Artículo original
Med Int Méx 2015;31:3-12.

Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria. Experiencia en un solo hospital

Manuel Antonio López-Hernández
Liliana Medina-Guzmán
Martha Alvarado-Ibarra
José Luis Álvarez-Vera

Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

RESUMEN

Objetivo: evaluar la seguridad y eficacia de los tratamientos de primera y segunda línea contra la púrpura trombocitopénica inmunitaria en mayores de 15 años.

Material y método: estudio retrospectivo que incluyó pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria, de enero 2001 a diciembre de 2011. Como tratamiento de primera línea se administraron corticoesteroides (prednisona o hidrocortisona) o inmunoglobulina G (IgG). El tratamiento de segunda línea incluyó: esplenectomía, rituximab, danazol, inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina o micofenolato) y danazol. Se consideró respuesta completa cuando el conteo de plaquetas fue mayor de 100 x 10^9/L; parcial, con plaquetas > 30 x 10^9/L, sin sangrados, y sin respuesta los restantes.

Resultados: se incluyeron 116 pacientes; 74 eran mujeres. La edad media fue de 45 años (límites: 15 y 90). La media inicial de plaquetas fue 28 x 10^9/L (límites: 0 y 90). La media de seguimiento fue de 19 meses (límites: 12 y 120). Como tratamiento de primera línea se administraron corticoesteroides (n=108) o IgG (n=8). Se curaron 59 (51%) y hubo tres defunciones (3%) por hemorragia intracraneana. Las complicaciones incluyeron hipertensión e hiperglucemia (10 y 9 casos, respectivamente). Recibieron tratamiento de segunda línea 54 pacientes. La mayoría cursó con púrpura remitente; el número máximo de recaídas fue de 4. El tratamiento más frecuente fue la esplenectomía. Ninguno mostró tener más eficacia (p=0.55). Los resultados finales globales fueron: curación 82%, remisión parcial 3%, púrpura remitente 10%, púrpura resistente 2%. Las complicaciones fueron: infecciones, citopenias, elevación de transaminasas y pancreatitis (7, 4, 2, 1 cada una). Todas se relacionaron con la administración de inmunosupresores.

Conclusiones: el tratamiento de primera línea es suficiente para curar a la mitad de los enfermos. Los de segunda línea fueron efectivos en 31%. Por menor toxicidad, la esplenectomía y antiCD20 son preferibles a los inmunosupresores.

Palabras clave: púrpura trombocitopénica inmunitaria, tratamiento, corticoesteroides, inmunoglobulina G.

Treatment of immune thrombocytopenic purpura. Experience in a single hospital

ABSTRACT

Objective: To evaluate safety and efficacy of first and second-line treatments for immune thrombocytopenic purpura (ITP) in patients older than 15 years.

Recibido: 23 de junio 2014

Aceptado: 14 de octubre 2014

Correspondencia: Dr. Manuel Antonio López Hernández
San Sebastian 44
01070 México, DF
lopema@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como
López-Hernández MA, Medina-Guzmán L, Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Vera JL. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria. Experiencia en un solo hospital. Med Int Méx 2015;31:3-12.

Material and method: A retrospective study was done with patients with immune thrombocytopenic purpura from January 2001 to December 2011. Treatment of first-line included: corticoids (prednisone or hydrocortisone) or immunoglobulin (IgG). Second-line: splenectomy, rituximab, immunosuppressive drugs (cyclophosphamide, azathioprine or mycophenolate) and danazol were prescribed. Respond criteria: complete (CR), platelets > 100 x 10^9/L; partial (PR), platelets > 30 x 10^9/L, without bleeding; no response, the remaining.

Results: 116 patients were included, 74% women. Mean age was 45 years (15-90). The average initial platelets were 28 x 10^9/L (0-90). The mean follow-up was 19 months (12-120). The corticoids were administered on 108 and IgG on 8. They were cured 59 (51%); three deaths (3%) by intracranial hemorrhage. Complications: arterial hypertension and hyperglycemia (10 and 9). Fifty-four patients received second-line treatment. The most common was splenectomy but none showed more efficiency (p=0.5). Overall final results: CR 82%, temporal remissions with relapses 10% and without remission 3%. Complications: infections, cytopenias, increase of transaminases and pancreatitis (7, 4, 2, 1). All were related to the use of immunosuppressive drugs.

