

Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune crónica. Buscando algo mejor. Revisión.

Gilberto Vizcaíno¹, María Díez-Ewald¹ y Jennifer Vizcaíno-Carruyo².

¹Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. ²Servicio de Hematología, Hospital Central Dr. Urquinaona. Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: Trombocitopenia immune, anticuerpos antiplaquetarios, esplenectomía, inmunosupresores.

Resumen. La Púrpura Trombocitopenica Inmune crónica (PTIc) se ha convertido en un campo de múltiples ensayos terapéuticos. Más de 20 tipos de tratamiento han sido utilizados para obtener una respuesta plaquetaria favorable y prolongada. El tratamiento de la PTIc está orientado a inhibir la producción de anticuerpos antiplaquetarios, mediante interferencia del macrófago del sistema retículo endotelial y bloqueo de la respuesta antigénica disminuyendo en consecuencia la amplificación del estímulo inmunológico. Los esteroides tipo glucocorticoides y la esplenectomía constituyen el tratamiento de primera línea, en caso de no obtener respuesta se emplean los inmunosupresores no esteroideos y las inmunoglobulinas tipo IgG o anti-D. Se han reportado también ensayos terapéuticos con medicamentos inmunomoduladores. Recientemente con el advenimiento de nuevos fármacos destinados a estimular la producción plaquetaria en médula ósea, se ha abierto una nueva vía en el tratamiento de la PTIc. No obstante, la esplenectomía permanece aún como el tratamiento más simple, seguro y eficaz en PTIc. El criterio que debe prevalecer para obtener el bienestar del paciente, es que ningún tratamiento en PTIc debe estar enfocado a obtener una cuenta plaquetaria normal, sino a alcanzar niveles hemostáticos seguros con ausencia de manifestaciones hemorrágicas por tiempo prolongado. Inclusive, a pesar de persistir la trombocitopenia, el médico puede optar por mantenerlo sin tratamiento con la sola observación clínica estricta. Finalmente, se debe tomar en cuenta el costo beneficio a la hora de tomar la decisión de tratar estos pacientes, el cual se inclinaría hacia aquellos que proporcionen bajo costo y mínimos efectos secundarios.

Treatment of the Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. Looking for something better. Review.

Invest Clin 2009; 50(1): 95 - 108

Key words: Immune thrombocytopenia, platelets antibodies, splenectomy, immunosuppressors.

Abstract. Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (cITP) has become a field of multiple therapeutic assays. More than 20 types of treatment have been developed to obtain a favorable and prolonged platelet response. The treatment of cITP is oriented to inhibit the antiplatelet antibodies production by interference with the macrophage of the reticulum endothelial system and a blockade of the antigenic response with a decrease in the amplification of the immunological response. Steroids of the glucocorticoids type and splenectomy constitute the first line of treatment. Failure of these treatments leads to the use of second line drugs such as non steroid immunosuppressors and the immunoglobulins type IgG and anti-D. Therapeutic assays with others immunomodulators have been reported. The introduction of new drugs destined to increase the megakaryocytic bone marrow platelet production, has opened a new way to treat the cITP. However, the splenectomy remains as the simplest, safest and most effective treatment in cITP. The principal criteria does not have to be focused on obtaining a normal platelet count, but to reach safe hemostatic levels in absence of hemorrhage, for a prolonged time. On the other hand, despite the persistence of thrombocytopenia, the hematologist can choose to maintain the patient with no treatment and with only a strict clinical observation. It is obvious that the cost-benefit from the different treatments is inclined towards those of lower cost and minimal secondary effects.

Recibido: 23-04-2008. Aceptado: 05-06-2008.

INTRODUCCIÓN

La Púrpura Trombocitopénica Inmune o Idiopática (PTI) es una enfermedad hemorrágica mediada por anticuerpos antiplaquetarios los cuales ocasionan una acelerada destrucción de plaquetas circulantes, combinada con una deficiente producción de plaquetas. La historia clínica, el examen físico y las pruebas de laboratorio diagnostican la PTI como una trombocitopenia aislada, expresada generalmente por sangrado mucocutáneo de variable intensidad sin otros hallazgos clínicos (v.g. dolor óseo, he-

patomegalia, esplenomegalia o adenopatías). La PTI se expresa en formas aguda y crónica, la primera suele presentarse más frecuentemente en niños, no es raro que esté precedida por un episodio infeccioso y puede ocurrir la remisión espontánea. La forma crónica, se presenta principalmente en adultos y se establece como aquella donde no ha habido respuesta terapéutica por un período mayor a seis meses de evolución de la enfermedad. El estudio de sangre periférica revela escasas plaquetas con presencia de macroplaquetas y no se observan anomalías eritrocitarias ni leucocita-

rias. El examen de médula ósea, aunque existe una tendencia a no practicarlo en el inicio, ciertos datos que sugieren su realización (edad avanzada, refractoriedad al tratamiento, órganomegalia, etc.). Otros procedimientos diagnósticos no son apropiados y solo son indicados bajo circunstancias especiales como la detección de anticuerpos antiplaquetarios y la sobrevida plaquetaria. En el diagnóstico diferencial debe excluirse otras causas de trombocitopenia como lupus eritematoso sistémico, VIH, Síndrome antifosfolípido primario, infección viral, neoplasia o exposición a drogas.

Han transcurrido muchos años desde que Harrington y col. (1), demostraron la naturaleza inmunológica de esta enfermedad; diversos métodos de laboratorio han puesto en evidencia la presencia de inmunoglobulinas y receptores antigénicos en la membrana plaquetaria. El conocimiento más profundo de la fisiopatología de la PTI en relación con los mecanismos de destrucción y producción plaquetaria, han impulsado el surgimiento de un arsenal terapéutico muy amplio que sumado a la esplenectomía como procedimiento quirúrgico en trombocitopenia crónica muestran un espectro de resultados muy heterogéneo.

