Púrpura trombocitopénica idiopática en 225 casos adultos. Utilidad de la prednisona tardía en la púrpura crónica

RAÚL AMBRIZ-FERNÁNDEZ,
ARMANDO SINCO-ANGELES,
AGUSTÍN AVILÉS-MIRANDA,
JULIO CHÁVEZ-VELA y
JAVIER PIZZUTO-CHÁVEZ *

Los resultados obtenidos con el tratamiento de pacientes adultos con púrpura trombocitopénica idiopática permiten recomendar a la prednisona como primer tratamiento en los pacientes con púrpura aguda o subaguda y a los inmunodepresores como uno de los últimos recursos en los casos con púrpura crónica. Por otra parte, en casos con púrpura crónica los corticosteroides resultan poco útiles; en la presente serie sólo dieron lugar a una tasa de curación de 16 por ciento. Sin embargo, este mismo tratamiento, usado más tardíamente en casos refractarios a la esplenectomía y a los inmunodepresores, produjo curación en 8 de 19 pacientes (42%).

CLAVES: Púrpura trombocitopénica idiopática crónica, prednisona, inmunodepresores.

Recibido: 2 de septiembre de 1982.

Aceptado: 28 de febrero de 1983.

* Académico numerario.

Todos los autores. Servicio de Hematología. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es un padecimiento de naturaleza autoinmune, que se caracteriza por trombocitopenia secundaria a la destrucción de las plaquetas opsonizadas por el anticuerpo en los macrófagos, particularmente en los del bazo.¹⁻³

La trombocitopenia de la PTI característicamente se encuentra en forma aislada. Por tal razón, para su diagnóstico se descartan aquellas causas que producen hipoplasia hereditaria o adquirida de los megacariocitos en la médula ósea, los padecimientos malignos, esplenomegalia y otras enfermedades hematológicas o autoinmunes, infecciones o el efecto de medicamentos.¹⁻⁴

Para el tratamiento de la PTI existen diversos recursos, de los cuales los corticosteroides y otros inmunodepresores son de las modalidades farmacológicas más usadas durante las últimas dos décadas.^{1-3,5-7}

El motivo de este trabajo es informar la experiencia obtenida en el servicio de los autores, tanto en el diagnóstico de pacientes adultos con PTI, como en su tratamiento con corticosteroides y con inmunodepresores; estos tratamientos se analizan con relación a criterios específicos de evolución en la PTI,⁵ con el objeto de establecer parámetros útiles en su aplicación.

Material y métodos

En el Servicio de Hematología del Hospital General del Centro Médico Nacional se atendieron 225 casos de PTI de 1968 a 1981. Estos casos fueron diagnosticados conforme a los siguientes criterios: 1. Por ausencia de otra causa conocida de trombocitopenia. 2. Por no mostrar esplenomegalia, la que se descartó en 30 casos por el estudio radiológico del abdomen y en 170 por investigación mediante ^{99m}Tc. Diez de estos pacientes (6%) exhibieron captación aumentada del material radiactivo por el bazo. 3. Por revelar el frotis y la biopsia de médula ósea megacariocitos aumentados y jóvenes en 217 casos (96%); además, ocho pacientes (3%) exhibieron megacariocitos en cantidad normal y adultos. 4. Por hallarse plaquetas gigantes (megatrombocitos) en el frotis de la sangre periférica, dato que junto con el aumento de megacariocitos antes mencionado implica trombocitopenia aumentada en ausencia de plaquetas gigantes por trombocitopenia hereditaria.⁸ 5. Por la presencia de anticuerpos antiplaquetas, con lo que se consideraron como de etiología autoinmune los 176 casos en quienes se documentó tal anomalía.^{9,10}

El tiempo de evolución de la PTI fue valorado de acuerdo con criterios establecidos previamente:⁵ PTI aguda o subaguda cuando fue menor de seis meses desde el inicio de sus manifestaciones hasta antes de recibir el primer tratamiento, independientemente de la respuesta al mismo; PTI crónica cuando este lapso fue de más de seis meses. Ciento catorce pacientes (51%) tuvieron PTI aguda o subaguda y 111 (49%) crónica. El programa terapéutico con los corticosteroides y con inmunodepresores se relata a continuación.

Como tratamiento inicial se usó prednisona (PDN) a la dosis de 2 a 3 mg/kg de peso corporal, la que luego se disminuyó progresivamente durante 30 a 45 días. La dosis total por paciente varió de 2 400 a 3 200 mg.

Los inmunodepresores se administraron en los pacientes que no curaron con prednisona o con splenectomía, o en los que existía alguna contraindicación para estos tratamientos. En tales pacientes se emplearon la ciclofosfamida y la azatioprina, a la dosis de 1 a 2.5 mg/kg de peso por día, administrados por vía bucal durante un mínimo

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas en 225 casos de púrpura trombocitopénica idiopática.

