

Rol del rituximab en la púrpura trombocitopénica inmune persistente y crónica en pediatría: una revisión sistemática

VERÓNICA ALBERT^a, ERIKA GIACCARDI^a Y GUILLERMO DRELIHMAN^b

RESUMEN

Introducción: La Púrpura Trombocitopénica Inmune Persistente y Crónica refractaria es una entidad de difícil manejo en pediatría. El rituximab es una opción terapéutica en revisión.

Objetivos: evaluar la seguridad y efectividad del Rituximab en esta patología.

Método: revisión sistemática.

Resultados: se seleccionaron 5 artículos teniendo en cuenta criterios de inclusión y exclusión. La respuesta favorable a largo plazo se encuentra entre el 30-40%. Los efectos adversos son en su mayoría leves.

Conclusión: el Rituximab se postula como efectivo y seguro a corto plazo, pero se necesitan más estudios que lo avalen.

Palabras claves: *Inmune thrombocytopenic purpura AND Rituximab.*

INTRODUCCIÓN

La Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) es un trastorno adquirido mediado por anticuerpos que se caracteriza por presentar un recuento de plaquetas en sangre menor a 100.000/mm³, en ausencia de una causa claramente identificable.¹ Se clasifica según el tiempo de duración en PTI de reciente comienzo (menos de 3 meses), persistente

(entre 3 y 12 meses) y crónica (mayor a 12 meses).^{2,3}

En pediatría es uno de los desórdenes hemorrágicos adquiridos más frecuentes, con una incidencia estimada de entre 2 a 5/100.000 niños.⁴ La forma de presentación más común es la de una enfermedad autolimitada, con recuperación espontánea dentro de los primeros meses. Sin embargo, aproximadamente un tercio de los pacientes evoluciona a la cronicidad.¹

Entre los tratamientos convencionales para las PTI crónicas se encuentran la esplenectomía, la infusión de gammaglobulina intravenosa y los corticoides.⁵ Sin embargo un pequeño porcentaje de pacientes no responden a estos tratamientos constituyendo un verdadero desafío, dado que la plaquetopenia severa pone en riesgo la vida de estos niños.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD20 que induce la depleción de linfocitos B con la consecuente disminución de autoanticuerpos. Aunque originalmente fue desarrollado para el tratamiento de linfoma de células B,⁶ ha demostrado ser efectivo en varios desórdenes autoinmunes. Actualmente está en revisión su indicación en pacientes pediátricos con PTI crónica refractaria.⁷

OBJETIVO

Elaborar una revisión sistemática que evalúe la efectividad y seguridad del Rituximab en niños y adolescentes que padecen PTI persistente o crónica con mala respuesta a los tratamientos convencionales.

MÉTODOS

Para esta revisión se utilizaron los siguientes criterios de inclusión:

a. Médicas Residentes de Primer Año de Clínica Pediátrica del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".
Correspondencia: lumartinez965@hotmail.com
b. Tutor Médico Unidad de Hematología, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

- 1) Artículos relacionados al uso de Rituximab en pacientes pediátricos con PTI crónica refractaria publicados en los últimos 10 años.
- 2) La utilización de Rituximab como única droga durante el estudio, descartando aquellos que presenten combinaciones terapéuticas.
- 3) Idiomas inglés y castellano.
- 4) Tipo de publicación: metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales, descartando revisiones, reportes de casos, guías prácticas y cartas al editor.

Se realizó la búsqueda en Pubmed. La fecha de realización de la misma por última vez fue el 15 de Marzo de 2012. Las palabras claves utilizadas (*Mesh Terms*) fueron *Immune Thrombocytopenic Purpura AND Rituximab*.

Se definieron como límites la edad (niños de entre 0-18 años), el idioma (inglés y castellano) y el tipo de publicación (ensayos clínicos, estudios multicéntricos y estudios comparativos). Si bien se decidió incluir metaanálisis y ensayos clínicos randomizados no se encontraron publicaciones compatibles con este tipo de estudio en la búsqueda.

Se realizó una investigación similar en la base de datos Cochrane sin obtener resultados que coincidieran con las características planteadas.