Como consecuencia de la diversidad de opiniones (2) en relación con la terminología empleada, los métodos de diagnóstico, las cifras plaquetarias a considerar, la respuesta al tratamiento, la clasificación de la misma y el tipo de tratamiento a utilizar, es por lo que organizaciones hematológicas (3, 4) como la Sociedad Americana de Hematología (www.Hematology.org/policy/guidelines/idiopathic.cfm) y la Sociedad Británica de Hematología (www.beshguidelines.com), han publicado guías de práctica clínica basadas en la evidencia, como instrumentos válidos para unificar criterios de diagnóstico y tratamiento en PTI. Del mismo modo, las revisiones sobre PTI proporcionan sufi-

ciente información para la puesta al día sobre esta enfermedad (5-8).

Sin embargo, todavía existen diferencias de criterio, que algunas veces no concuerda con lo expresado en las guías de práctica clínica, en este mismo contexto se impone muchas veces, la asociación entre el juicio crítico del médico y la mejor evidencia clínica disponible para lograr en definitiva la mejoría clínica completa y mantener calidad de vida en los pacientes.

FISIOPATOLOGÍA

El desbalance que ocurre entre la destrucción aumentada de las plaquetas y su deficiente producción se traduce en la presencia de trombocitopenia. Como el proceso es mediado por anticuerpos, la membrana plaquetaria se expresa antigénicamente a través de sus glicoproteínas de membrana siendo el complejo de la glicoproteína IIb/IIIa el primero en ser identificado como receptor de inmunoglobulinas (9), aunque otras glicoproteínas de membrana (Ib/IX, Ia/IIa, IV y V) también pueden actuar como receptores de anticuerpos (10). El complejo antígeno-anticuerpo en la superficie plaquetaria es captado a través del fragmento Fc γ , por receptores específicos localizados en la superficie del macrófago, el cual al activar la fagocitosis, internaliza, digiere y degrada el complejo antigénico ocasionando la destrucción de la plaqueta. Recientemente, se ha involucrado mecanismos de citotoxicidad directa o participación de la vía del complemento en la lisis plaquetaria, cuando los anticuerpos predominantes van dirigidos contra la glicoproteína Ib (11). La respuesta inmune es amplificada debido a que posteriormente el macrófago presenta estas glicoproteínas para su reconocimiento a los linfocitos T colaboradores, en presencia de moléculas pertenecientes al complejo mayor de histocompatibilidad clase II

(CMH II), moléculas coestimuladoras como CD 154 con su ligando CD 40 y el receptor CD4 intervienen en la activación de linfocitos T col (T helper) además de mediadores químicos como la citocinas (12) (interleucina 2 y el interferón γ). Los linfocitos T estimulados presentan a su vez este complejo inmunológico a linfocitos B para el procesamiento de los mismos con la producción de anticuerpos dirigidos contra epitopes (gli-

coproteínas de membrana) en la superficie de las plaquetas reiniciando de esta manera el ciclo de sensibilización, captación, fagocitosis y amplificación de la respuesta inmune (Fig. 1). Recientemente, otro aspecto considerado en la fisiopatología de la PTI está relacionado con la deficiente producción plaquetaria por el megacariocito, debido a la acción de anticuerpos antiplaquetarios sobre la membrana de este en la

