

Tratamiento de la hemorragia intracraneana en la púrpura trombocitopénica idiopática crónica

MANUEL ROBERTO MORALES-POLANCO*
ELIZABETH SÁNCHEZ-VALLE
LUIS ANTONIO MEILLÓN-GARCÍA
BENJAMÍN BATISTA-GUIZAR

Se informan los casos clínicos de dos pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (PTIC) y hemorragia petequeal intracraneana en las que el tratamiento convencional de esta complicación fue ineficaz; en cambio, en coincidencia con la aplicación de la vincristina se observó desaparición inmediata de sus manifestaciones neurológicas y aumento de las plaquetas con recuperación clínica total. Esta evolución contrasta con la informada en enfermos similares tratados con corticosteroides o esplenectomía, entre los que la mortalidad en ocasiones llegó a ser de 100 por ciento. La reacción favorable fue atribuida al efecto de la vincristina. Llama la atención, sobre todo, la mejoría inmediata de las manifestaciones neurológicas. Se propone su utilización en conjunto con las medidas tradicionalmente empleadas en el control de esta grave complicación, en particular en pacientes con complicaciones para la esplenectomía urgente.

CLAVES: Púrpura trombocitopénica crónica, hemorragia intracraneana, vincristina.

SUMMARY

Conventional treatment of two patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (CITP) and petechial intracranial hemorrhage was ineffectual. However, after a treatment with vincristine, the neurological manifestations disappeared and platelet counts improved; clinical recovery was complete. This success contrast with results informed in similar patients treated with corticosteroids or splenectomy, among whom the mortality is as high as 100 %. The favorable reaction may be related to the various mechanisms of the action of vincristine, which usually lead to control of CITP. The use of this drug is proposed in association of conventional therapy of this severe complication, especially in patients in whom splenectomy is contraindicated.

KEY WORDS: Thrombocytopenic purpura, intracranial hemorrhage, vincristine.

* Académico numerario.
Todos los autores: Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional
Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

La aparición de hemorragia intracranéica (HIC) durante la evolución de la púrpura trombocitopénica autoinmune idiopática crónica (PTIC) es un evento poco frecuente,¹ pero con una mortalidad muy elevada, la que en algunos informes ha llegado a ser de 100 por ciento.¹⁻³ La observación de dos pacientes con PTIC y HIC, en quienes ocurrió recuperación rápida y total de sus manifestaciones neurológicas, a la vez que un aumento de las plaquetas, a raíz de la aplicación de vincristina, motiva la presente comunicación.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 76 años de edad que ingresó en abril de 1987 con púrpura mucocutánea de 8 meses de evolución y epistaxis intensa reciente. Los exámenes de laboratorio informaron hemoglobina (HB), 8.4 g/dL; hematócrito (HTO), 0.27; concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC), 0.30; leucocitos $9.6 \times 10^9/L$; linfocitos, 17%; polimorfonucleares neutrófilos, 83% y plaquetas, $10 \times 10^9/L$. El tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) eran normales, al igual que la química sanguínea, los electrolitos del suero, las pruebas funcionales hepáticas y el examen de la orina; la prueba de antiglobulina directa fue negativa.

La médula ósea (MO) mostró aumento en el contenido celular, megacariocitos disminuidos +, productores de plaquetas y maduración maduroblástica leve en todos sus elementos. Bajo tratamiento con hematínicos, aumentaron reticulocitos y el HTO, pero continuaron púrpura y trombocitopenia, que un mes después se atribuyeron a la evolución de una anemia refractaria simple, por lo que se prescribió danazol, a razón de 600 mg/día (Fig. 1).