Extracción de datos

La revisión de los títulos y *abstracts* surgidos de la búsqueda fue realizada por las dos autoras de forma independiente, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. Posteriormente se analizaron los artículos seleccionados de la misma manera. Finalmente se llegó a un acuerdo entre ambas que se refleja en el contenido de la presente revisión sistemática.

Calidad de los artículos

Se utilizó la Guía Consort⁸ y la escala Jadad⁹ para analizar los ensayos clínicos, y la guía Strobe¹⁰ para los estudios observacionales.

Síntesis de datos

Para cada uno de los artículos se realizó una lectura completa y resumen de los resultados hallados. Los mismos se expresan en números absolutos y/o porcentajes, con sus respectivos intervalos de confianza cuando se encuentran disponibles.

En dos de los estudios analizados se incluían pacientes con Síndrome de Evans. Éstos no fueron tenidos en cuenta a los fines de la presente revisión.

Las comparaciones son difíciles de realizar debido a la heterogeneidad de los pacientes incluidos en cada estudio y de las variables consideradas como respuesta, así como del diseño de cada trabajo.

RESULTADOS

La sistemática planteada arrojó un total de dieciocho artículos que fueron sometidos a un análisis para comprobar que respondían al objetivo de esta revisión sistemática.

Nueve de los mismos fueron excluidos tras una lectura breve (título y *abstract*) por no cumplir claramente con los criterios de inclusión (dos por utilizar combinaciones de fármacos, dos por plantear terapéuticas distintas de Rituximab, tres por referirse a adultos y dos por analizar otra enfermedad).

Los nueve restantes se analizaron a texto completo. Cuatro estudiaban población adulta por lo que fueron descartados.

Las cinco publicaciones remanentes demostraron ser relevantes para el presente estudio, ya que cumplían con los criterios inicialmente planteados de edad, tipo de artículo, patología y terapéutica investigada. (ver Figura 1)

Efectividad del Rituximab

En un estudio retrospectivo realizado por Parodi y cia.¹¹ se investigó el efecto del Rituximab en pacientes pediátricos con Púrpura Trombocitopénica Inmune crónica refractaria. El criterio considerado como respuesta al tratamiento fue la elevación de plaquetas a más de 50 000/mm³ por al menos 7 días. El total de pacientes investigados fue 19. De ellos el 68% (13 pacientes) fueron considerados respondedores a la terapéutica.

Sin embargo 31,5% (6 pacientes) recayeron en un tiempo medio de 4,5 meses, por lo que 36,8% del total (7 niños) continuaron con recuentos superiores a 150 000/mm³ plaquetas durante un tiempo medio de seguimiento de 33 meses (rango de 14 a 43 meses).

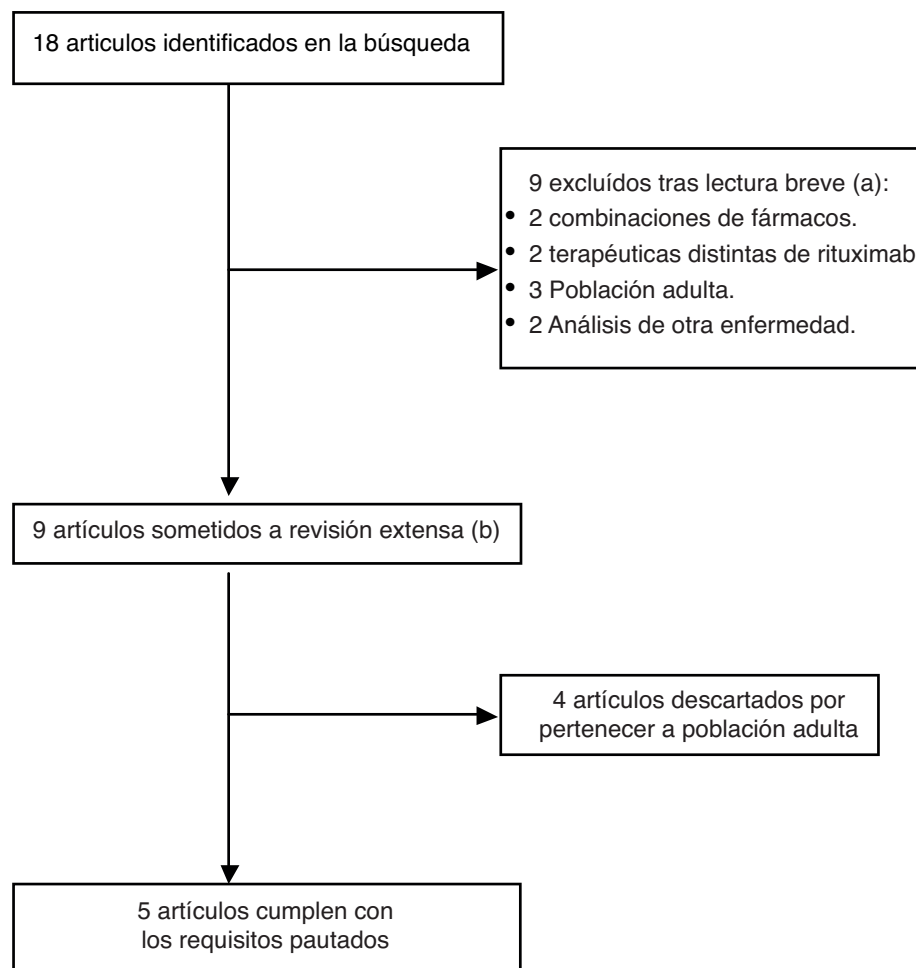
Como limitación de este estudio se plantea el hecho de que los pacientes recibieron diferentes dosis de Rituximab y presentaban distintas condiciones previas (esplenectomizados vs. no esplenectomizados, cantidad