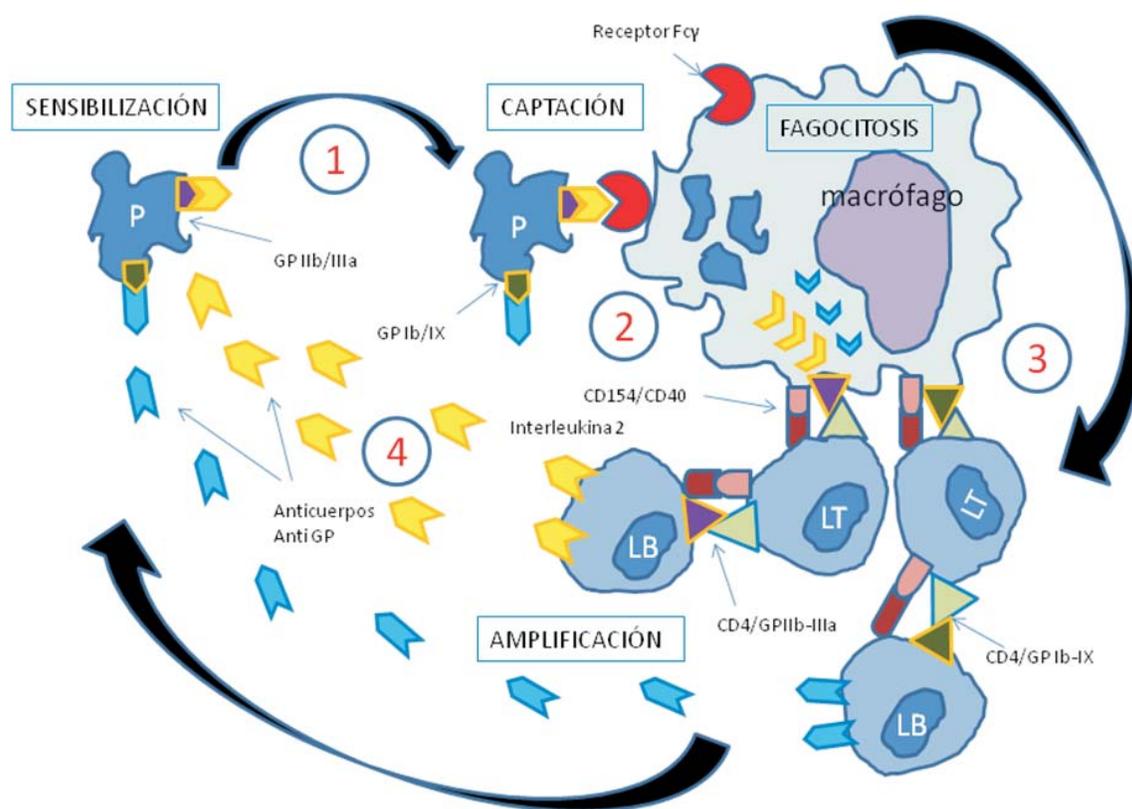


Fig. 1. El ciclo de la respuesta inmunológica en la Púrpura Trombocitopénica Inmune. La sensibilización plaquetaria (1) comienza con la fijación de anticuerpos (flechas amarillas y azules) mayoritariamente del tipo IgG a determinantes antigénicos en la membrana plaquetaria principalmente los complejos de glicoproteínas IIb/IIIa y Ib/IX. La plaqueta con el complejo antígeno-anticuerpo es captada (2) por macrófagos del sistema retículo endotelial mediante receptores para el fragmento Fc γ de la inmunoglobulina, una vez ligada la plaqueta es fagocitada (3) con la consiguiente internalización, digestión y degradación. Estas glicoproteínas son presentadas *de novo* a linfocitos T colaboradores mediante la presencia de moléculas coestimuladoras para la activación del linfocito T, como son el antígeno CD154 y su ligando CD40, además de CD4 y la interleucina 2. Los linfocitos activados se unen a través de puentes formados por los complejos inmunológicos descritos anteriormente a clones de linfocitos B para que por intermedio de proteína tipo cinasas se produzcan nuevas cohortes de anticuerpos antiplaquetarios, los cuales van a amplificar la respuesta inmunológica (4).

médula ósea (13). Paradójicamente los niveles de trombopoyetina el principal regulador de la producción plaquetaria en médula ósea están normales en pacientes con PTI, mientras que en otras condiciones clínicas como anemia aplásica o insuficiencia de la médula ósea están elevados (14). El porqué de este hallazgo no es bien conocido, probablemente implicaría que el hígado principal productor de trombopoyetina, no es capaz de incrementar sus niveles y estimular la producción plaquetaria (15).

TRATAMIENTO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE CRÓNICA

El tratamiento en PTI crónica está orientados a disminuir o bloquear la producción de anticuerpos, inhibir la captación por receptores Fc del macrófago, eliminar el sitio de mayor destrucción plaquetaria y aumentar la producción plaquetas por la médula ósea (Fig. 2). El tratamiento ideal sería aquel que en ausencia de manifestaciones hemorrágicas, obtuviera una respuesta plaquetaria sostenida o permanente, a niveles hemostáticos aceptables y con mínimos efectos secundarios.

Por su evolución generalmente benigna, sin complicaciones severas que coloquen en riesgo la vida del paciente, la PTIc se ha convertido en un verdadero campo de experimentación terapéutica. La literatura médica ha reportado más de 20 esquemas terapéuticos, algunos de ellos anecdóticos, con resultados muy diversos en cuanto a la respuesta plaquetaria (16).

Para describir los términos de la respuesta plaquetaria a los tratamientos utilizados, se tomaran como referencia los utilizados por Ruggieri y col. (2): la remisión completa se define como el incremento del número de plaquetas igual o superior a $150 \times 10^9/L$ y remisión parcial entre 50 y $150 \times 10^9/L$. Una respuesta favorable englo-

ba la remisión completa o parcial. Como respuesta fallida, recaída o nivel crítico de riesgo para el paciente, se considera la cifra de plaquetas igual o menor a $30 \times 10^9/L$.

ESTEROIDES

Los glucocorticoides inhiben la formación de anticuerpos antiplaquetarios al interferir con las señales transductoras que van a activar los linfocitos T a través del receptor de la interleucina 2 (20). La terminología de PTI crónica, implica resistencia al tratamiento con esteroides, puesto que estas son drogas de primera línea en el tratamiento de la PTI. En fase crónica, pueden obtenerse remisiones sostenidas por largo tiempo (21) e inclusive remisiones espontáneas pero generalmente los esteroides solo producen elevación transitoria del conteo plaquetario, el cual disminuye a medida que se reduce la dosis del medicamento (22). En consecuencia, su uso se restringe al mantenimiento prolongado en casos donde no está indicada la esplenectomía. Su empleo más frecuente es en aquellos casos que van a ser sometidos a esplenectomía, para ir al acto operatorio con un número aceptable de plaquetas. Los efectos adversos de este tipo de tratamiento son el hipercortisolismo, la osteoporosis, la hiperglicemia, presencia de cataratas, etc. El rango de remisión completa y sostenida con el uso de prednisona o prednisolona (1 a 2 mg/Kg/día por tres a cuatro semanas), dexametasona (23, 24) ($40 \text{ mg} \times \text{día} \times 4 \text{ días}$ al mes hasta 6 ciclos) y metilprednisolona (21) ($20 \text{ mg} \times \text{día} \times 7 \text{ días}$), en PTIc es del 20 a 30% y de remisión parcial alrededor de 40%.

ESPLENECTOMÍA

Una vez que el paciente con PTI pasa a la fase crónica o refractaria al tratamiento inmunosupresor, se plantea la esplenectomía como alternativa terapéutica con el ob-

