

Seguimiento Terapéutico en Adultos con Púrpura Trombocitopénica Idiopática

Juan Peralvo Román¹

I. Médico Hematólogo. Servicio de Hematología del Hospital José Carrasco, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Cuenca, Ecuador

Recibido: enero 25, 2011
Aceptado: febrero 10, 2011

Correspondencia:
Juan Peralvo (jperalvo@uazuay.edu.ec)
Servicio de Hematología. Hospital José Carrasco A.
Rayoloma entre Popayán y Pacto Andino, Teléfono 593
7 2861500 ext.1040. Cuenca, Ecuador

Rev Med HJC 2011;3(1):16-19

Resumen

Objetivo. *Se describe la respuesta a diferentes tipos de tratamiento en 56 pacientes adultos con Púrpura Trombocitopénica Idiopática, en relación al intervalo desde el comienzo de la enfermedad.*

Pacientes y método. *Se recopiló la experiencia en 56 pacientes del Servicio de Hematología del Hospital José Carrasco a quienes se administró tres opciones terapéuticas secuenciales: prednisona, esplenectomía e inmunosupresores.*

Resultados. *Prednisona fue administrada a los 56 pacientes y en el 42.8% de ellos se consiguió una remisión completa prolongada (RCP). Solamente en el 33% de los pacientes que tuvieron PTI por más de 6 meses se consiguió una RCP inducida por prednisona.*

Esplenectomía se realizó en 13 pacientes y en el 69% de ellos se consiguió una RCP.

De los 8 pacientes con PTI crónica que fueron refractarios a corticoesteroides y/o esplenectomía y que recibieron azatioprina o danazol, 50% consiguieron una RCP y el 62.5% alcanzaron una respuesta favorable.

Descriptores DeCS. *Púrpura trombocitopénica idiopática, remisión completa, seguimiento terapéutico.*

Therapeutic monitoring in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura

Abstract

Objective. *Describes the response to different types of treatment in 56 adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in relation to the interval from the onset of the disease.*

Methods. *Experience was collected from 56 patients of the Hematology Service of Hospital Jose Carrasco who were given three sequential treatment options: prednisone, splenectomy and immunosuppressive drugs.*

Results. *Prednisone was administered to 56 patients and in 42.8% of them achieved a prolonged complete remission (PCR). Only 33% of patients had ITP for more than 6 months was achieved prednisone induced CPR.*

Splenectomy was performed in 13 patients and in 69% of them achieved a CPR.

Of the 8 patients with chronic ITP who were refractory to corticosteroid and/or splenectomy and received azathioprine or danazol, 50% achieved a CPR and 62.5% achieved a favorable response.

Key words. *Idiopathic thrombocytopenic purpura, complete remission, therapeutic monitoring.*

Introducción

La Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es un desorden autoinmune en el que las plaquetas opsonizadas por anticuerpos, son removidas prematuramente por el sistema reticuloendotelial, determinando una reducción en el recuento plaquetario en la sangre periférica [1-3].

La mayoría de pacientes con PTI responden a tratamientos con corticosteroides o la esplenectomía [4-9]. No obstante en pacientes que no responden a estos tratamientos se han utilizado agentes inmunosupresores u otras formas de terapias, particularmente en enfermedad crónica severa [10-15].

Describimos los resultados del tratamiento aplicado a un grupo de pacientes adultos con PTI.

Materiales y método

Pacientes

Participaron en el estudio 56 pacientes adultos con PTI, que fueron tratados en el servicio de Hematología del Hospital José Carrasco Arteaga y en la Clínica Santa Ana de Cuenca desde enero de 1983 hasta diciembre de 2010.

Criterios Diagnósticos

Los criterios diagnósticos para PTI fueron: trombocitopenia de al menos 2 semanas de duración en conjunto con un recuento normal de glóbulos blancos y ausencia de anemia, excepto cuando se encontraba una prueba de Coombs di-

recto positivo (1 paciente, 1.7%) o sangrado activo; incrementado número de megacariocitos en la medula ósea, ausencia de esplenomegalia, no ingestión reciente de drogas o medicamentos que pudiesen estar implicados y ausencia de explicación alternativa para la trombocitopenia (como el Lupus eritematoso sistémico o consumo de plaquetas en procesos de coagulación por ejemplo). [16-18]. No se realizaron determinaciones de anticuerpos antiplaquetas por no estar implementada la técnica en la ciudad.

Grupos de estudio

Los pacientes fueron arbitrariamente definidos como agudos, subagudos y crónicos, basados en el tiempo transcurrido entre el comienzo de la enfermedad y el primer tratamiento: PTI aguda, menos de dos meses; PTI subaguda, entre dos a seis meses y PTI crónica, mayor a seis meses.