de tratamientos recibidos, duración de la enfermedad previo a recibir Rituximab), por lo que las comparaciones entre ellos son difíciles de realizar.

Posteriormente Parodi y col.¹² realizaron un nuevo estudio sobre el tema. El criterio considerado como respuesta al tratamiento fue el mismo que en el artículo publicado previamente (recuento de plaquetas superior a $50\,000/\text{mm}^3$ -*overall response*- durante al menos 7 días). En este caso reportaron el se-

guimiento a largo plazo (media 39,5 meses) de 49 pacientes pediátricos con PTI crónica refractarios tratados con Rituximab. 19 de los mismos eran los pacientes incluidos en el estudio previamente realizado por ellos. Se encontró una respuesta global del 69% (34/49). Sin embargo el 26% (13 pacientes) recayeron en un tiempo medio de 4 meses, por lo que el 42 % (21 pacientes) se mantuvo con recuentos elevados de plaquetas por el tiempo que duró el seguimiento en este estudio.

Figura 1. Flujograma de selección de artículos



El gráfico que indica el método utilizado para seleccionar los artículos que se incluyeron en la presente revisión sistemática.

(a) La lectura breve comprendió lectura de título y abstract usado para determinar si el artículo contenía información sobre la búsqueda pertinente y si cumplía los criterios de inclusión previamente especificados para esta revisión.

(b) La revisión extensa incluía lectura detallada de los artículos, identificando tipo de estudio, población incluida dentro del mismo, tipo de tratamiento y calidad del estudio.

Tabla 1. Efectividad del Rituximab

Estudio	Número de pacientes	Criterio de respuesta	Porcentaje de respuesta (a)	Porcentaje de recaídas (a)	Porcentaje de pacientes libres de recaídas (a)
Parodi y col. (2006)	19	Plaquetas mayores a 50 000/mm ³ por al menos 7 días.	68%	31,5%	36,8%
Parodi y col. seguimiento a largo plazo (2008)	19	Plaquetas mayores a 50 000/mm ³ por al menos 7 días.	69%	26%	42%
Wang y col. (2005)	24	Plaquetas mayores a 150 000.	63%	25%	37,9%
Bennet y col. (2006)	36	Plaquetas mayores a 50 000/mm ³ durante cuatro semanas consecutivas de la sem 9 a la 12.	23%		
Mueller y col. seguimiento a largo plazo del estudio de Bennet (2008)	36	Plaquetas mayores a 50 000/mm ³ durante cuatro semanas consecutivas de la sem 9 a la 12.	1%	22%	

Resumen de la respuesta a la terapéutica en cada estudio.

a) Los porcentajes se expresan respecto al total de pacientes.