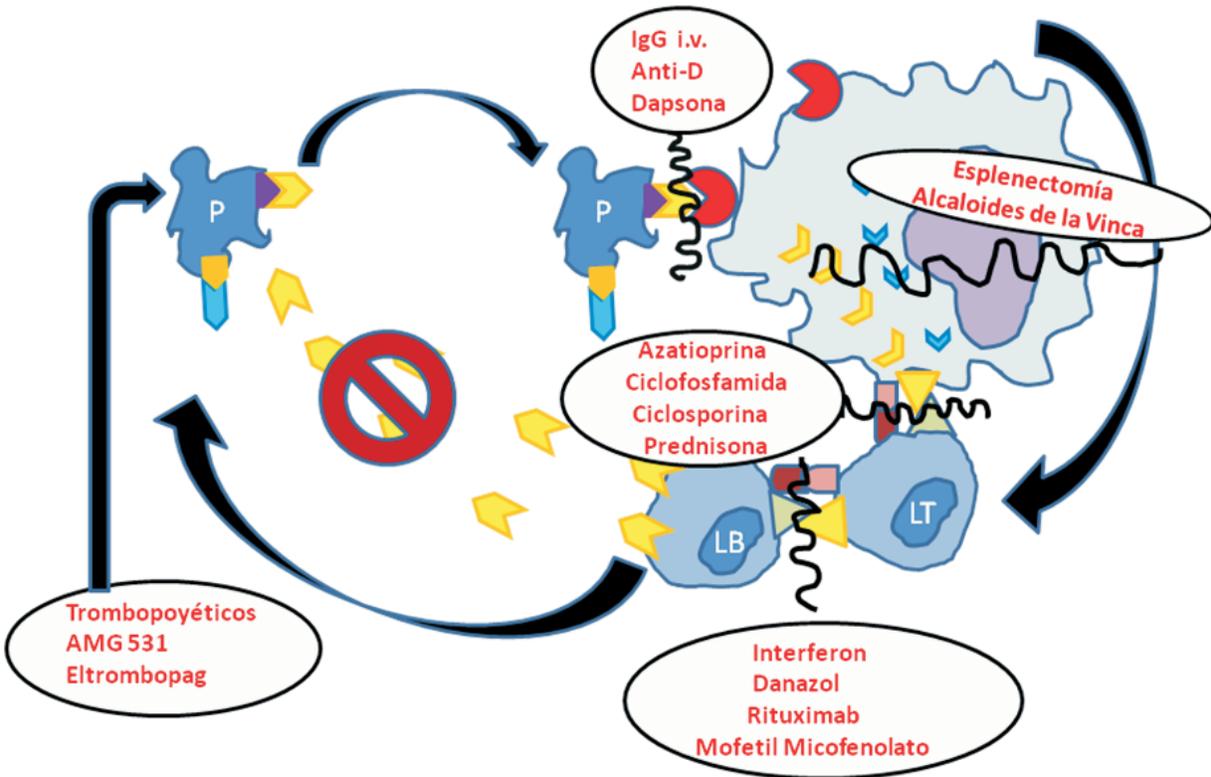


Fig. 2. Mecanismos de acción de los diferentes tratamientos en Púrpura Trombocitopénica Inmune. La fisiopatología de la respuesta inmunológica en PTI, permite diseñar los mecanismos de acción de los procedimientos terapéuticos en PTI, los cuales tienen como objetivo principal impedir la formación de anticuerpos antiplaquetarios provocando un estado de anergia. La IgG Intravenosa a altas dosis y la IgG anti-D bloquean la captación del complejo antígeno-anticuerpo de la membrana plaquetaria realizado por receptores Fc del macrófago del sistema retículo-endotelial y describiéndose además la formación de anticuerpos anti-idiotípicos contra inmunoglobulinas antiplaquetarias con el uso de la IgG IV. Dapsona, una sulfona utilizada como agente antimicrobiano, produce metahemoglobinemia y hemólisis con posible mecanismo de competencia fagocítica de glóbulos rojos por parte del macrófago. La esplenectomía es realizada para eliminar el mayor sitio de destrucción plaquetaria y a la vez de mayor producción de anticuerpos; los alcaloides de la vinca estimulan la trombopoyesis y pueden ocasionar atrofia esplénica por infusión de plaquetas cargadas con Vinblastina. Los esteroides (Prednisona, Prednisolona, Dexametasona, Metilprednisolona) ocasionan disminución de la respuesta inmune por inhibición de la activación de linfocitos T a través del bloqueo de citocinas (interleukina 2), de igual manera los inmunosupresores no esteroideos (Azatioprina, Ciclofosfamida, Ciclosporina) actúan impidiendo la presentación de moléculas antigénicas a los linfocitos T por parte del macrófago. Danazol, Interferón, Rituximab (anti CD20) y el Micofenolato mofetil actúan impidiendo la formación de anticuerpos por los linfocitos B al bloquear su interacción con linfocitos T activados. Recientemente se ha publicado el efecto de drogas que actúan sobre la megacariocitopoyesis, estimulando la producción plaquetaria a través de agentes trombopoyéticos como Eltrombopag y AMG 531.

jetivo de suprimir el sitio de mayor destrucción plaquetaria y de producción de anticuerpos. La esplenectomía permanece aún como el tratamiento más efectivo en PTI crónica con una respuesta del 75% a largo plazo, pero 20 % de ellos puede recaer. No obstante, la mayoría aunque trombocitopénicos, pueden no necesitar terapia medicamentosa (17). El estudio más reciente sobre esplenectomía y sus consecuencias en 135 series de casos (2.623 pacientes adultos), revela 66% de remisión completa, pero ningún parámetro clínico, terapéutico o de laboratorio fue predictivo para la respuesta postoperatoria, así como tampoco de la duración de la misma, la mortalidad por esplenectomía fue de 1% y las complicaciones postoperatorias tuvieron un promedio de 10%. Aunque el riesgo quirúrgico es de tomar en cuenta, la baja mortalidad y el alto porcentaje de remisiones completas por tiempo prolongado, permiten concluir que la esplenectomía indicada correctamente, es la primera alternativa terapéutica en pacientes con PTI crónica (18). La ausencia de cuerpos de Howell-Jolly en eritrocitos de sangre periférica, mas recidiva de trombocitopenia hace pensar en la presencia de bazo supernumerario. La complicación principal de la esplenectomía es la sepsis, por tal motivo todos los pacientes deben ser inmunizados con las vacunas antineumococcica, *Haemophilus influenzae* y antimeningococo. No obstante, es de hacer notar que actualmente la tendencia a realizar esta intervención quirúrgica en pacientes con trombocitopenia inmune refractaria a tratamiento médico está disminuyendo (19).

INMUNOSUPRESORES NO ESTEROIDEOS

La respuesta completa promedio a los alcaloides de la vinca (25, 26) (vinblastina 5 a10 mg IV diarios por 1 a 4 semanas), Vincristina (0,03 mg/Kg diarios I.V. × un

mes), azatioprina (27, 28) (2 mg/Kg/día por seis meses) y ciclofosfamida (29, 20) (1 a 2 mg/kg/día hasta seis meses), solo se obtiene en el 10-20% de los casos con PTI crónica y 40 % de ellos solo logran remisión parcial. Los efectos adversos más comunes son aquellos relacionados con la citotoxicidad que puede ir desde neutropenia hasta la mielosupresión. La dosis de Ciclosporina es de 1,25 a 2.5 mg/Kg VO cada 12 hrs, ajustando la dosis a los niveles de creatinina sérica. Un estudio de 18 pacientes esplenectomizados (31) mostró 50% de respuesta favorable, de ellos 30% no continuó el tratamiento por los efectos secundarios de la droga (cefalea, hipertensión y mialgias).