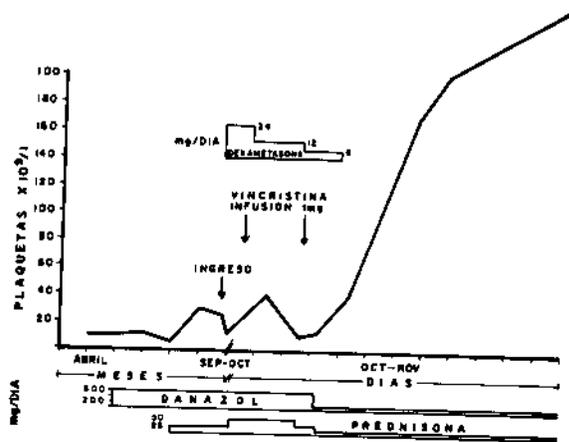


Fig. 1. Tratamiento y evolución de las cuentas plaquetarias (Caso 1).

Dos meses más tarde persistía la plaquetopenia y los anticuerpos antiplaquetarios fueron positivos, por lo que se estableció diagnóstico de PTIC. Se prescribió además prednisona, en dosis de 25 mg/día. Poco después experimentó un aumento leve pero muy transitorio de las plaquetas, pero siete semanas más tarde, a pesar del tratamiento combinado, ingresó con plaquetopenia de $25 \times 10^9/L$ y manifestaciones clínicas de tres días de duración, consistentes en cefalea, mareo, náusea y vómito; irritabilidad, indiferencia, llanto fácil y movimientos tónico-clónicos del brazo izquierdo. Estaba somnolienta y desorientada en tiempo. Había hipoalgesia del hemicuerpo izquierdo y marcha parética, pero las funciones corticales eran normales y no había rigidez de nuca ni hemorragias retinianas.

Con el diagnóstico de hemorragia cerebral secundaria a PTIC se inició tratamiento con dexametasona, hidrocortisona (en dosis equivalente a 50 mg de prednisona) (Fig. 1), así como transfusiones plaquetarias. Veinticuatro horas después, las plaquetas habían disminuido aun más y aparecieron confusión mental, alteraciones del juicio y de la abstracción, desviación de la cabeza y nistagmus hacia la izquierda, y miosis pupilar bilateral. El examen del líquido cefalorraquídeo resultó normal y la tomografía axial computada del cráneo (TACC) sólo reveló atrofia córtico-subcortical moderada en la región lateral del lóbulo derecho y en el núcleo lenticular contralateral, así como hidrocefalia normotensa. De esta manera se descartó la existencia de hematoma intracranéico y se postuló que las manifestaciones neurológicas agudas, en ausencia de otra patología, eran debidas a hemorragia cerebral pete- quial de tipo difuso.

Al tratamiento se añadió difenilhidantoina, a pesar de lo cual, tres días después ocurrieron crisis motoras en los miembros superiores y luego en el hemicuerpo izquierdo. Las pupilas eran hiporreactivas; en el fondo del ojo se observó borraramiento de los bordes nasales de las papilas y ausencia de pulsos venosos. Existía hiperreflexia osteotendinosa en el miembro superior izquierdo y respuesta plantar extensora bilateral. Pocas horas después, el paciente entró en estado de coma hallándose hiperglucemia de 400 mg/dL, hiperkaliemia de 6 mEq/L y fiebre; se prescribieron insulina y la combinación amikacina-ceftriaxona, con lo cual aquellas manifestaciones mejoraron rápidamente. La enferma continuó en coma y con convulsiones generalizadas. Ya que la concentración de plaquetas continuaba siendo baja, a pesar del tratamiento (Fig. 1), se aplicó vincristina (VCR), 1 mg en infusión continua de 18 horas. En forma sorprendente, al día siguiente se recuperó en forma íntegra el estado de conciencia, y las demás manifestaciones neurológicas mejoraron en forma muy importante. Únicamente persistieron paresia del sexto par craneano izquierdo y desviación ipsilateral de la comisura bucal, que desaparecieron al cabo de 72 horas. Todo ello coincidió con aumento de las plaquetas a $40 \times 10^9/L$, cifra no alcanzada durante la evolución previa. Una nueva TACC confirmó únicamente la existencia de la

atrofia cortical ya referida.