	Núm. casos	Porcentaje
Púrpura leve*	154	68
Púrpura moderada o grave**	49	22
Gingivorragia	69	31
Epistaxis	37	16
Metrorragia	31	14
Hemorragia digestiva	10	4
Hemorragia en sistema nervioso central	8	3.5
Hematuria	7	3
Hemorragia pulmonar	2	0.8
Hemoperitoneo	1	0.4

* Hemorragia sólo cutánea y de poca magnitud.

** Hemorragias muco-cutáneas potencialmente mortales.

de 16 semanas^{5,6} y también la vincristina, a razón de 1 mg por la vía venosa, cada semana, hasta completar cuatro dosis.

Los criterios de respuesta a estos tratamientos fueron los siguientes:⁵ a) *Curación*, cuando después de seis meses de haber suspendido el tratamiento se mantuvo normal la cuenta de plaquetas; b) *Remisión completa con recaída*, cuando durante tres meses después de suspendido el tratamiento se obtuvo cuenta de plaquetas normal y después reapareció la trombocitopenia; c) *Remisión parcial*, o sea mejoría o desaparición del sangrado, con cuenta de plaquetas mayor de $50 \cdot 10^9/l$ pero menor a la normal; d) *Respuesta favorable*, es decir la suma de respuestas con curación, remisión completa con recaída y remisión parcial; e) *Fracaso*, cuando independientemente de la mejoría de las manifestaciones de sangrado, la cuenta de plaquetas fue menor de $50 \cdot 10^9/l$.

Resultados

La edad en que se diagnosticó la PTI fue entre los 10 a 80 años. En 177 casos (79%) predominó entre los 10 y los 40. La PTI tuvo mayor incidencia en el sexo femenino, con una relación de 4.8 a 1.

De estos pacientes, en 139 (62%) la cuenta de plaquetas fue menor de $10 \cdot 10^9/l$; en 77 (34%), entre 11 y $50 \cdot 10^9/l$ y de 51 a $80 \cdot 10^9/l$, en 9 casos (4%). Cinco casos del grupo de los nueve pacientes que exhibieron la cuenta de plaquetas más alta tuvieron manifestaciones clínicas de púrpura y como se muestra en el cuadro 1, 108 casos (48%) sufrieron hemorragias potencialmente mortales. Fallecieron 9 (4%): cuatro por sangrado en el sis-

tema nervioso central (tres con PTI aguda y uno con trece años de evolución); dos por hemorragia pulmonar (uno con PTI aguda y el otro con seis años); uno más por sangrado digestivo alto (con catorce años de PTI); y otros dos pacientes con PTI aguda fallecieron debido a diátesis hemorrágica.

En el análisis de las respuestas a la PDN y a los inmunodepresores, fueron excluidos 45 casos: 18 porque presentaron remisión espontánea, 11 porque desarrollaron lupus eritematoso sistémico y 16 debido a que se les practicó esplenectomía como primer método terapéutico.

Respuesta a la prednisona

Según el tiempo de evolución de la PTI, de todos los pacientes tratados con PDN curaron 45 (50%) de 90 casos con PTI aguda o subaguda y 14 (16%) de 90 con PTI crónica ($P < 0.01$).

Sin embargo, a pesar de esta diferencia de respuesta entre la PTI aguda o subaguda y la PTI crónica, la respuesta favorable a la PDN fue similar, cuando se usó como el tratamiento inicial de los 180 casos con PTI, al tratamiento tardío de 71 de los mismos casos que tenían una evolución crónica y refractaria a los anteriores tratamientos (cuadro 2).

Entre los casos crónicos curados con PDN administrada en forma tardía destacaron dos patrones diferentes. En un grupo curaron cuatro (8%) de 52 casos que habían recibido dos o más tratamientos seguidos con PDN o que habían sido tratados con PDN después de haberse fracasado con inmunodepresores; en tanto que en el otro grupo, después del fracaso del tratamiento inicial con PDN, con esplenectomía y con inmunodepresores, mediante el uso de PDN tardía curaron ocho (42%) de los 19 casos así tratados (cuadro 2).

Respuesta a los inmunodepresores

Los inmunodepresores se usaron únicamente en los casos crónicos. En todos los pacientes tratados con inmunodepresores se había fracasado previamente en el tratamiento con PDN y en 29 con la esplenectomía.

Como se observa en el cuadro 3, tanto con la ciclofosfamida como con la azatioprina las respuestas fueron inferiores a las obtenidas con la PDN; con la vincristina sólo se obtuvieron fracasos.

