil	26 mil	16 mil	NR
5.	5	F	2 mil	107 mil <sup>Ig</sup>	32 mil	RC/RM
6.	12	M	2 mil	22 mil	28 mil	NR
7.	15	F	8 mil	20 mil	28 mil	NR
8.	3	M	1 mil	12 mil	3 mil	NR
9.	15	F	5 mil	3 mil	12 mil	NR
10	6	M	5 mil	1 mil	5 mil	NR
11.	4	F	19 mil	11 mil	4 mil	NR
12.	12	F	5 mil	6 mil	3 mil	NR
13.	15	F	10 mil	250 mil <sup>Ig</sup>	240 mil	RC

Rp= Rituximab ; PS= Post esplenectomía; Ig=Inmunoglobulina G Inespecífica; AD= Inmunoglobulina Anti D, RM= Respuesta mínima; NR=Sin Respuesta; RC= Respuesta Completa.

\*=Respuesta posterior al seguimiento con otras terapias.

**Tabla 16.** Efectos adversos.

Tipo	Número	Porcentaje	Dosis administradas	Porcentaje
Adverso global	2	15.3%	2	3.9%
Efectos graves	2	15.3%	2	3.9%

ANEXO CLINICO 1

GRADOS CLINICOS DE HEMORRAGIA EN NIÑOS CON PTI BASADOS EN HISTORIA (24HR PREVIAS) Y EXAMEN FISICO						
	GRADO 0 (NINGUNO)	GRADO 1 MENOR	GRADO 2 LEVE	GRADO 3 MODERADA	GRADO 4 SEVERA	GRADO 5 FATAL
PIEL	--	Posible aparición de escasas Petequias y hematomas	Definitiva aparición de Petequias y hematomas	Numerosas Petequias y hematomas	Extensas Petequias y hematomas	--
EPISTAXIS	--	Sangrado en narinas o en cojinetes	Sangrado activo < 15 minutos	Sangrado activo > 15 minutos	Sangrados repetitivos y continuos	--
MUCOSA ORAL	--	Petequias en paladar	Ampollas con sangrado submucoso; Sangrado no activo	Sangrado activo intermitente	Sangrado continuo	--
GENERAL	--	Sangrado en piel leve o menor; no hemorragia en mucosas	Sangrado en piel moderado a severo; no hemorragia en mucosas	Sangrado de mucosas que no requiere atención medica	Sangrado de mucosas o sospecha de hemorragia interna requiriendo atención medica	Hemorragia de SNC o que amenaza a la vida o fatal documentada en cualquier sitio

George R. Buchanan, M.D., Lanna M. Journeycake, M.D., Leah Adix, B.S. Severe Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura during Childhood: Definition, Management, and Prognosis. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2003;29(6): 595-603.(7)

ANEXO CLINICO 2

GRADOS DE SEVERIDAD CLINICA DE PTI EN LA NIÑEZ

GRADO DE SEVERIDAD	SIGNOS Y SÍNTOMAS DE SANGRADO	CUENTA PLAQUETARIA USUAL	GRADO DE HEMORRAGIA	IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DEL NIÑO	NECESIDAD DE TERAPIA ESPECIFICA
LEVE	Ninguno	> 50,000/uL	0-1	Ninguno	Nunca
MODERADAMENTE SEVERA	Petequias y purpura intermitentes y/o hemorragia de mucosas menor	20,000-50,000/uL	2-3	Mínimo	Ocasionalmente
SEVERA	Sangrado cutáneo prominente y/o hemorragia de mucosas problemática y repetitiva	< 20,000	3-4	Pronunciado	Frecuente

George R. Buchanan, M.D., Lanna M. Journeycake, M.D., Leah Adix, B.S. Severe Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura during Childhood: Definition, Management, and Prognosis. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2003;29(6): 595-603.(7)