Posteriormente se redujo la dosis de dexametasona, a raíz de lo cual descendieron las plaquetas (Fig. 1), por lo que nuevamente se aplicó VCR en dosis de 1 mg en infusión de 12 horas, observándose aumento inmediato de las plaquetas. La paciente ingresó bajo tratamiento con danazol y prednisona. Tres semanas más tarde las plaquetas eran normales. A pesar de tratamiento ininterrumpido, cuatro meses después experimentó recaída de la trombocitopenia, la que se ha revelado como refractaria a la terapéutica empleada hasta el momento del informe.

Caso 2

Mujer de 60 años de edad, a la cual en 1985 se le había practicado histerectomía por sangrado vaginal. Aunque en el preoperatorio se halló trombocitopenia, no se intentó aclarar su origen y únicamente recibió transfusiones de plaquetas y eritrocitos. Desde entonces mostraba equimosis con traumatismos mínimos.

Ingresó el 31 de diciembre de 1988, porque desde el día 14 experimentaba cefalea y náusea constantes, con vómito ocasional; poco después apareció gingivorragia y a partir del día 26, epistaxis y hematuria de intensidad creciente, con deterioro del estado general. El día 29 se determinó trombocitopenia ++++ por apreciación en la sangre periférica; además había hiperglucemia. Por estos hallazgos, que se acompañaban de alteraciones de la conciencia, la paciente fue hospitalizada.

Al ingresar la temperatura era de 37.2 °C y la tensión arterial, de 140/90 mg Hg. La enferma se hallaba en coma superficial, desorientada en tiempo, lugar y persona, pero sin signos neurológicos de focalización. Exhibía palidez y púrpura mucocutánea, con petequias en la retina de ambos ojos. Además se halló neumonía en el pulmón derecho.

Los exámenes iniciales informaron HB, 10.4 g/dL; HTO, 0.34; CMHC, 0.31; leucocitos, $9.1 \times 10^9/L$; TP normal y TTP acortado (17 segundos vs 30 segundos del testigo normal) y plaquetas, $40 \times 10^9/L$. Había glucemia de 242 mg/dL; urea y creatinina, 65 y 0.8 mg/dL respectivamente; cloruros, 115, sodio, 142 y potasio, 2.9 mEq/L. En la médula ósea se halló aumento del contenido celular y de los megacariocitos, los cuales producían plaquetas, apreciándose además maduración megaloblástica.

El daño neurológico se atribuyó a hemorragia difusa de tipo petequeal en ambos hemisferios cerebrales, provocada por la evolución de PTIC, por lo que se inició tratamiento con transfusiones de plaquetas, dexametasona y VCR, esta última en infusión continua de 1 mg cada 24 horas durante dos días consecutivos; también recibió hematínicos y ceftriaxona.

Dos días después se apreció disminución de la púrpura y mejoría del estado de alerta y de la orientación, recuperándose totalmente la paciente sin secuelas, un día más tarde. Todo lo anterior coincidió con aumento del número de plaquetas. También se controló la hiperglucemia y curó la neumonía.

Hasta el 15 de enero recibió concentrados plaquetarios. En esta fecha se empezó tratamiento con 600 mg de danazol, pero al día siguiente volvió a ocurrir desorientación en tiempo y espacio y confusión mental, manifestaciones que coincidieron con disminución de la cuenta de plaquetas, la que ocurrió a pesar de la administración ininterrumpida de dexametasona. Tales síntomas desaparecieron en las siguientes cuarenta y ocho horas, gracias a nuevo aumento de las plaquetas. Poco después se redujo la dexametasona, y aunque las plaquetas eran normales, recibió otra vez VCR a igual dosis. Egresó el 13 de enero bajo tratamiento con danazol, pero una semana después las plaquetas descendieron, agregándose prednisona a razón de 50 mg/día, a su tratamiento, combinación con la que se continúa hasta el momento del informe, sin mejoría de la cuenta plaquetaria.