Respuesta al tratamiento

Los criterios de respuesta al tratamiento han sido previamente reportados [4] y fueron remisión completa prolongada (RCP) cuando el recuento de plaquetas se mantuvo normal por al menos 6 meses luego de que se suspendieron todos los tratamientos; remisión completa con recaída, cuando luego de que el recuento plaquetario se normalizo, reapareció la trombocitopenia 3 o mas meses luego de que se suspendieron todos los tratamientos; remisión parcial cuando había una mejoría sintomática y el recuento de plaquetas incremento a mas

de 50000/uL pero menos del valor normal, por un periodo de al menos de tres meses durante o después del tratamiento; y sin respuesta, cuando persistieron los síntomas clínicos con un recuento de plaquetas inferior a 50000/uL. La remisión completa prolongada, remisión completa con recaída y la remisión parcial fueron consideradas como respuestas favorables.

Programa Terapéutico

El programa terapéutico incluyó:

Corticoesteroides: Prednisona o cualquier corticoide equivalente a dosis de 3mg/Kg/día (dosis tope 150 mg diarios) por 5 días y luego descenso progresivo. Se incluyeron solamente los pacientes que recibieron el corticoide por al menos 30 días.

Esplenectomía: La cirugía fue realizada en pacientes que fallaron en conseguir RCP luego de recibir corticoides o inmunosupresores.

Agentes inmunosupresores: Medicamentos inmunosupresores fueron utilizados en pacientes con PTI crónica que no consiguieron RCP con corticoides o esplenectomía. Se evaluaron solamente aquellos pacientes que recibieron al menos 16 semanas, una dosis diaria de Azatioprina 1 a 2 mg/kg o Danazol 400 mg.

Resultados

Todos los pacientes tuvieron más de 16 años a tiempo del diagnóstico. 44 fueron mujeres (78.5%) con edades entre 22 a 79 años y 12 hombres (21.5%) con

Tabla 1
Respuesta total a diferentes tratamientos utilizados en adultos con Púrpura Trombocitopénica Idiopática
n (%)

Tratamiento	No. de casos	Remisión Completa Prolongada	Remisión Completa con Recaída	Remisión Parcial	Respuesta Favorable n (%)	Falla
Corticoesteroides	56	24 (42.8)	12 (21.4)	5 (8.9)	41 (73.2)	15 (26.7)
Esplenectomía	13	9 (69.2)		1 (7.69)	10 (76.9)	3 (23)
Subtotal		33 (56.9)				
<i>Inmunosupresores</i>						
Azatioprina	4	2 (50)			2 (50)	2 (50)
Danazol	4	2 (50)		1 (25)	3 (75)	1 (25)
Subtotal	8	4 (50)				
Total	56	37 (66.07)				

Tabla 2
 Incidencia de Remisión Completa Prolongada (RCP) y Duración de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática en 56 pacientes

Tratamiento	PTI aguda			PTI subaguda			PTI crónica		
	No. de casos	No. con RCP	Inci-dencia	No. de casos	No. con RCP	Inci-dencia	No. de casos	No con RCP	Inci-dencia
Corticoesteroides	40	20	50%	10	3	33%	6	2	33%
Esplenectomía	8	5	62,5%	2	1	50%	3	3	100%
Inmunosupresores	-	-	-	-	-	-	8	4	50%

edades de 16 a 74 años. Se notó un discreto incremento del comienzo de la PTI en menores de 40 años (30 pacientes, 53%).

De los 56 pacientes estudiados la mejor respuesta terapéutica fue observada en pacientes tratados con corticoesteroides o esplenectomía o ambos (Tabla 1): una excelente respuesta (remisión completa prolongada) fue conseguida en 33 pacientes (58.9%) que recibieron uno o ambos tipos de tratamiento, en cambio 18 pacientes (32%) consiguieron una respuesta moderada (remisión con recaída y remisión parcial). De aquellos pacientes que fueron refractarios a corticoesteroides y esplenectomía, un adicional 62.5% (5 de 8 pacientes) respondieron favorablemente a azatioprina o danazol.

Respuesta Terapéutica

Corticoesteroides. La respuesta terapéutica de los corticoesteroides en la PTI aguda, subaguda y crónica fue valorada en los 56 pacientes. La tabla 2 muestra que la remisión completa prolongada se consiguió solamente en el 33% de los pacientes con PTI crónica comparada con el 50% de respuestas en casos de PTI tratados dentro de los 2 meses de comienzo de la enfermedad. El grado de respuesta en pacientes con PTI subaguda y crónica fue similar (30% vs 33%).

