

**Tabla 1** Fármacos que pueden alterar la función tiroidea en pacientes eutiroideos

Medicación	Metabolismo	Función tiroidea
Fenobarbital	↑ del metabolismo de T4	↓ T4 y FT4
Furosemida	↓ la unión de T4 a TBG	↓ T4 y FT4
Dopamina (> 1 µg/kg/min)	↓ secreción de TSH	↓ TSH, ↓ secreción hormonas tiroideas
Glucocorticoides (altas dosis)	↓ secreción de TSH	↓ T4, T3 y TSH
Heparina	Activa la lipoproteinlipasa ↑ concentración en plasma de AGL	Desplaza la T4 de la TBG y ↑ T4 libre
Octeótrido	↓ secreción hormonas tiroideas	Hipotiroidismo iatrogénico
Povidona yodada y otros contrastes	Bloqueo de la incorporación del yodo a la tiroglobulina y de la liberación de T4	Hipotiroidismo iatrogénico

**Tabla 2** Evolución de la función tiroidea en los días siguientes a la administración de heparina

	Día +1	Día +2	Día +10
T3 (0,65-2,5 ng/ml)	> 8,19	3,06	1,07
T4L (0,61-1,5 ng/dl)	> 5,96	3,61	0,89
TSH (0,45-7 UI/ml)	1,54	2,41	3,53

- Haim A, Chanoine JP, Albersheim S, Mock T. Elevated free thyroxine levels following low molecular weight heparin in a premature neonate. *Acta Paediatr.* 2008;97:1601.
- Surks MI, DeFesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. A paradox resolved. *JAMA.* 1996;275:1495.

Iñigo de Noriega Echevarría<sup>a</sup>, Alberto García-Salido<sup>b</sup>, M. Teresa Muñoz-Calvo<sup>a,c,d,\*</sup> y Jesús Argente<sup>a,c,d</sup>

<sup>a</sup> Servicios de Pediatría y Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

<sup>c</sup> Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>d</sup> CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [munozmaite@yahoo.es](mailto:munozmaite@yahoo.es), [maitemunozcalvo@gmail.com](mailto:maitemunozcalvo@gmail.com) (M.T. Muñoz-Calvo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.09.006>  
1695-4033/

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Bibliografía

- Dong JB. How medications affect thyroid function. *West J Med.* 2000;172:102–6.
- Jaume JC, Mendel CM, Frost PH, Greenspan FS, Laughon CW. Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum-free thyroxine concentration as measured by equilibrium dialysis. *Thyroid.* 1996;6:79–83.
- Laji K, Rhidha B, John R, Lazarus J, Davies JS. Abnormal serum free thyroid levels due to heparin administration. *Q J Med.* 2001;94:471–3.
- Jain R, Uy HL. Increase in serum free thyroxine levels related to intravenous heparin treatment. *Ann Intern Med.* 1996;124:74–5.

## Uso de rituximab para trombocitopenia refractaria en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos



### Rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with antiphospholipid antibodies

Sra. Editora:

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune definida por la coexistencia de trombosis —arteriales o venosas— o pérdidas fetales recurrentes y presencia de

anticuerpos antifosfolípidos en la circulación en 2 ocasiones separadas al menos por 12 semanas. Puede ser primario, sin asociación con otras enfermedades o secundario a procesos subyacentes, destacando el lupus eritematoso sistémico. Los anticuerpos antifosfolípidos son autoanticuerpos dirigidos contra proteínas plasmáticas con afinidad por fosfolípidos aniónicos, señalando por su relevancia clínica el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina y anti-β2-glicoproteína I<sup>1</sup>.

En 1999 se establecieron los Criterios de Sapporo para la clasificación del SAF, no siendo criterios diagnósticos. Fueron actualizados en 2006 y, aunque se ha sugerido su adaptación a la edad pediátrica suprimiendo el criterio obstétrico<sup>2</sup>, dicha propuesta está pendiente de validación (tabla 1).

**Tabla 1** Adaptación pediátrica de los actuales criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido en adultos

#### Criterios clínicos

##### Trombosis vascular:

–  $\geq 1$  episodio clínico a nivel arterial, venoso o pequeño vaso en cualquier tejido u órgano confirmado objetivamente mediante criterios validados

#### Criterios de laboratorio

– Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM en suero o plasma, presentes a título medio o alto (más de 40 unidades de IgG o IgM mayor del percentil 99) en 2 o más ocasiones separados al menos 12 semanas

– Anticoagulante lúpico en plasma en 2 o más ocasiones separados por 12 semanas<sup>a</sup>

– Anti-2-glicoproteína IgG y/o IgM isotipo en suero o plasma ( $>$  percentil 99) en 2 o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia

Síndrome antifosfolípido: si al menos cumple un criterio clínico y un criterio analítico. No se puede diagnosticar si el criterio analítico y la manifestación clínica están separados por menos de 12 semanas o más de 5 años.