INMUNOGLOBULINAS

Como una alternativa en el tratamiento de la PTIc especialmente previo a la esplenectomía se ha usado la IgG Intravenosa a altas dosis (1 g × kg × 1 dosis o 0.4 g × Kg de 3 a 4 dosis), aparentemente quienes responden favorablemente a la IgG i.v también lo hacen a la esplenectomía y los que no respondieron tampoco lo lograron con la esplenectomía (32). Como terapia de mantenimiento solo alcanzan respuesta estable el 37%, además la vía intravenosa y los altos costos objetan su uso rutinario (33). También la IgG i.v se utiliza como tratamiento de emergencia cuando está en riesgo la vida de un paciente trombocitopénico. El uso combinado de IgG IV con otras drogas en PTIc o refractaria ha obtenido respuesta en 70% de los pacientes (34).

La IgG anti-D (a dosis usual de 50µg/kg) también ha sido empleada como tratamiento en pacientes Rh+ con trombocitopenia crónica, para prevenir o cuando no está indicada la esplenectomía (35, 36). La utilización de bajas dosis por vía intramuscular (300 µg) produjo una respuesta favorable de 94,4% a la semana y 33% mantuvo una respuesta prolongada de varios

meses (37). Un estudio comparativo entre IgG anti-D (una única dosis de 300 μg IM) sola, combinada con prednisona (0,5 mg/Kg) e Inmunoglobulina humana polivalente (640 mg IM) mostró una respuesta plaquetaria favorable de 74% cuando se usó anti-D sola o combinada y 42% con la Ig humana polivalente, los pacientes no esplenectomizados respondieron mejor a los diferentes tratamientos (62% vs 45%), con resultados superiores en niños (75,5%). Se obtuvo remisión prolongada en 45% de todos los pacientes que recibieron anti-D y del grupo que recibió Ig humana polivalente solo en 28,5%. Llama la atención que uno de los pacientes con respuesta prolongada era Rh(-) por lo que se especula que el mecanismo de acción va más allá de un simple bloqueo o saturación de receptores Fc (38). En general hubo remisión completa en 40% de los pacientes y remisión parcial en 70% de ellos, la duración de la respuesta es variable y su mayor complicación fue la hemólisis extravascular, generalmente leve, que no ameritó transfusiones y desapareció una vez se omitió el tratamiento (39). Se recomienda su empleo en aquellos casos con PTIc seleccionados, especialmente no esplenectomizados y que no hayan recibido inmunoglobulinas con anterioridad, el tratamiento es seguro, con escasas complicaciones y de bajo costo (38).

INMUNOMODULADORES

Entre este grupo de medicamentos se encuentra el Rituximab, un conocido monoclonal anti-CD20, usado comúnmente como coadyuvante en quimioterapia de linfomas y leucemias. Es utilizado en pacientes con enfermedades autoinmunes por su habilidad en reducir la producción de anticuerpos por los linfocitos B al causar depleción causada principalmente por apoptosis de células B (40), sin embargo aunque el rituximab (dosis usual, 375 mg/m² \times 4 semanas) obtuvo

repuesta en 62,5% de los pacientes adultos con PTIc, solo 15 a-20% de ellos lograron una respuesta a largo plazo, por lo que no es posible sacar conclusiones debido a la evidencia insuficiente, el escaso número de pacientes y que los estudios no fueron controlados, por lo tanto su uso podría ser recomendado en aquellos pacientes de alto riesgo para esplenectomía (41).

Recientes publicaciones reportan el uso de el mofetil micofenolato (MMF) en dosis recomendada de 1.5-2 g/día v.o hasta seis semanas, como tratamiento de enfermedades autoinmunes. En PTIc es usada como droga de segunda línea y se obtienen resultados favorables entre 55 y 80% de los pacientes con respuesta prolongada en 24 a 33% de ellos (42). Los estudios realizados con el MMF son escasos, con pocos pacientes y hasta el momento no es posible establecer conclusiones definitivas.

El interferón alfa en dosis 3×10^6 U s.c tres veces \times semana \times 4 semanas, ha sido empleado en pocos paciente con PTIc con resultados poco alentadores. La respuesta inicial (70%) en algunos pacientes, es revertida al suspender el tratamiento. Se recomienda solo en casos donde se desea incrementar el número de plaquetas previo a esplenectomía (43, 44).

TROMBOPOYÉTICOS

Recientemente se ha utilizado Eltrombopag, que es una molécula no peptídica similar al factor de crecimiento plaquetario, en 117 pacientes refractarios con PTIc, a dosis de 30, 50 y 75 mg diarios, obteniéndose 80% de respuesta favorable a los 15 días de tratamiento de tipo dosis dependiente con una duración de la respuesta de un máximo de 85 días (45), los efectos colaterales fueron similares al grupo placebo caracterizados en su mayoría por cefalea. El AMG 531, es una molécula bipeptídica no inmunogénica estimulante de la trombopo-

yesis. En un estudio de 16 pacientes, la respuesta plaquetaria favorable se obtuvo con una sola dosis en 58% de los pacientes y con múltiples dosis en 75% (46). A la luz de resultados preliminares, las expectativas de los agentes trombopoyéticos en PTIc son alentadoras; no obstante, quedan todavía muchas interrogantes por contestar como los efectos secundarios, la duración de la respuesta y la influencia del nivel de anticuerpos antiplaquetarios, puesto que su mecanismo de acción no interfiere con la producción de los mismos.

TERAPIA COMBINADA

Otra alternativa terapéutica a la utilización de esteroides y la esplenectomía, es la combinación de drogas de diferente mecanismo de acción en pacientes con PTIc. Un estudio realizado con IgG i.v, Metilprednisolona, alcaloides de la vinca y/o anti-D, en 35 pacientes obtuvo 75% de respuesta favorable ($> 50 \times 10^9/L$) por tiempo prolongado (34). La terapia de combinación tipo CHOPP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona) o CEV(ciclofosfamida, etopósido y vinblastina), fue empleada en 10 pacientes con 60% de respuesta inicial y 40% prolongada (47).