Esplenectomía. La respuesta obtenida con la esplenectomía fue mejor que la obtenida con corticoesteroides u otras formas de tratamiento; de los 13 pacientes en que se realizó el procedimiento, 9 (69%) consiguieron RCP y 10 (77%) tuvieron una respuesta favorable. En contraste, a la terapia con corticoesteroides, la respuesta favorable no disminuyó con el incremento de intervalo desde el

comienzo de la PTI. Tabla 2.

Agentes inmunosupresores. De ocho pacientes refractarios a corticoides o esplenectomía y que fueron tratados con azatioprina o danazol, 4 consiguieron una RCP y 5 (62.5%) una respuesta favorable. Tabla 2

Complicaciones de la esplenectomía. De los 9 pacientes que se sometieron a cirugía abierta 1 paciente presentó un absceso subfrenico, 1 presentó una hemorragia en el espacio de Douglas, ambos requirieron nuevas intervenciones para resolver estas complicaciones. De los 4 pacientes que inicialmente fueron programados para esplenectomía por laparoscopia, 1 requirió conversión a cirugía abierta.

Mortalidad. De los 56 pacientes, 1 (1.7%) con PTI aguda falleció a consecuencia de hemorragia cerebral

Discusión

La respuesta a los corticoesteroides y esplenectomía conseguidos en este estudio son similares a los previamente reportados [4-9]. Las dos formas de terapia han probados ser los más eficientes en adultos con PTI.

Los mejores resultados con corticoesteroides fueron obtenidos en pacientes con PTI de menos de 2 meses de duración (RCP 50%), en cambio la RCP fue solamente de 33% en pacientes con PTI crónica. En consecuencia, se recomienda los corticoesteroides como tratamiento electivo, particularmente en pacientes con PTI aguda; en nuestro estudio a diferencia de otros trabajos, el grado de RCP fue similar en los pacientes con PTI subaguda y crónica.

El uso de corticoesteroides en pacientes con PTI crónica, en los que el porcentaje de RCP es bajo, se justifica

más como tratamiento sintomático transitorio de los episodios hemorrágicos o como parte del programa preparatorio para la esplenectomía.

En esta serie como en otros trabajos publicados, la esplenectomía parece ser el más exitoso avance terapéutico por cuanto el porcentaje de RCP (69%) es alto. La esplenectomía ha permanecido como el tratamiento estándar para adultos con PTI, que no responden a corticoides o que continúan requiriendo esteroides para sostener una cuenta plaquetaria segura [19], pero este punto de vista parece ser válido en pacientes con PTI aguda pero no en PTI crónica donde la respuesta al corticoesteroide es menor y posponer la esplenectomía resulta en pérdida de tiempo e incrementa innecesariamente el riesgo [4].

Los datos publicados sugieren que la respuesta a la esplenectomía es durable, la mortalidad fue de 1% con laparotomía y 0.2% con laparoscopia [19] y las complicaciones quirúrgicas, los riesgos de infección y trombosis a largo plazo son muy raros (20). Inclusive la frecuencia de remisión completa y la duración de la respuesta con Rituximab, ha sido menor que la conseguida con la esplenectomía [21, 22].

No hay un consenso en cuanto al manejo para pacientes con trombocitopenia severa después de esplenectomía [23-26].

Agentes inmunosupresores fueron utilizados en este estudio en pacientes con PTI crónica refractaria a corticoesteroides o esplenectomía o ambos, o en los pacientes con trombocitopenia severa con repetidos episodios hemorrágicos.

La respuesta terapéutica a la azatioprina y danazol fueron evaluados en 8 pacientes con PTI refractaria; significa-

tiva respuesta se encontró en el 62 % y RCP en el 50 %. La respuesta a estos dos agentes fue similar.

Nuestros resultados corroboran el criterio de los investigadores que recomiendan la utilización inicial de corticoesteroides en PTI aguda, y si no hay respuesta favorable debe realizarse la esplenectomía. En contraste la esplenectomía puede realizarse como tratamiento inicial de elección temprana en casos crónicos, donde el uso de corticoesteroides especialmente por períodos prolongados, resulta en pérdida de tiempo e incrementa innecesariamente el riesgo.

Nuevos agentes, como el romiplostim y el trombomag, son actualmente desarrollados para aumentar la producción plaquetaria, y podrían ser alternativas que reemplacen a medidas terapéuticas que hasta ahora estaban dirigidas a disminuir la destrucción plaquetaria y ofrecerían un potencial efecto benéfico en pacientes en los que se requiera diferir o evitar la esplenectomía. En el futuro los estudios clínicos a largo plazo, seguramente modificarán las pautas de tratamiento de esta enfermedad [27-29].