<sup>a</sup> Detectados según las guías de la Sociedad Internacional en Trombosis y Hemostasia:

– Alargamiento de la coagulación dependiente de fosfolípidos demostrado por un test de *screening* (TTPa, tiempo de caolín, test de veneno de víbora de Russell diluido, TP, tiempo de texarina).

– No se corrige el alargamiento de los tiempos de coagulación mezclándolo con plasma normal pobre en plaquetas.

– Se corrige el alargamiento de los tiempos de coagulación con el test de *screening* que añade fosfolípidos.

– Exclusión de otras coagulopatías (por ejemplo, inhibidor del factor VIII o heparina).

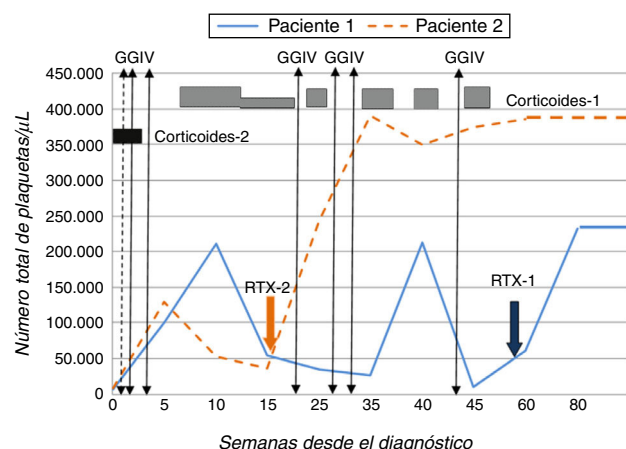
Fuente: tomada de Aguiar et al.<sup>2</sup>.

Presentamos los casos de 2 pacientes con trombocitopenia refractaria al tratamiento convencional y títulos muy elevados de anticuerpos antifosfolípidos, que respondieron rápida y persistentemente a la administración de rituximab (RTX).

### Paciente 1

Adolescente mujer de 13 años de edad con antecedentes de trombocitopenia extremadamente córtico-dependiente refractaria a gammaglobulina intravenosa (GGIV), que asociaba intermitentemente neutropenia (valor mínimo: 600 neutrófilos/ $\mu$ l) y linfopenia (valor mínimo: 500/ $\mu$ l). El medulograma, estudio de autoinmunidad y cuantificación del complemento fueron normales. Al décimo mes de evolución presentó, además de trombocitopenia, prolongación significativa del TTPa (78 s, valores de referencia: 26-38 s) con anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG ( $>$  160 U/ml) y anti- $\beta$ 2-GPI IgG positivos ( $>$  160 U/ml), confirmando 12 semanas después. Como clínica asociada presentó artralgias y cefalea, siendo su exploración física, neurológica y pruebas de imagen normales.

Dada la refractariedad a la terapia convencional se inició, partiendo de 10.000 plaquetas/ $\mu$ l, RTX<sup>3</sup> a



**Figura 1** Evolución de las cifras de plaquetas, en ambos pacientes, a lo largo del tiempo según los tratamientos recibidos.

375 mg/m<sup>2</sup>/semana durante 4 semanas, con buena tolerancia. Desde la tercera semana de tratamiento se objetivó normalización de la cifra de plaquetas ( $>$  140.000/ $\mu$ l) (fig. 1).

### Paciente 2

Adolescente varón de 14 años de edad que presentó púrpura y equimosis en contexto de trombocitopenia (8.000 plaquetas/ $\mu$ l), prolongación del TTPa ( $>$  100s) y presencia de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina IgG ( $>$  160 U/ml) y anti- $\beta$ 2-GPI IgG ( $>$  160 U/ml) confirmados transcurridas 12 semanas. Se administraron 2 dosis de prednisona sin respuesta, recibiendo posteriormente GGIV con elevación plaquetaria transitoria. Dada la evolución y experiencia previa, y objetivando cifras de 30.000 plaquetas/ $\mu$ l se inició RTX a la dosis empleada anteriormente, obteniendo adecuada respuesta (fig. 1).