Discusión

La HIC es una manifestación poco común de la PTI; su frecuencia varía de 1.5 por ciento en niños^{1,4} a 3.5 por ciento en adultos,⁵ constituyendo en todas las edades la principal causa de muerte por PTI.^{2,5} De instalación impredecible, en algunos enfermos es consecuencia de un traumatismo craneano, pero en la mayoría se desconocen las condiciones que facilitan su aparición. La HIC es más común en pacientes con PTI aguda o en aquellos con PTIC y plaquetas iguales o inferiores a $10 \times 10^9/L$,^{2,6} que muestran púrpura mucocutánea y sobre todo, cuando presentan hemorragias retinianas,² como se observó en la segunda enferma motivo del presente trabajo.

La forma de presentación de la HIC es variable; en ocasiones ocurre como un hematoma; otras veces, en la forma de escasas o múltiples petequias² que afectan diferentes segmentos cerebrales, como ocurrió en las enfermas de la presente comunicación. A este respecto, la TACC¹ o la angiografía cerebral⁴ ayudan a identificar el tipo y localización del sangrado. En cualquiera de sus formas, luego de su aparición, de 30 a 100 por ciento de los enfermos afectados fallecen,^{1,2,5} lo que ha permitido establecer que la HIC constituye sin duda la complicación más ominosa de entre las manifestaciones de la PTI.

Debido a su escasa frecuencia y sobre todo al carácter agudo y grave de su aparición, no existen a la fecha lineamientos definidos para su tratamiento.^{1,2,4} Se recomienda estudiar al paciente en forma rápida para, en primer lugar, establecer el diagnóstico de PTI, luego determinar la forma y localización de la HIC y enseguida, iniciar el tratamiento. Este debe intentar, por un lado, controlar las manifestaciones de la HIC y por otro, limitar su extensión y facilitar su absorción, lo que sólo se logra si ocurre aumento de las plaquetas circulantes. Entre las primeras medidas se encuentran la aplicación de dexametasona y manitol y la restricción de líquidos para disminuir el edema cerebral y la presión intracraneana.² Para limitar la extensión de la HIC, se recomienda transfundir numerosos concentrados de plaquetas, sin olvidar que la vida

media de estas es muy corta y como consecuencia, su eficacia hemostática es limitada.^{1,67} En los pacientes que presentan hematoma, la situación es todavía más difícil, porque entonces existe además la necesidad de evacuarlo.¹⁴

La medida terapéutica más importante está dirigida a lograr un ascenso rápido y significativo de las plaquetas.^{1,2} Para tal fin, se utilizan comúnmente los corticosteroides, porque pueden aminorar la intensidad de la hemorragia, favorecer su reabsorción,^{4,8} y facilitar el aumento de las plaquetas al impedir su secuestro y destrucción por el sistema retículo-endotelial (SRE).^{4,6} En este sentido, su eficacia debe considerarse muy limitada en enfermos con PTIC y HIC, porque la reacción favorable de las plaquetas ocurre en promedio a los cinco días de su administración,³ y hay que considerar que el tiempo es un factor crítico durante su tratamiento. Es importante mencionar que a pesar del empleo casi invariable de los corticosteroides en individuos con PTIC, a la fecha no se ha demostrado que su aplicación reduzca el riesgo de la aparición y la gravedad de la evolución de una HIC;² por el contrario, como ya se mencionó, a pesar de su utilización la mortalidad es elevada.