Además los autores plantean tres factores predictivos de adecuada respuesta al Rituximab, a saber: mayor edad al momento de diagnóstico ($p=0,027$), mayor edad al recibir el tratamiento ($p=0,027$) y menor tiempo de evolución de la enfermedad ($p=0,05$). Como limitación de este artículo se encuentra el hecho de que no es randomizado ni doble ciego, por lo que tiene un elevado riesgo de sesgo. Además no especifica claramente si algún paciente abandonó el estudio. Si bien los niños incluídos recibieron distintas dosis de Rituximab, los autores afirman que esto no influyó en los grados de respuesta.

Un tercer artículo elaborado por Wang y col.¹³ plantea como criterio de respuesta completa al tratamiento un recuento de plaquetas mayor a 150 000/mm³. De un total de 24 pacientes tratados con Rituximab 63% alcanzaron dicha respuesta (15 pacientes). Sin embargo un 25% del total (6 pacientes) recayeron entre 3 y 18 meses después. Los restantes (37,5%, 9 pacientes en términos

absolutos) se encontraban aún en remisión en el momento en que se publicó el estudio (entre 4 y 30 meses después). Además dos pacientes tuvieron una respuesta parcial al tratamiento (recuento mayor a 50 000/mm³ y menor a 150 000/mm³) por 4 y 6 meses respectivamente. Este artículo también presenta riesgo de sesgo al no ser randomizado ni aleatorizado.

Bennet y col.¹⁴ realizaron un estudio fijando como criterio de respuesta al Rituximab la elevación de plaquetas a más de 50 000/mm³ durante cuatro semanas consecutivas comenzando entre la semana 9 a 12. El número total de pacientes tratados fue 36, 30 de los cuales padecían Púrpura Trombocitopénica Inmune crónica. Respondió al tratamiento un 23% (7/30) con un intervalo de confianza del 95% ($p=0,06$). En este estudio tres pacientes no completaron las cuatro dosis pautadas en el protocolo debido a efectos adversos (2 enfermedad del suero y 1 hipotensión). Con respecto al análisis de calidad de este artícu-

lo, observamos nuevamente riesgo de sesgo al no ser aleatorizado ni randomizado.

Este estudio fue continuado por uno adicional¹⁵ que realizó el seguimiento de estos pacientes durante un año. Solo uno (3,33% del total de pacientes tratados) recayó en este período (considerando como definición de recaída un conteo de plaquetas inicialmente superior a 150 000/mm³ que luego declina necesitando un tratamiento extra). Se encontraron los mismos sesgos al pertenecer a un seguimiento de un estudio previo.

Seguridad del tratamiento con Rituximab y efectos adversos

Los efectos adversos planteados en el artículo de Parodi y col.¹¹ son considerados por los autores leves y transitorios. De un total de 19 pacientes, 15,7% (3/19) padecieron urticaria y 10,5% (2/19) sufrieron fiebre y escalofríos, síntomas que cedieron rápidamente con tratamiento adecuado. Los niños incluidos recibieron Ig IV en forma profiláctica, ya que

los autores consideraron que debían ser seguidos estrechamente. Sin embargo aclaran que esta práctica no tiene aval científico claro.

En el segundo estudio realizado por ellos¹² se plantea algo similar. 18,3% (9 pacientes de un total de 49) presentaron algún evento no deseado, a saber urticaria (8,1%), dolor de cabeza leve (4%), dolor de cabeza y escalofríos (2%) y fiebre con escalofríos (4%). No se detectaron infecciones severas ni signos de toxicidad atribuible a Rituximab.

En el artículo de Wang y col.¹³ se observaron efectos adversos en un 33,3% de los casos (8 pacientes de 24 analizados), relacionados principalmente con la primera dosis de medicación. De estos, 20,8% (5 niños) fueron leves y resolvieron con una disminución de la velocidad de infusión del fármaco y/o con la administración adicional de difenhidramina o corticoides. Sin embargo 12,5% (3 niños) presentaron enfermedad del suero, dos con rash maculopapular, artralgia y fie-