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO EN NIÑOS CON PTI CRONICA

Investigator	Population Studied				Definition			
	Number of Cases: Chronic ITP/Total	Gender (M:F)	Age at diagnosis (years)	Duration of Follow-Up (years)	Chronic ITP (Platelets × 10 <sup>9</sup> /L)	Complete Remission (CR) (Platelets × 10 <sup>9</sup> /L)	CR Rate	
Ramos <sup>35</sup> (1952–1977)	15/150 10%	4:11	2–12	3–20	<100 for >1 yr	>150	6/15	40% (4) <sup>(b)</sup>
Hoyle <sup>36</sup> (1962–1982)	25/136 18.4%	8:17	5.5 <sup>(a)</sup>	ND	<100 for >6 m	>100 for >3 m	9/25	36%
Tamary <sup>37</sup> (1977–1987)	22/92 24%	13:9	7.7 ± 1.6 <sup>(a)</sup>	Median 8.6 (3–14)	<100 for >1 yr	>100 for ≥6 m off therapy	14/22	63.6% (4) <sup>(b)</sup>
Yetgin <sup>38</sup> (1976–1996)	78/ND —	42:36	Median 11 (1–21) <sup>(c)</sup>	Median 2.7 (1–17) <sup>(c)</sup>	<100 for >6 m	>100 for >6 m off therapy	15/47 <sup>(d)</sup>	31.9%
Aronis <sup>39</sup> (1975–1992)	100/450 22.2%	42:58	Males 6.5 Females 7.2	ND	<150 for >6 m	ND	40/100	40% (36) <sup>(b)</sup>
Lowe <sup>40</sup> (1976–2000)	63/110 <sup>(e)</sup> 57.3%	27:36	Median 13 (10–17.6) <sup>(c)</sup>	Median 2.3 (0.5–13.6) <sup>(c)</sup>	≤150 for ≥6 m	≥150	4/39 <sup>(f)</sup>	10.3% (22) <sup>(b)</sup>
Wong <sup>41</sup> (1990–2000)	34/ND —	16:18	Median 6.7 (0.4–16.8) <sup>(c)</sup>	Median 5.86 (0.72–10.41) <sup>(c)</sup>	<150 for >6 m	≥150	14/34	41.2% (17) <sup>(b)</sup>

ND = data not provided; yr = year; m = month.

(a) = mean age at initial presentation.

(b) = number of cases managed expectantly without any platelet-enhancing therapy (e.g., corticosteroids).

(c) = range.

(d) = 31 cases lost to follow-up.

(e) = only children ages 10–18 included in study.

(f) = cases who were not splenectomized.

Victor S. Blanchette, MB, Bchir, FRCP, Victoria Price, MBChB. Childhood Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura: Unresolved Issues. *Journal Pediatrics Hematology and Oncology* 2003;25:S28-S33.(9)

---

PORCENTAJES DE REMISION COMPLETA (RC) SEGUIDOS DE ESPLENECTOMIA EN NIÑOS

---

	NUMERO DE CASOS	% DE RC
Revision de ASH	271	72
Blanchette (1992)	21	81
Ben Yehuda (1994)	27	67
Mantadakis (2000)	38	76
	357	72.5 (259/357)

---

Víctor S. Blanchette, MB, BChir, FRCP, Victoria Price, MBChB. Childhood Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura: Unresolved Issues. Journal Pediatrics Hematology and Oncology 2003;25:S28-S33.(9)



**ANEXOS. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

<b>FICHA CLINICA</b>																					
Nombre																					
No. afiliación																					
Edad																					
Sexo																					
Lugar de Origen																					
<b>CARACT. CLINICAS</b>		<b>A LA FECHA DE DX.</b>				<b>A LA FECHA DE ESPLENECTOMIA</b>															
Edad																					
Manifestaciones sangrado (grados 1-5)		Mucosas				Tubo digestivo				SNC				Otros							
<b>LABORATORIO</b>		<b>&lt;30,000/uL</b>				<b>30,000-50,000/uL</b>				<b>50000-100000/uL</b>				<b>100000-150000/uL</b>							
No. de plaquetas al Dx																					
No. de plaquetas a los 6m (PTI crónica)																					
No. plaquetas a la esplenectomía																					
<b>CLASIFICACION DE SEVERIDAD (leve/moderadamente severa/severa)</b>																					
<b>INDICACIONES DE ESPLENECTOMIA</b>		<b>&gt;5 años</b>				<b>&lt;5 años</b>															
Edad																					
Severidad (hemorragias y No. plaquetas)																					
Complicaciones del tratamiento médico																					
Eventos de sangrado																					
No. hospitalizaciones																					
<b>RESPUESTA</b>		<b>Prequirúrgico</b>				<b>Posquirúrgico inmediato (24-48h)</b>				<b>Posquirúrgico mediato (5-10 días)</b>				<b>Posquirúrgico o tardío (3 meses)</b>				<b>Última consulta y No. plaquetas</b>			
Remisión de la enfermedad (completa, parcial o no remisión)		>1000mil	50mil-99mil	<50mil	>100mil	50mil-99mil	<50mil	>100mil	50mil-99mil	<50mil	>100mil	50mil-99mil	<50mil	>100mil	50mil-99mil	<50mil					
Reaparición sangrado																					
Sangrado posqx.																					
Otras complicaciones																					
Bazos accesorios																					