Conclusions: First-line treatment is enough to cure 51% of the patients. The second-line treatments were effective in 31%. By lower toxicity, splenectomy and rituximab are preferable to immunosuppressant.

Key words: immune thrombocytopenic purpura, treatment, corticoid, immunoglobulin G.

ANTECEDENTES

La púrpura trombocitopénica inmunitaria es una enfermedad que se distingue por trombocitopenia, menor de 100 x 10^9/L, acompañada o no de diátesis hemorrágica, debido a la acción de anticuerpos antiplaquetarios que inducen la destrucción de las plaquetas. No existen otras citopenias. No es parte de otra enfermedad que se acompañe de trombocitopenia.[1] El mecanismo patogénico de la púrpura trombocitopénica inmunitaria en el adulto es netamente autoinmunitario. A diferencia de las formas infantiles, los pacientes suelen requerir tratamiento prolongado, con tendencia a la cronicidad. En este caso se le denomina púrpura trombocitopénica inmunitaria crónica. El término púrpura trombocitopénica inmunitaria aguda se refiere a las formas recientemente diagnosticadas y, en general, acompañadas de hemorragias.[2] Por el tiempo de evolución se cataloga en púrpura trombocitopénica inmunitaria de diagnóstico reciente (hasta tres meses), persistente (3-12 meses) o crónica (mayor de 12 meses). Si se atiende a su falta de respuesta al tratamiento se puede nombrar púrpura trombocitopénica inmunitaria resistente.[2,3]

La púrpura trombocitopénica inmunitaria de los adultos no suele ser precedida de una infección viral, como en los niños. Es más frecuente en mujeres de 30 a 60 años de edad. Los sangrados son de intensidad variable, con hemorragia en el sistema nervioso central de consecuencias fatales. La magnitud de la trombocitopenia (menos de 20 x 10^9/L) se relaciona con el riesgo o

intensidad del sangrado.[2,4] Las remisiones espontáneas son poco frecuentes. Si hay recuperación con corticoesteroides, la recaída es común al suspenderlos.[2,3]

En diversas publicaciones los resultados de seguimiento a largo plazo sugieren que la púrpura trombocitopénica inmunitaria es una enfermedad más benigna de lo que se piensa y el tratamiento requiere un enfoque conservador, las modalidades agresivas deben reservarse para los pacientes que cursan con trombocitopenia severa y sintomática.[2,4]

La mortalidad atribuida a la trombocitopenia es baja (1 a 4%), generalmente causada por una hemorragia severa y, más importante, por infecciones asociadas con inmunosupresores administrados con intención terapéutica. La esplenectomía se asocia con complicaciones posoperatorias y puede ocasionar morbilidad importante y costos debido a la hospitalización prolongada o readmisión.[2,5]

Existen varios recursos para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria. Los corticoesteroides suelen administrarse como primera línea de tratamiento. Los más prescritos son: prednisona, metilprednisolona y dexametasona.[2,3,6,7] Las inmunoglobulinas (inmunoglobulina G o anti-D) se administran con fines precisos: en caso de sangrado que pone en peligro la vida o con alto riesgo de que ocurra. La corrección de la trombocitopenia es rápida pero breve. La anti-D ofrece respuestas más prolongadas (uno a seis meses).[8]

Un tratamiento clásico de segunda línea es la esplenectomía. Tiene la finalidad de eliminar el territorio principal de destrucción de plaquetas y un sitio de producción de anticuerpos. Dos métodos para su ejecución son la vía abierta y la laparoscópica, sin ventaja en cuanto a eficacia en la curación de la púrpura trombocitopénica inmunitaria.[9,10] Los inmunosupresores, también de segunda línea, incluyen: azatioprina, ciclosporina A, ciclofosfamida, micofenolato y otros. Su eficacia se ha informado con resultados muy diversos.[2,11] Todos se asocian con susceptibilidad en grado variable a infecciones. En numerosos estudios se han prescrito con diversos porcentajes de respuesta (40-95%).[2,11] La azatioprina, administrada durante al menos cuatro meses, logra respuestas de 20 a 40%. Sin embargo, además de mielosupresión a largo plazo, favorece la aparición de linfomas, síndrome mielodisplásico y leucemia.[2,12] La ciclosporina A tiene eficacia de incluso 80% en pacientes sin respuesta al tratamiento de primera línea, con remisión sostenida de hasta 29 meses.[2,13] La ciclofosfamida ha mostrado respuestas variables, de 24 a 85%, con toxicidades leves a moderadas, como cistitis hemorrágica, esterilidad, alopecia y segundas neoplasias.[2,3] El micofenolato produce remisiones permanentes en pacientes resistentes.[2,14]