Tabla 2. Efectos adversos del Rituximab

Estudio	Pacientes con efectos adversos (a)	Efectos adversos leves (a)	Efectos adversos graves (a)
Parodi y col. (2006)	26,3%	15,7% urticaria, 10,5% fiebre y escalofríos.	0%
Parodi y col. seguimiento a largo plazo (2008)	18%	8,1% urticaria y rash, 4% cefalea leve, 2% cefalea y escalofríos 4% fiebre y escalofríos.	0%
Wang y col. (2005)	33,3%	20,8% (cefalea, urticaria, prurito, dolor de pecho, dolor de garganta).	12,5% enfermedad del suero
Bennet y col. (2006)	64%	47% (inespecificados en porcentaje): escalofríos, fiebre, síntomas respiratorios.	16%, a saber: 6,5% enfermedad del suero 3,3% hipotensión 3,3% fiebre fatiga y rash, 3,3% dolor e inflamación articular con fiebre, inyección conjuntival y rash
Mueller y col. seguimiento a largo plazo de Bennet (2008)	No reporta efectos adversos		

Resumen de los efectos adversos publicados en los estudios incluidos en la presente revisión.

a) Los porcentajes se expresan respecto al total de pacientes.

bre y uno con una reacción aguda seguida de artralgia persistente. De ellos, dos debieron discontinuar el tratamiento.

Si bien 6 pacientes presentaron recuentos de IgM y/o IgG por debajo del rango normal, no se observó incremento de la frecuencia y severidad de las infecciones. Ninguno de ellos recibió Ig IV sustitutiva.

Finalmente el cuarto estudio realizado por Bennet¹⁴ difiere de los anteriores ya que plantea que un 16% (5 pacientes de los 30 incluidos) presentó episodios que los autores definen como serios efectos adversos. Los mismos fueron, respecto del total de pacientes: 6,5% enfermedad del suero (dos niños) que llevó a no completar el número de cuatro infusiones según su protocolo, 3,3% fiebre fatiga y rash (1 caso), 3,3% dolor e inflamación articular con fiebre, inyección conjuntival y rash (1 caso), 3,3% hipotensión (1 caso, esto llevó a discontinuar el tratamiento).

En cuanto al recuento de células B, se encontró una caída del recuento periférico del 19,5%-2% alrededor de la segunda semana, manteniendo este porcentaje hasta la semana 12.

Sin embargo, no encontraron hipogammaglobulinemia IgG, concluyendo que la terapia con gammaglobulinas en pacientes con PTI sin inmunodeficiencia parecería ser innecesaria.

El estudio realizado por Mueller y col.¹⁵ informó la ausencia de efectos adversos en su publicación.

El riesgo de sesgo de cada uno de estos artículos fue discutido previamente al referirnos a la efectividad del Rituximab.

DISCUSIÓN

La púrpura trombocitopénica inmune crónica que no responde a los tratamientos convencionales es una entidad poco frecuente pero potencialmente grave. Por esto resulta imperioso el surgimiento de terapias que constituyan alternativas eficaces y seguras para el tratamiento de estos pacientes. Esta revisión pone de manifiesto que el Rituximab es una importante herramienta en estos casos.

En cuanto a la efectividad se observa que el porcentaje de respuesta es del 60-70% con una remisión continua del 30-40%, cifra importante si consideramos que estos pacientes tienen una enfermedad resistente. Una problemática a destacar es el porcentaje de

recaídas (50%) que se producen al suspender la terapéutica.

Los efectos adversos observados en la mayoría de los estudios analizados son leves y transitorios, y solo requieren medicación sintomática.

Un solo estudio consideró las complicaciones presentadas como serias (enfermedad del suero, hipotensión y otras). Es de destacar que a pesar de que el Rituximab interfiere con la inmunidad suprimiendo los linfocitos B, no se reportaron infecciones graves secundarias a su uso, por lo que se puede inferir que no se necesita antibioticoterapia profiláctica ni infusión adicional de inmunoglobulinas en estos pacientes.

Sin embargo, no existen trabajos que analicen los efectos adversos a muy largo plazo, principalmente en relación a la inmunidad. Encontramos varias limitaciones en nuestra búsqueda bibliográfica: 1) los trabajos no son randomizados ni doble ciego, por lo que pueden tener un importante riesgo de sesgos; 2) al ser una forma de PTI infrecuente son escasos los estudios publicados, y por ende los incluidos en la presente revisión; 3) las series constan de pocos pacientes; 4) los grupos son heterogéneos con dosis de Rituximab diferentes. Estas dificultades se relacionan principalmente con la escasa cantidad de pacientes que portan esta patología.