Referencias bibliográficas

1. Provan, D.; Newland, A.: Fifty years of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Management of refractory ITP in adults. *Br J Haematol* 118:933-944, 2002.
2. Diagnosis and the Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Recommendations of the American Society of Hematology. *Annals of Internal Medicine* 126: 319-326, 1997.
3. Kelton, J. and Gibbons, S.: Autoimmune Platelet Destruction Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Seminars in Thromb and Hemostasis* 8(2): 83-104, 1982.
4. Pizzuto, J. and Ambriz, R.: Therapeutic Experience on 934 Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Multicentric trial of the Cooperative Latin American Group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 64 (6): 1179-1183, 1984.
5. Karpatkin, S.: Autoimmune thrombocytopenic Purpura. *The Lancet* 349: 1531-1536, 1987.
6. Gernsheimer, T.; Stratton, J.; Ballem, P. and Slichter, S.: Mechanism of response to the treatment in Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. *NEJM* 320: 974-979, 1989.
7. Mocharmuk, R.: Immune Thrombocytopenia: Current understanding and Future research. Highlights of the 8th Congress of the European Hematology Association, 2003.
8. Stasi, R.; Stipa, E.; Cecconi, M. et al.: Long term observation of 208 Adults with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Am. J. Med.* 98: 436-442, 1995.
9. Cines, D. and Blanchette, V.: Immune Thrombocytopenic Purpura. *NEJM* 346 (13): 995-1008, 2002.
10. Schreiber, A.; Chien, P.; Tomaski, A. and Cines, D.: Effect of Danazol in Immune Thrombocytopenic Purpura. *NEJM* 316 (9): 503-508, 1987.
11. Emilia, G.; Morselli, M.; Luppi, M. et al.: Long-term salvage therapy with cyclosporine A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 99 (4): 1482-1485, 2002.
12. Imbach, P.: Immune Thrombocytopenic Purpura and Intravenous Immunoglobulin. *Cancer* 68: 1422-1425, 1991.
13. Ruberto, R. and Espinola, R.: Treatment of Idiopathic thrombocytopenic purpura with danazol. *Sangre* 40 (4): 307-310, 1995.
14. Godeau, B.; Chevret, S.; Lefevre, F. et al.: Intravenous immunoglobulin or high dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: A randomized multicentre trial. *The Lancet* 359(5): 23-29, 2002.
15. Hou, M.; Peng, J.; Shi, Y. et al.: Mycophenolat mofetil for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *Europ J Haematol* 70(6): 353, 2003.
16. Waters, A.: Autoimmune Thrombocytopenia: Clinical Aspects. *Seminars Hematol* 29(1): 18-25, 1992.
17. Karpatkin, S.: Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. *Blood* 56(3): 329-340, 1980.
18. Lacey, J.; Penner, J.: Management of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in the Adult. *Seminars Thromb and Hemost* 3(3): 160-172, 1977.
19. Kojouri, K.; Vesely, S.; Terrell, D.; George, J.: Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: A systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 104: 2623-2634, 2004.
20. Mikhael, J.; Nortridge, K.; Lindquist, K. et al.: Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: A systematic review. *Am J Haematol* 84: 743-748, 2009.
21. Godeau, B.; Porcher, R.; Fain, O. et al.: Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 112: 999-1004, 2008.
22. George, J.: Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J. Thrombosis and Haemost.* 4: 1664-1672, 2006.
23. Vesely, S.; Perdue, J. et al.: Management of adult patients with persistent Idiopathic Thrombocytopenic Purpura following splenectomy. *Ann. Int. Med.* 140: 112-120, 2004.
24. Ahn Y, Harrington W. et al. Vincristine therapy of Idiopathic and secondary Thrombocytopenias. *NEJM* 291: 376-380, 1974.
25. Ambriz, R. Escobedo, J.; Aviles, A. y col.: Plaquetas saturadas con vinblastina o vincristina en la Purpura Trombocitopenica Idiopática, factores pronósticos. *Rev. Inv. Clin. (Mex)* 35: 213-219, 1983.
26. Arnold, D. Nazi, I.; Santos, A. et al.: Combination immunosuppressant for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 115: 29-31, 2010.
27. Kuter, D.; Phil, D.; Rummel, M. et al.: Romiplostim or standard of care in patients with Immune Thrombocytopenia. *NEJM* 363(20):1889-1899, 2010.
28. Green D. Romiplostim for Immune Thrombocytopenia. *J. Clin. Oncol Hematol* Nov 10, 2010.
29. Provan, D.; Stasi, R.; Newland, A. et al.: International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 115: 168-186, 2010.