El danazol es un andrógeno que interfiere en la síntesis de esteroides gonadales. Se administra en casos de trombocitopenias poco intensas con mantenimiento de la respuesta, incluso, en 67% de los casos. Sus efectos adversos, generalmente bien tolerados, son toxicidad hepática, virilización, ganancia de peso y amenorrea.[2]

El anti-CD20 (rituximab) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra las células B CD20 positivas. Inicialmente desarrollado para el tratamiento del linfoma, se ha prescrito en otras neoplasias linfoides y en padecimientos mediados por anticuerpos. Con frecuencia se administra a pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria resistente.[2] Las respuestas favorables se informan muy variables.[2,15-17] En un estudio mexicano,[18] efectuado en pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria resistente, se encontró remisión completa en 28% de los casos y respuesta parcial en 22%. En combinación con dexametasona, la respuesta es de 63% en

pacientes no tratados previamente.[19] En pacientes con falla a tratamientos de primera y segunda línea se han dado tratamientos combinados con inmunosupresión, uno de ellos es ciclofosfamida con prednisona y vincristina, seguido de azatioprina;[3,11] las respuestas completas son de 42%.

El romiplostim y el eltrombopag son nuevos medicamentos administrados en casos de púrpura trombocitopénica inmunitaria resistente.[20,21] Aumentan la producción de plaquetas activando el receptor de trombopoyetina, con respuestas de, incluso, 85%. Su efecto desparece al suspender el medicamento. Su principal efecto colateral es la mielofibrosis, aunque los más frecuentes son cefalea, diarrea y náusea.[22]

El objetivo de este estudio es evaluar los resultados del tratamiento de primera y segunda líneas, en cuanto a eficacia y seguridad, en los pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria atendidos en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, que incluyó pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria, ingresados en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, de enero de 2001 a diciembre de 2011. No se incluyeron los pacientes que cursaban con otra enfermedad que pudiera asociarse con trombocitopenia, a quienes no estaban en posibilidad de recibir el tratamiento o a los que no aceptaron el tratamiento propuesto. Se eliminaron del análisis los sujetos que interrumpieron el tratamiento o abandonaron la vigilancia médica.

Todos se diagnosticaron de acuerdo con los criterios aceptados: trombocitopenia, megacariocitos incrementados en una médula ósea normal en todas las líneas restantes y sin otra enfermedad causante de trombocitopenia.

Se revisaron los expedientes tomados del Archivo Clínico del Hospital y la base de datos del Servicio de Hematología. Se registraron: edad, sexo, sitio y magnitud de las hemorragias, comorbilidades iniciales o asociadas con el tratamiento. Se registraron y clasificaron todas las respuestas a los distintos tratamientos. Se consideró respuesta completa cuando la cuenta plaquetaria fue superior a 100 x 10^9/L; respuesta parcial si la cuenta de plaquetas fue de 30 a 100 x 10^9/L y se clasificó como falta de respuesta si la cuenta fue menor de 30 x 10^9/L. Se cuantificó el tiempo de respuesta y recaída. Se consignaron los efectos adversos al tratamiento y las defunciones.

Los tratamientos se indicaron según los criterios siguientes:

Primera línea: prednisona, 2 mg/kg/día, vía oral. Luego de 10 días, reducción progresiva hasta la suspensión en 20 días más. Puede repetirse hasta en dos ocasiones, antes de pasar al tratamiento de segunda línea. Inmunoglobulina G, 500 mg/kg/día, endovenosa (días 1 a 5), en los casos que cursaron con hemorragias intensas no controladas con corticoesteroides o si eran aptos para someterse a intervención quirúrgica de urgencia.

Segunda línea: se indicó en caso de falla al tratamiento de primera línea o recaída en más de dos ocasiones e incluyó: esplenectomía, inmunosupresores: azatioprina: 2 mg/kg/día por vía oral. Ciclofosfamida: 0.3-1 g/m^2SC, en una a tres dosis cada dos a cuatro semanas. Micofenolato: 250 a 1,000 mg/día, dos veces por semana. Anti CD20: 375 mg/m^2 semanal durante cuatro a seis semanas.