Ninguno de los pacientes presentó eventos trombóticos, *livedo reticularis*, fenómeno de Raynaud, síntomas o signos compatibles con lupus eritematoso sistémico u otra enfermedad autoinmune sistémica, ni tuvieron complicaciones hemorrágicas en su evolución. La valoración cardiológica, oftalmológica y ecografía abdominal realizadas antes de recibir RTX fueron asimismo normales.

Una vez se confirmó que las plaquetas se mantenían en cifras estables se inició antiagregación con ácido acetilsalicílico (100 mg/día) en ambos pacientes, dado el riesgo de presentar fenómenos trombóticos<sup>2,4</sup>. Tras un seguimiento de 20 y 10 meses, respectivamente y habiendo recibido un único ciclo de tratamiento con RTX, los 2 pacientes continúan manteniendo recuentos plaquetarios normales, sin asociar efectos adversos, y con títulos decrecientes de anticuerpos antifosfolípidos.

Aunque la característica más distintiva del SAF son las trombosis, especialmente la trombosis venosa recurrente, otras manifestaciones clínicas denominadas «no clásicas»<sup>4</sup>, no incluidas en los criterios de clasificación, han sido bien definidas. Estas incluyen alteraciones neurológicas (migraña, corea), manifestaciones dermatológicas (*livedo*

*reticularis*, fenómeno de Raynaud), alteraciones valvulares cardíacas, microangiopatía renal y trastornos hematológicos (trombocitopenia inmune, anemia hemolítica), siendo estos hallazgos «no clásicos» más frecuentes en la población pediátrica que en adultos<sup>1</sup>, al contrario que las manifestaciones trombóticas<sup>2</sup>.

La primera línea de tratamiento de la trombocitopenia inmune, corticoides asociados o no a GGIV, resulta eficaz en el 60-80% de los pacientes. Cuando no se obtiene respuesta se han propuesto como tratamientos alternativos inmunoglobulina anti-D (pacientes Rh+) o esplenectomía, que presentan limitaciones y hacen necesaria la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas<sup>3,5</sup>.

RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une al antígeno CD20. Provoca una rápida y duradera eliminación de linfocitos B periféricos, pudiendo utilizarse en el tratamiento de trastornos del sistema inmune, mediados por autoanticuerpos, incluyendo la trombocitopenia autoinmune<sup>6</sup>. Se desconoce si en caso de repoblación de linfocitos B sería necesario repetir el procedimiento.

Hasta la fecha ha presentado una adecuada eficacia y seguridad, siendo preciso una estrecha vigilancia por sus posibles efectos adversos<sup>5,6</sup>, que aunque infrecuentes, son graves como la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

En conclusión, según aumenta la utilización de RTX en el tratamiento de trombocitopenias refractarias asociadas a anticuerpos antifosfolípidos en pacientes pediátricos, se aprecia que es una alternativa efectiva<sup>5,6</sup>. Su empleo precoz podría evitar, entre otros, los efectos adversos derivados del uso prolongado de esteroides.

## Bibliografía

1. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*. 2008;122:e1100-7.
2. Aguiar CL, Soybilgic A, Avcin T, Myones BL. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:27.
3. Mueller BU, Bennett CM, Feldman HA, Bussel JB, Abshire TC, Moore TB, et al. One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:259-62.
4. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo MC, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of non-criteria clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14<sup>th</sup> International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev*. 2015;14:401-14.
5. Gokcebay DG, Tavit B, Fettah A, Yarali N, Azik FM, Tunc B. Evaluation of children with chronic immune thrombocytopenic purpura and Evans syndrome treated with rituximab. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013;19:663-7.
6. Pons I, Espinosa G, Cervera R. Eficacia y seguridad de rituximab en el tratamiento del síndrome antifosfolipídico primario: análisis de 24 casos a partir de la revisión de la bibliografía. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:97-104.

Felisa Vázquez Gómez<sup>a,\*</sup>, María Prieto Arce<sup>a</sup>, Luis Ignacio González-Granado<sup>b</sup>, Eugenia Enríquez Merayo<sup>c</sup> y Jaime de Inocencio Arocena<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>b</sup> Unidad de Inmunodeficiencias, Pediatría, Hospital Universitario 12 Octubre, Instituto de Investigación, Hospital Universitario 12 de Octubre (i+12), Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad de Reumatología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: felisa.vazquezg@gmail.com (F. Vázquez Gómez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.09.007>  
1695-4033/

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.