OTROS TRATAMIENTOS

La Dapsona (75 mg/día), es un agente antimicrobiano tipo sulfona utilizado como tratamiento de la lepra y en otras enfermedades dermatológicas. Esta droga aumenta el número de plaquetas probablemente por interferencia con el mecanismo de fagocitosis macrófagica hacia plaquetas opsonizadas, porque produce metahemoglobinemia y hemólisis, es decir, un mecanismo de inhibición competitiva a nivel del sistema retículo endotelial (48, 49). La respuesta favorable fue aproximadamente del 60% y la

duración máxima de la respuesta fue de 14 meses (50).

La lista de otros ensayos terapéuticos en PTI crónica incluye vitamina C, cloro-deoxiadenosina, colchicina, plasmaferesis, inmunoabsorción con proteína A e interleucina 11, todos ellos con series de casos de pocos pacientes o reportes de casos y cuyos resultados han sido irrelevantes.

Helicobacter pylori

En publicaciones recientes (51, 52), se menciona que 45 a 75% de los pacientes con PTI presentan infección por *Helicobacter pylori* y que la erradicación del mismo es efectiva en 84 a 100% de los pacientes con PTIc. En 25 a 46% hubo remisión completa y en 44% remisión parcial (51, 53). La reactividad cruzada entre los anticuerpos IgG plaquetarios y la proteína CagA del *H. pylori* sugiere que un mimetismo molecular juega un papel importante en la patogénesis de un grupo de pacientes con PTIc (52). En la actualidad no hay conclusiones definitivas sobre la importancia de este hallazgo, solo existen reportes en Japón e Italia y si esto se confirma fehacientemente es posible que la detección de *H. pylori* en pacientes con PTI crónica pase a ser una prueba rutinaria.

COMENTARIOS

La evidencia clínica muestra una heterogeneidad en cuanto a terminología, conceptos de respuesta plaquetaria, tratamientos y diversidad de resultados en pacientes con PTIc, como consecuencia de ello, no existen pautas definitivas para el tratamiento de la PTIc. Esta situación, permite hacer las siguientes preguntas para que el médico general, internista o hematólogo asuma una posición de acuerdo con su experiencia y juicio crítico al decidir la conducta terapéutica ante un paciente con PTIc.

¿CUÁLES SON LOS ENUNCIADOS PRINCIPALES EN RELACIÓN CON LA PTI CRÓNICA?

Las guías de práctica clínica o revisiones sistemáticas son solo elementos de orientación en el tratamiento de casos con PTI crónica, puesto que se basan en observaciones u opiniones de expertos. El médico debe hacer uso de un buen juicio crítico tomando en cuenta las condiciones del paciente y la evidencia científica disponible para indicar el tratamiento apropiado.

La PTI crónica es una enfermedad de curso generalmente benigno, con baja morbi-mortalidad (54) y en la gran mayoría de los casos, el tratamiento es ambulatorio, lo que hace posibles ensayos experimentales con diferentes tipos de tratamiento en la búsqueda de alternativas que puedan lograr la curación de la misma. No obstante la respuesta favorable por tiempo prolongado a los diferentes esquemas de tratamiento alcanza un promedio de 40%.

El diseño de los estudios clínicos en PTI crónica muestra una falta general de rigurosidad en los diferentes ensayos terapéuticos con pocos casos estudiados y en consecuencia son estudios con bajo poder estadístico que no permiten establecer conclusiones definitivas. Por tal motivo, la decisión de escoger determinado tratamiento, está usualmente basada en la experiencia y preferencia del médico porque la evidencia científica disponible, en su mayoría no está apoyada por estudios aleatorios controlados (55).

El principal objetivo del tratamiento es eliminar, reducir o bloquear la formación de anticuerpos antiplaquetarios. En los pacientes con remisión completa donde se observa una cuenta plaquetaria normal, esta puede ser interpretada como curación o como un estado trombocitolítico compensado (cuenta normal con sobrevida plaquetaria acertada) con presencia de anticuer-

pos antiplaquetarios (56). En todo caso estos últimos no ameritan tratamiento médico, pero es posible una recaída después de varios años, sobre todo en aquellos casos con persistencia subliminal de anticuerpos.

¿QUÉ RECOMENDACIONES SE PUEDEN EXTRAER RESPECTO AL TRATAMIENTO DE LA PTI CRÓNICA?

“No son las plaquetas, es la clínica”. Sorpresivamente muchas revisiones y ensayos clínicos sobre PTI, todavía mencionan y focalizan la cuenta plaquetaria para establecer respuesta o no al tratamiento, más aún algunas revisiones señalan que existe una relación entre el número de plaquetas y los síntomas de hemorragia (57), cuando en realidad el objetivo primordial es llegar a un nivel hemostático, sea cual fuere la cuenta plaquetaria, en donde el paciente no presente manifestaciones hemorrágicas por tiempo prolongado y sin la adición de tratamiento médico.

“Tratar o no tratar, esa es la cuestión”. ¿Hasta que punto un paciente con PTI crónica debe ser tratado con medicamentos en forma prolongada? Mientras mayor sea la duración del tratamiento existe mayor posibilidad de efectos adversos o secundarios, además la condición *sine e qua non* es, que al reducir u omitir el tratamiento el conteo plaquetario disminuye. Se han descrito remisiones espontáneas, pero si el paciente no logra remisión completa prolongada, debe tomarse la decisión de continuar el tratamiento o suspenderlo. Muchos pacientes mencionan que “el tratamiento es peor que la enfermedad”, puesto que algunos de ellos solo presentan manifestaciones hemorrágicas leves, pero los efectos secundarios del tratamiento pueden ser severos (58). ¿Existe riesgo de complicaciones para la vida el paciente? ¿Su calidad y expectativa de vida disminuyen? Estas preguntas pueden ayudar a dilucidar si se toma la deci-

sión de no tratar, cambiar o modificar el tratamiento.