Sin embargo, al analizar la evolución de la PTI, es importante señalar que los casos curados con ciclofosfamida y con azatioprina (17% en promedio), por lo menos fueron en cantidad igual a los curados con la PDN en el grupo de pacientes crónicos (16%), y como antes se hizo notar, estos casos curados con los inmunodepresores tenían una evolución insidiosa y refractaria a la misma PDN, a la esplenectomía o a ambas.

Complicaciones del tratamiento

De los casos tratados con PDN 19 (11%) desarrollaron diabetes mellitus, la cual no fue de difícil control; cinco tuvieron hipertensión arterial, que no se acompañó de otras complicaciones debido a su tratamiento oportuno; cuatro casos desarrollaron síndrome de Cushing, once gastritis, siete acné, 23 (13%) infecciones por micobacterias, a las cuales se dio mucha importancia por la inmunodepresión a la que estaban sometidos estos pacientes; seis casos más tuvieron diversas infecciones como candidosis oral, vaginal, sinusitis y pielonefritis.

De los 53 casos tratados con inmunodepresores, una paciente desarrolló un carcinoma cervicouterino; tres casos presentaron displasia endometrial y además tres de los seis casos que recibieron vin-

Cuadro 2. Respuesta a la prednisona en 180 casos con purpura trombocitopénica idiopática.

	Curación	Remisión completa con recaída	Remisión parcial	Respuesta favorable	Fracaso	Total de casos
Primer tratamiento	47 (26%)	29 (16%)	25 (14%)	101 (56%)	79 (44%)	180*
Tratamiento tardío global	12 (17%)	10 (14%)	14 (20%)	36 (51%)	35 (49%)	71**
Después de:						
Corticosteroides, esplenectomía e inmunodepresores	8 (42%)	1 (5%)	3 (16%)	12 (63%)	7 (37%)	19***

* Se incluyen casos con PTI aguda, subaguda y crónica.

** Todos los casos tenían PTI crónica.

*** Todos los casos pertenecen al grupo anterior.

Cuadro 3. Respuesta al tratamiento con inmunodepresores en 53 pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática.

	Curación	Remisión completa con recaída	Remisión parcial	Respuesta favorable	Fracaso	Total de casos
Ciclofosfamida	4 (18%)	1	4	9 (41%)	13	22*
Azatioprina	5 (16%)	2	5	12 (39%)	19	31*
Vincristina	0	0	0	0	6	6**
	9 (17%)	3 (6%)	9 (17%)	21 (40%)	32 (60%)	53

* Un tratamiento considerado por 16 semanas como mínimo.

** Un tratamiento con 4 dosis como mínimo. Estos casos están incluidos en los dos tratamientos anteriores.

crístina sufrieron neuropatía periférica, otro cistitis hemorrágica por ciclofosfamida, 20 (38%) leucopenia, habitualmente de poca importancia, 9 (17%) micobacteriosis pulmonar o renal, 8 (15%) pielonefritis y un caso, herpes zoster.

Las infecciones relacionadas con estos tratamientos de PDN e inmunodepresores determinaron recaídas o exacerbación de las manifestaciones de la PTI en 35 por ciento de los casos en que ocurrieron.

Comentarios

Los resultados que se obtuvieron con corticosteroides confirman la impresión de diversos autores,^{2,3,5,7} en el sentido de que estos medicamentos permiten que en muchos casos de PTI se recupere la cuenta de plaquetas en forma completa o parcial.

Es importante recalcar que con el empleo de los corticosteroides se obtienen resultados satisfactorios en la misma proporción cuando estos medicamentos son administrados por tiempos cortos, máxime que con esto disminuye el riesgo de sus efectos indeseables.^{3,5,11} La conveniencia de esta forma de tratamiento también se refleja en la calidad de la respuesta, puesto que en los casos con PTI, una vez que se suspende el tratamiento esteroideo y se logra una cuenta de plaquetas mayor de $50 \cdot 10^9/l$, o bien cuando el paciente pasa a la etapa crónica, es poco factible que aparezcan problemas de sangrado o que estos sean graves.⁵

Con los resultados de este trabajo y la experiencia referida en la literatura,^{2,3,5,12} es posible afirmar que los corticosteroides administrados por un tiempo no prolongado son el tratamiento de elección en los pacientes adultos con PTI aguda o subaguda, ya que en esos casos se obtiene el porcentaje de curación más alto y rápido (en una o dos semanas) hecho que también es indicativo de lo innecesario de su administración prolongada.

Cuando los corticosteroides se han usado como opción terapéutica al inicio del tratamiento en la PTI crónica, los resultados siempre son malos,^{2,3,5,12} si bien pueden aplicarse para el control transitorio del sangrado.

Los mejores resultados en el tratamiento de la PTI crónica se obtienen con la esplenectomía,^{2,3,5,12} por lo cual en estos pacientes se ha propuesto que la esplenectomía sea el primer enfoque terapéutico. En ellos el uso de los corticosteroides tiene su indicación como parte del programa de preparación para ese procedimiento quirúrgico.