En cuanto al criterio adoptado como respuesta al tratamiento no existe uniformidad entre los autores, por lo que resulta difícil realizar comparaciones entre los resultados obtenidos. Vale aclarar además que los estudios incluidos son previos al consenso de Vicenza² por lo que no tienen en cuenta la homogeneización de criterios planteados en el mismo.

Por lo antedicho, si bien el Rituximab parece ser una buena alternativa en estos niños, aún hace falta evidencia para recomendar su uso en población pediátrica.

CONCLUSIÓN

El Rituximab se postula como una estrategia eficaz para el tratamiento de pacientes pediátricos con Púrpura Trombocitopénica Inmune persistente o crónica que no responde a los tratamientos convencionales. Además presenta escasos eventos adversos, por lo que en el corto y mediano plazo es seguro. Sin embargo se necesitan estudios randomizados multicéntricos, con seguimiento a largo

plazo, que avalen con mayor nivel de evidencia científica su uso en población pediátrica.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Drelichman, tutor de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168-86. [Disponible en: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/115/2/168.long>] [Consulta: 10 de marzo de 2012].
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12;113(11):2386-93. [Disponible en: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/113/11/2386.long>] [Consulta: 10 de marzo de 2012].
- Dr. Hugo Donato, Dra. Alejandra Cedola, Dra. Graciela Elena, Dra. María C. Rapetti, et al. Guideline for diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. *Arch Argent Pediatr*. 2010 Apr;108(2):173-8. [Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S032500752010000200021&lng=en&nrm=iso&ting=en]. [Consulta: 10 de marzo de 2012].
- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010 Mar;85(3):174-80. [Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.21616/pdf>]. [Consulta: 10 de marzo de 2012].
- Grace RF, Long M, Kalish LA, Neufeld EJ. Applicability of 2009 international consensus terminology and criteria for immune thrombocytopenia to a clinical pediatric population. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Feb;58(2):216-20. [Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/xbc.23112/full>]. [Consulta: 10 de marzo de 2012].
- Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994 Jan 15;83(2):435-45. [Disponible en: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/83/2/435.long>]. [Consulta: 10 de marzo de 2012].
- Aleem A, Alaskar AS, Algahtani F, Rather M, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: transient responses, low rate of sustained remissions and poor response to further therapy in refractory patients. *Int J Hematol*. 2010 Sep;92(2):283-8. [Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/h607l382v6827150/>] [Consulta: 10 de marzo de 2012].
- Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*. 2001 Apr 14;357(9263):1191-4. [Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)04337-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)04337-3/fulltext)]. [Consulta: 10 de marzo de 2012].
- Carlos Tello Royloa. Lectura crítica de un Ensayos Clínico. [Disponible en http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/136616-capitulo_10.pdf]. [Consulta: 10 de marzo de 2012].
- Erik von Elm, Douglas G Altman, Matthias Egger, Stuart J Pocock, The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies *PLoS Med*. 2007 October; 4(10): e296, [disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2020495/?tool=pubmed>]. [Consulta: 10 de marzo de 2012].
- Parodi E, Rivetti E, Amendola G, Bisogno G, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response. *Br J Haematol*. 2009 Feb;144(4):552-8. [Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2008.07487.x/full>]. [Consulta: 10 de marzo de 2012].
- Parodi E, Nobili B, Perrotta S, Rosaria Matarese SM, et al Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. *Int J Hematol*. 2006 Jul;84(1):48-53. [Disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/content/klu/12185/2006/00000084/00000001/00841048?token=004a13552155c5f3b3b47464c4878345f702a-7b605f404f582a2f4876753375686f49d5e0d>]. [Consulta: 10 de marzo de 2012].
- Wang J, Wiley JM, Luddy R, Greenberg J, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr*. 2005 Feb;146(2):217-21. [Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347604008741>]. [Consulta: 10 de marzo de 2012].
- Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, Bussel JB, et al Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006 Apr 1;107(7):2639-42. Epub 2005 Dec 13. [Disponible en: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/107/7/2639.long>]. [Consulta: 10 de marzo de 2012].
- Mueller BU, Bennett CM, Feldman HA, Bussel JB, et al One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Feb;52(2):259-62. [Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/xbc.21757/full>]. [Consulta: 10 de marzo de 2012].