El costo-efectividad de los diferentes tratamientos en PTI crónica. Descartando el uso de esteroides y esplenectomía, que son las opciones de primera línea y tomando en cuenta que en PTI crónica el resultado de los diferentes ensayos terapéuticos es el mismo en cuanto a obtener una respuesta prolongada, es obvio que la relación costo-beneficio será mejor en aquel tratamiento de más bajo costo y con mínimos efectos secundarios.

La presencia de trombocitopenia y anticuerpos antiplaquetarios puede ser demostrada en otras enfermedades autoinmunes, de tal manera que una PTIc inicialmente diagnosticada como tal, posteriormente puede ser identificada como otra enfermedad autoinmune (59). Del mismo modo, paciente con factores de riesgo (abuso de drogas, promiscuidad) debería ser descartada hepatitis C o HIV. La trombocitopenia y edad avanzada puede ser indicio de lupus eritematoso sistémico, síndrome mielodisplásico o cáncer (60).

Unas consideraciones especiales merece el tratamiento de la mujer embarazada con PTI crónica por las consecuencias que esta pueda tener sobre ella y el feto. La trombocitopenia es generalmente moderada ($>70 \times 10^9/L$) y la mortalidad es baja. En ausencia de síntomas la mejor opción es no tratar manteniendo una buena vigilancia durante los dos primeros trimestres y luego acortar progresivamente el tiempo del control médico a medida que se acerca la fecha del parto. En el tercer trimestre, en aquellas pacientes que ameriten tratamiento, los más recomendados son la IgG i.v. y la prednisona a bajas dosis, no se recomienda la esplenectomía ni los citostáticos inmunosupresores los cuales están contraindicados. El aspecto que genera más controversia está en la vía de extracción del feto, la toma de la decisión si es mediante la cesá-

rea o la vía vaginal depende casi siempre de la experiencia del médico hematólogo, del obstetra y el anestesiólogo, porque ambas vías no difieren mucho en cuanto a resultados y complicaciones. La anestesia epidural no debe representar ningún problema si la cuenta plaquetaria es superior a $50 \times 10^9/L$ (8, 61) y en todo caso, la hemorragia no suele ser severa y es fácilmente controlable.

CONCLUSIONES

La PTI es una enfermedad cuyo diagnóstico se hace por exclusión, el riesgo de hemorragia es bajo y el tratamiento está indicado cuando existen manifestaciones hemorrágicas y la cuenta plaquetaria está por debajo de $30 \times 10^9/L$. El tratamiento de primera línea lo constituyen los esteroides y en caso de pasar a fase crónica la esplenectomía continúa siendo el tratamiento de elección. Los ensayos terapéuticos en PTIc muestran que solo un 40% de los pacientes alcanza una respuesta favorable. No obstante, nuevos fármacos estimuladores de la trombopoyesis, han dado resultados promisorios en la búsqueda de mejores tratamientos que mantengan al paciente asintomático y con respuesta plaquetaria favorable de tipo permanente o prolongada.

REFERENCIAS

1. **Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV.** Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951; 38:1-10.
2. **Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F.** Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica* 2008; 93:98-103.
3. **George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R,**

- Okerbloom JA, Regan DH, Warrier I. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88:3-40.
4. **British Society of Haematology.** Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120:574-596.
 5. **Godeau B, Provan D, Bussel J.** Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol* 2007; 14:535-556.
 6. **Psaila B, Bussel J.** Immune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21:743-759.
 7. **Mc Millan R.** Classical management of refractory adult immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Blood Rev* 2002; 16:51-55.
 8. **Cines DB, Blanchette VS.** Immune thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 2002; 346:995-1008.
 9. **van Leeuwen EF, van der Ven JTM, Engelfriet CP, von der Borne AEGK.** Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 1982; 59: 23-26.
 10. **Kunicki TJ, Newman PJ.** The molecular immunology of human platelet proteins. *Blood* 1992; 80:1386-1404.
 11. **Webster ML, Sayeh E, Crow M.** Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by anti-platelet GPIIb/IIIa versus GPIIb α antibodies. *Blood* 2006; 108:943-946.
 12. **Beardsley D.** ITP in the 21st century. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 402-407.
 13. **MacMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J.** Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adults patients with chronic ITP. *Blood* 2004; 103:1364-1369.
 14. **Emmons RV, Reid DM, Cohen RL.** Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood* 1996; 87: 4068-4071.
 15. **Schwartz RS.** Immune thrombocytopenic purpura-From agony to agonist. *N Eng J Med* 2007; 357:2299-2301.
 16. **Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN.** Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy. *Ann Intern Med* 2004; 140:112-120.
 17. **Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S.** Idiopathic thrombocytopenic purpura: Current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost.* 2008; 99:4-13.
 18. **Kojouri K, Vessely S, Terrell DR, George JN.** Splenectomy for adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response and surgical complications. *Blood* 2004; 104:2623-2634.
 19. **George JN.** Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1664-1672.
 20. **Paliogianni F, Ahuja SS, Balow JP, Balow JE, Boumpas DT.** Novel mechanism for inhibition of human T cells by glucocorticoids: glucocorticoids inhibit signal transduction through IL-2 receptor. *J Immunol* 1993; 151:4081-4089.
 21. **Ozsoylu S.** High-dose intravenous methylprednisolone for the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ped Rev Commun* 1987; 2:29-49.
 22. **Schwartz RS.** Treating chronic idiopathic thrombocytopenic purpura – A New application of an old treatment. *N Engl J Med* 1994; 330:1609.
 23. **Caulier MT, Rose C, Roussel MT, Huart C, Bauters F, Fenaux P.** Pulsed high-dose dexamethasone in refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 10 cases. *Br J Haematol.* 1995; 91:477-479.
 24. **Demiroglu H, Dundar S.** High-dose pulsed dexamethasone for immunethrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1997; 337:425-427.
 25. **Ahn YS, Harrington WJ, Seelman RC, Eytel CS.** Vincristine therapy of idiopathic