La esplenectomía se utiliza con gran éxito en los sujetos con PTIC, sobre todo entre aquellos refractarios a los corticosteroides,⁸ pues hasta 80 por ciento experimentan una recuperación rápida, completa y sostenida de cifra de plaquetas;^{3,8,9} cuando no sucede así, la operación parece al menos mejorar su supervivencia y su efecto hemostático.^{4,6} Por tal razón, la esplenectomía debe considerarse de inmediato en el paciente con PTIC y HIC. De acuerdo con Awerbuch,² en tales enfermos se puede realizar al mismo tiempo la evacuación quirúrgica del hematoma intracraniano, cuando tal es el caso, sin aumentar la morbimortalidad por el procedimiento.²⁴

En ocasiones, sin embargo, existen contraindicaciones para la cirugía, como ocurrió en las enfermas del presente trabajo y entonces se debe optar por otras modalidades terapéuticas. Por ejemplo, la administración intravenosa de dosis altas de inmunoglobulinas provoca ascensos muy rápidos de las plaquetas hasta en 80 por ciento de los pacientes.¹⁰ Sin embargo, se ha descrito que enfermos ancianos¹¹ y también individuos jóvenes con PTIC tratados con inmunoglobulina anti-D (observación personal) pueden sufrir trombosis fatales de diferente localización, inclusive la intracraniana, durante la recuperación de la cuenta de plaquetas, lo que constituye una limitación para su empleo.¹¹ El tratamiento de la PTIC con azatioprina, ciclofosfamida o danazol tiene efectos favorables a muy largo plazo, por lo que su administración queda fuera de consideración en el control de un problema tan agudo y grave como es la HIC.^{8,12} No existe pues un tratamiento único, que sea reconocido como el mejor para el control de la HIC en la PTIC, sobre todo cuando se trata de obtener un ascenso rápido de las plaquetas.

Las dos enfermas aquí presentadas, durante la evolución del cuadro clínico de HIC recibieron transfusiones de plaquetas y dexametasona, la primera además hidro-

cortisona, tanto para el control sintomático de la HIC como para tratar la PTIC, sin reacción favorable (Fig. 1 y 2). Por el contrario, su empleo originó complicaciones, que junto con las manifestaciones de infección impidieron realizar la esplenectomía urgente. Entonces se decidió la administración de VCR y en coincidencia con su aplicación, mejoraron en forma espectacular las manifestaciones neurológicas, particularmente en la primera enferma, y en ambas, también las cuentas de plaquetas.

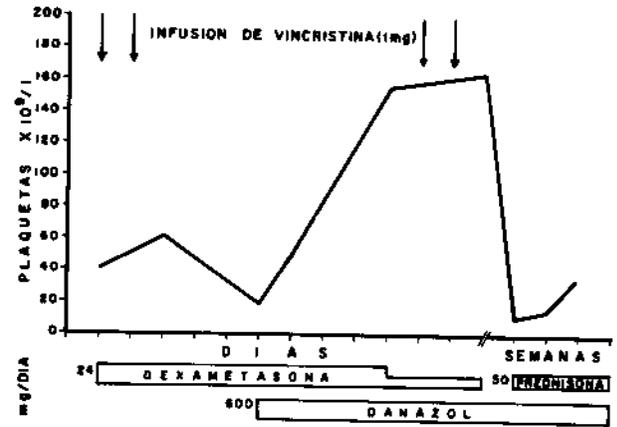


Fig. 2. Tratamiento y evolución de las cuentas plaquetarias (Caso 2).

La VCR se emplea en el tratamiento de la PTIC por su efecto inmunodepresor,¹² y también porque al unirse al sistema canalicular de las plaquetas circulantes, es acarreada hasta los macrófagos del SRE, inactivándolos e interrumpiendo el secuestro y destrucción de las plaquetas opsonizadas por el autoanticuerpo.¹³ La VCR también aumenta la trombopoyesis, acelerando la endorreduplicación de los megacariocitos de la médula ósea y su maduración,¹² lo que permite una mayor liberación de plaquetas, incrementa su número en la circulación y como consecuencia, su acción hemostática.¹⁴

La VCR y su congénere la vinblastina se han empleado en pacientes con PTIC desde 1971,¹² obteniéndose respuestas buenas o excelentes hasta en 73 por ciento de los pacientes,¹⁵ en forma más rápida que con otros tratamientos.