Por otra parte, los resultados obtenidos en la presente serie con los inmunodepresores, confirman los de otras experiencias,^{2,3,5,6} en el sentido de que son tratamientos de última elección, tanto por el tiempo prolongado en que se deben administrar para lograr algún efecto, como por las bajas tasas de curación que con ellos se obtienen y por sus complicaciones, entre las que sobresale el riesgo de aparición ulterior de neoplasias. Por estas razones los inmunodepresores no se encuentran indicados al iniciar el tratamiento en casos con PTI aguda o subaguda, ni en aquéllos con la variedad crónica. Los inmunodepresores deben utilizarse sólo en los casos de PTI crónica notoriamente refractarios a otras formas de tratamiento, como la esplenectomía o los corticosteroides.⁵

El tratamiento de los pacientes con PTI crónica siempre es un serio problema cuando existen manifestaciones de hemorragia y el paciente no exhibe respuesta con los tratamientos convencionales. En forma experimental se han ideado diversos procedimientos,^{2,3,13} los cuales implican una grave toxicidad u otros inconvenientes, a veces muy difíciles de superar, y además sin dar seguridad de una buena respuesta.

En esta serie, cuando todo parecía perdido para los casos crónicos y refractarios, la administración de otro tratamiento con corticosteroides dio lugar a curación, a pesar de que fue empleado después del fracaso del tratamiento inicial con los mismos

corticosteroides y de que tampoco habían sido efectivos otros tratamientos, como la esplenectomía y los inmunodepresores. Parecería que con la PDN empleada tardíamente después de la esplenectomía y de los inmunodepresores se obtienen resultados que si bien por ahora en pocos casos, son de mucho valor, sobre todo porque los pacientes que llegan a esta etapa refractaria a los tratamientos y que tienen sangrado de repetición por

REFERENCIAS

1. Tombelem, G.; Chastang, C.; Assejian, B.; Schaison, C.; Najean, Y.; Boiron, M.; Caen, J. y Bernard, J.: *Le purpura thrombopénique autoimmune. Etude clinique et thérapeutique rétrospective de 554 observations*. Nouv. Press. Méd. 10:2871, 1981.
2. McMillan, R.: *Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. New Engl. J. Med. 304:1135, 1981.
3. Karpatkin, S.: *Autoimmune thrombocytopenic purpura*. Blood 56:329, 1981.
4. Kelton, J. G.; Meltzer, D.; Moore, J.; Giles, A. R.; Wilson, W. E.; Barry, R.; Hirsh, J.; Neame, P. B.; Powers, P. J.; Walker, I.; Bianchi, F. y Carter, C. J.: *Drug-induced thrombocytopenia is associated with increased binding of IgG to platelets both in vivo and in vitro*. Blood 58:524, 1981.
5. Ambriz, R.; Conte, G.; Avilés, A.; Ortiz, A.; Sinco, A.; Morales, P. M. y Pizzuto, J.: *¿Cuál es la secuencia terapéutica en la púrpura trombocitopénica idiopática? Análisis de 138 casos*. Rev. Invest. Clín. (Méx.) 34:113, 1982.
6. Avilés, A. y Pizzuto, J.: *Inmunodepresión en la púrpura trombocitopénica idiopática crónica*. Sangre 22:141, 1977.
7. Avilés, A.; Conte, G.; Ambriz, R.; Sinco, A. y Pizzuto, J.: *Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura*. New Engl. J. Med. 305:830, 1981.
8. Pizzuto, J.; Turri, C.; Reyna, M. P.; Ballesteros, L.; Morales, P. M. y González-Angulo, A.: *Defectos de la hemostasia en el síndrome de Bernard-Soulier. Presentación de un caso y revisión de la literatura*. Arch. Invest. Méd. (Méx.) 12:193, 1981.
9. Hirschman, R. J. y Gralnick, H. R.: *A simplified platelet factor 3(PF-3) assay for the rapid detection of platelet isoantibodies and an antiplatelet factor in ATP and SLE*. J. Lab. Clin. Med. 84:292, 1974.
10. Steffen, C.: *Results obtained with the antiglobin consumption test and investigations of autoantibody eluted in immunohematology*. J. Lab. Clin. Med. 55:9, 1960.
11. Packman, M. A. y Mustard, J. F.: *Clinical pharmacology of platelets*. Blood 50:555, 1977.
12. Larrain, C. y Fernández, H.: *Púrpura trombocitopénica idiopática. Análisis clínico y terapéutico de 151 pacientes*. Rev. Méd. Chile 107:824, 1979.
13. Fehr, J.; Hofmann, V. y Kappeler, U.: *Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin*. New Engl. J. Med. 306:1254, 1982.