- and secondary thrombocytopenias. *N Engl J Med.* 1974; 291:376-80.
26. **Ahn YS, Harrington WJ, Mylvaganam R, Allen LM, Pall LM.** Slow infusion of vinca alkaloids in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 1984; 100:192-196.
 27. **Sussman LN.** Azathioprine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA.* 1967; 202:259-63.
 28. **Goebel KM, Gassel WD, Goebel FD.** Evaluation of azathioprine in autoimmune thrombocytopenia and lupus erythematosus. *Scand J Haematol.* 1973; 10:28-34.
 29. **Kumar S, Diehn FE, Gertz MA, Tefferi A.** Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. *Ann Hematol.* 2002; 81:312-319.
 30. **Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ.** Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995; 85:351-358.
 31. **Kappers-Klune MC, van Veer MB.** Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol* 2001; 114:121-125.
 32. **Law C, Marcaccio M, Tam P, Heddle N, Kelton JG.** High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 1997; 336:1494-1498.
 33. **Bussel JB, Pham LC, Aledort L, Nachman R.** Maintenance treatment of adults with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura using repeated intravenous infusions of gammaglobulin. *Blood* 1988; 72:121-127.
 34. **Boruchov DM, Gururanga S, Driscoll MC, Bussel JB.** Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2007; 110:3526-3531.
 35. **Waintraub SE, Brody JI.** Use of anti-D in immune thrombocytopenic purpura as a means to prevent splenectomy: case reports from two University Hospital Medical Centers. *Semin Hematol* 2000; 37:45-49.
 36. **El Alfy MS, Mokhtar GM, El-Laboudy MA, Khalifa AS.** Randomized trial of anti-D immunoglobulin versus low-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Hematol* 2006; 115:46-52.
 37. **Vizcaíno G, Diez-Ewald M, Leon M, Rubio M, Avila-Leon E, Urdaneta-Ramos B, García-Boscán L.** Respuesta plaquetaria a bajas dosis de inmunoglobulina G anti-D (Rhesus) en Púrpura Trombocitopénica Autoinmune Crónica. Estudio de 18 casos. *Invest Clin* 1988; 29:3-10.
 38. **Vizcaíno G, Diez-Ewald M, Arteaga-Vizcaíno M, Torres E.** Uso de la IgG anti-D (Rh) o inmunoglobulina humana polivalente intramuscular en el tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Autoinmune Crónica. *Invest Clin* 1992; 33:165-174.
 39. **Scaradavou A, Woo B, Woloski BMR.** Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997; 89:2689-2700.
 40. **Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, Fraser GA, Lim W, Kelton JG.** Systematic Review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146:25-33.
 41. **Cooper N, Evangelista ML, Amadori S, Stasi R.** Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura? *Curr Opin Hematol* 2007; 14:642-646.
 42. **Hou M, Peng J, Shi Y, Zhang C, Qin P, Zhao C.** Micofenolate Mofetil (MMF) for the treatment of steroids-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2003; 70:353-357.
 43. **Proctor SJ.** Alpha interferon therapy in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Cancer* 1991; 27 suppl:S63.68.
 44. **Donato H, Kohan R, Picón A, Rovó A, Rapetti MC, Schwartzman G, Lavergne M, De Galvagni A, Rosso A, Rendo P.** Alpha-interferon therapy induces improvement of platelet counts in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23:598-603.

45. Bussel JB, Cheng G, Saleh M, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, Kloczko J, Hassani H, Mayer B, Stone N, Arming M, Provan D, Jenkins JM. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 2007; 357:2237-2247.
46. Newland A, Caulier MT, Kappersklune M, Schipperus MR, Lefrere F, Zwaginga JJ, Christal J, Chen CF, Nichol JL. An open-label, unit dose finding study of AMG 531 a novel, thrombopoiesis stimulating peptibody in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 135:547-553.
47. Figueroa M, Gehlsen J, Hammond D, Ondreyco S, Piro L, Pomeroy T, Williams F, McMillan R. Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 1993; 328:1226-1229.
48. Godeau B, Durand JM, Roudot-Thoraval F. Dapsone for Chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br J Hematol* 1997; 97:336-339.
49. Godeau B, Oksenhendler E, Bierling P. Dapsone for autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1993; 44:70-72.
50. Damodar S, Viswabandya A, George B, Mathews V, Chandy M, Srivastava A. Dapsone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adults -a report on 90 patients. *Eur J Haematol* 2005; 75(4):328-31.
51. Kohda K, Kuga T, Kogawa K, Kanisawa Y, Koike K, Kuroiwa G, Hirayama Y, Sato Y, Niitsu Y. Effect of *Helicobacter pilory* eradication on platelet recovery in Japanese patient with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002; 118:584-588.
52. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, Okubo M, Zaitsu Y, Ariyoshi K, Nakamura Y, Nawata R, Oka Y, Shirai M, Tanizawa Y. Molecular mimicry of *Helicobacter pilory* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pilory*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 124:91-96.
53. Emilia G, Longo G, Luppi M, Gandini G, Morselli M, Ferrara L, Amarri S, Cagossi K, Torelli G. *Helicobacter pilory* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97:812-814.
54. Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97:2549-2554.
55. Bromberg ME. Immune thrombocytopenic purpura- The changing therapeutic landscape. *N Eng J Med* 2006; 355:1643-1645.
56. Vizcaíno G, Diez-Ewald M. Púrpura trombocitopénica autoinmune. Diferencia entre remisión verdadera y estado trombocitolítico compensado mediante determinación del tiempo de regeneración plaquetaria. *Invest Clin* 1987; 28:35-45.
57. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997; 126:307-314.
58. George JN, Vesely SK. Immune thrombocytopenic purpura-Let the treatment fit the patient. *N Eng J Med* 2003; 349: 903-905.
59. Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007; 14:557-573.
60. Pamuk GE, Pamuk ON, Başlar Z, Ongören S, Soysal T, Ferhanoglu B, Aydin Y, Ulkü B, Aktuğlu G, Akman N. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol* 2002; 81:436-40.
61. Cines DB, Bussel JR. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005; 106:2244-2251.