En las dos enfermas se observó que la administración de VCR produjo una reacción favorable, y sobre todo inmediata, de las manifestaciones neurológicas. La recuperación en ambas podría haberse atribuido a los corticosteroides; sin embargo, como es aparente con la descripción de los casos clínicos y en especial en la primera paciente, sus manifestaciones neurológicas no mejoraron, sino que inclusive se agravaron; en ninguno de ambos casos clínicos la modificación favorable de las cuentas de plaquetas se relacionó con el uso de corticosteroides, pues a pesar de su empleo ininterrumpido, inclusive

disminuyeron (Fig. 1 y 2). Tampoco es probable la mejoría fortuita, ya que esta es muy común en pacientes con PTIC.⁸

De acuerdo con la experiencia relatada en la evolución de estas dos pacientes con PTIC y HIC, que contrasta con la de otros trabajos en los que se ha informado mortalidad elevada, en enfermos con esta complicación, se puede considerar que la aplicación de VCR es útil para su tratamiento.

En conjunto con las medidas recomendadas para el control de complicación tan grave, contribuye al éxito, sobre todo por su capacidad para lograr una reacción favorable inmediata de la cuenta de plaquetas.^{16,17}

Referencias

1. Lotman CS, Wald U, Ludemirsky A, Cividalli G. Intracranial hemorrhage simulating brain tumor in immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Pediatr* 1983; 141: 127.
2. Awerbuch G, Sandyk R. Intracranial hemorrhage in a 26 year-old woman with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Postgrad Med J* 1987; 63: 781.
3. DiFino SM, Lachant NE, Kirshner JJ, Gottlieb AJ. Adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Clinical findings and response to therapy. *Am J Med* 1980; 69: 430.
4. Humphreys RP, Hockley AD, Freedman MH, Saunders EF. Management of intracerebral hemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Neurosurg* 1976; 45: 430.
5. Ambriz-Fernández R, Sinco-Angeles A, Avilés-Miranda A, Chávez-Vela J, Pizzuto-Chávez J. Púrpura trombocitopénica idiopática en

- 255 casos adultos. Utilidad de la prednisona tardía en la púrpura crónica. *Gac Med Mex* 1983; 119: 162.
6. Shulman NR, Jordan JU. Platelet immunology. En: Colman RW, Hirsch J, Marder VJ, Salzman EW (ed.). *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice*. Philadelphia: Lippincott, 1982: 274.
7. Anónimo. Platelet transfusion therapy. *Lancet* 1987; 2: 490.
8. Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric trial of the Co-operative Latin American Group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984; 64: 1179.
9. Lacey JV, Penner JA. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in the adult. *Semin Thromb Hemost* 1977; 3: 160.
10. Von Dem Borne AEGK, Vos JJE, Pegels JG, Thomas LLM, Van der Lelie H. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *Brit Med J* 1988; 296: 249.
11. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elder patients. *Lancet* 1986; 2: 217.
12. Ahn YS, Harrington WJ, Seelman RC, Eytel CS. Vincristine therapy of idiopathic and secondary thrombocytopenias. *New Engl J Med* 1974; 291: 376.
13. Manorahan A. Vincristine by infusion for childhood acute immune thrombocytopenia. *Lancet* 1986; 1: 317.
14. Jackson CW, Edwards CC. Evidence that stimulation of megakaryocytopoiesis by low dose vincristine results from an effect on platelets. *Brit J Haematol* 1977; 36: 97.
15. Tangun Y, Atamor T. More on vincristine in treatment of ITP. *New Engl J Med* 1977; 297: 84.
16. Ries CA. Vincristine for treatment of refractory autoimmune thrombocytopenia. *New Engl J Med* 1976; 296: 1136.
17. Barbano G, Saleh MN, Mori PG, LoBuglio AF, Shaw DR. Effect of intravenous gammaglobulin on circulating and platelet bound antibody in immune thrombocytopenia. *Blood* 1989; 73: 662.