Definición de términos

Púrpura trombocitopénica remitente: púrpura trombocitopénica inmunitaria en pacientes que sufren recaídas antes de un año, luego de algún tratamiento.

Púrpura trombocitopénica crónica: púrpura trombocitopénica inmunitaria con más de 12 meses de diagnóstico, sin respuesta a algún tratamiento.

Púrpura trombocitopénica resistente: púrpura trombocitopénica inmunitaria en pacientes sin respuesta a algún tratamiento, con < 30 x 10^9/L en cualquier tiempo de observación.

Curación: pacientes con respuesta completa (plaquetas >100 x 10^9/L) y permanente por más de un año.

Remisión parcial: pacientes con plaquetas >30 x 10^9/L por más de un año.

Recaída: pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria en los que, una vez lograda la respuesta completa o parcial posterior al tratamiento, disminuye la cuenta plaquetaria a <30 x 10^9/L.

Análisis estadístico

Se recolectó la información creando una base de datos en SPSS 20.0. Con propósitos descriptivos, las variables nominales se expresan en porcentaje y las numéricas en medias o medianas con límites reales mayor y menor. Las comparaciones se realizaron con χ^2 o ANOVA. Se hicieron análisis de regresión linear y Kaplan para asociación de variables numéricas y análisis de supervivencia. En cualquier caso, el nivel de significación fue $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Se evaluaron 116 pacientes ingresados en el periodo de enero 2001 a diciembre de 2011. La vía de ingreso fue: por urgencias en 56 (48%), consulta externa en 54 (46%) y 6 (6%) se transfirieron de otros servicios. En los supervivientes la media de seguimiento fue de 19 meses (límites: 12 y 120). La mayoría fue del sexo femenino, con edad media de 46 años. La comorbilidad se observó en 40% de los casos y la más frecuente fue diabetes mellitus. Más de la mitad no había recibido tratamiento; en los restantes, el tratamiento predominante fueron los corticoesteroides. En el Cuadro 1 se detallan las características generales iniciales.

Como tratamiento de primera línea se administraron corticoesteroides en 108 pacientes (93%) e inmunoglobulina en 8 (7%). Se obtuvo 83% de respuestas completas, 6% de respuestas parciales y 14% fueron fallas. La mediana de respuesta sucedió en 15 días (Figura 1). La remisión ha sido permanente, por más de un año, en 59 enfermos (Cuadro 2); 52 recayeron y pasaron a la variedad remitente. Dos permanecieron con púrpura resistente. Sucedieron tres defunciones por hemorragia cerebral. Se buscó influencia pronóstica negativa para la respuesta final de sexo, edad, comorbilidades, cifra inicial de pla-

Cuadro 1. Características iniciales de la población (n=116)

Variable	Núm. (%)
Femenino	85 (73)
Edad (años), media, límites	46 (15-90)
Sin hemorragia	5 (4)
Mucocutánea	89 (78)
Metrorragia	12 (10)
Tubo digestivo	5 (4)
Hematuria	3 (2)
Sistema nervioso central	3 (2)
Plaquetas (x 10^9/L), media, límites	27, 6-781
Sin comorbilidad	70 (60)
Diabetes mellitus	11 (10)
Hipertensión arterial	11 (10)
Embarazo	10 (9)
H. pylori	4 (3)
Otros	10 (9)
Sin tratamiento previo	67 (58)
Con tratamiento previo	47 (41
Corticoesteroides	30 (26)
Inmunosupresión	8 (7)
Esplenectomía	9 (8)

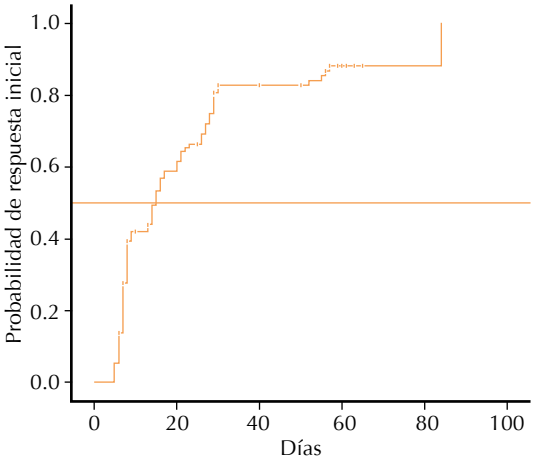

Figura 1. Días para la respuesta plaquetaria inicial. Mediana=15 días (intervalo de confianza: 13 a 17).

quetas y existencia de tratamiento previo, que se encontró sólo para el sexo masculino (p=0.01) y haber recibido tratamiento previo (p=0.01). En el análisis multivariado esta influencia persistió, pero la significación fue menor (p=0.06). De los sujetos que tuvieron tratamiento antes de ingresar al Servicio, quienes recibieron inmunosupresores tuvieron menos respuestas iniciales (38%), con p=0.001, comparados con los tratados con esplenectomía o corticoesteroides. Las complicaciones asociadas con el tratamiento de primera línea fueron hipertensión arterial en 10 pacientes e hiperglucemia en 9.

Recibieron tratamiento de segunda línea 54 pacientes. Sus características se muestran en el Cuadro 3. La mayoría cursó con púrpura remitente y el número máximo de recaídas, al cierre del estudio, fue de 4. Se prescribieron varios tratamientos (Cuadro 4). El más frecuente fue la esplenectomía. Ninguno mostró tener más eficacia (p=0.5) Las complicaciones asociadas fueron: infecciones (n=7), citopenias (n=4), elevación de transaminasas (n=2) y pancreatitis y se relacionaron con la administración de inmunosupresores. La recuperación (Figura 2) sucedió en 1 a 20 meses.

Cuadro 3. Características de los pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea

Variable	Núm. (%)
Femenino	37 (65)
Edad (media, límites)	45 (15-80)
Por recaída	41 (35)
Sin respuesta	13 (11)
Meses en que ocurrió la recaída (mediana, límites)	2.5 (1-36)
Dependencia-corticoesteroides	8
Infección	6
Embarazo	1
Bazo accesorio	1

Cuadro 4. Resultados con tratamientos de segunda línea (p=0.5)

Tratamiento	Remisión Núm (%)	Falla Núm. (%)
Esplenectomía	28/78	8/22
Azatioprina	10/83	2/17
Micofenolato	3/75	1/25
Ciclofosfamida	2/29	5/71
AntiCD20	8/80	2/20
Danazol	4/57	3/43

Falla: púrpura remitente o resistente.

Cuadro 2. Respuesta al tratamiento inicial

Destino	Costicoesteroides	Inmunoglobulina	Total
Curación	56	3	59
Respuesta parcial remitente	48	4	52
Respuesta parcial resistente	2	0	2
Defunciones	2	1	3

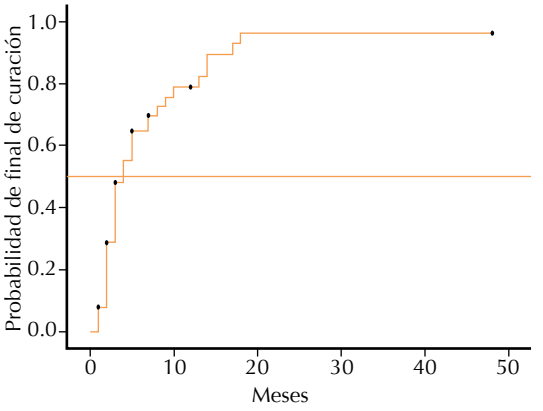

Figura 2. Meses para la respuesta final (remisión completa o parcial) en pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea. Mediana=4 meses (intervalo de confianza: 3 a 5).

Los resultados finales (Cuadro 5) indican 82% de curaciones y 10% de remisiones parciales; sólo se encontraron dos casos de púrpura resistente y el resto cursó con púrpura remitente.

DISCUSIÓN

La púrpura trombocitopénica inmunitaria es una enfermedad poco frecuente, con predominio en el sexo femenino y gran variabilidad en la edad de aparición. Los sangrados iniciales suelen ser leves y sin gran afectación a órganos vitales, aunque pueden ocurrir sangrados fatales, lo que condiciona la necesidad de administrar tratamientos de acción rápida e, incluso, transfusión plaquetaria. Su mortalidad es baja, en la bibliografía se documenta en 1 a 4%.[2,5] En este estudio la mortalidad temprana estuvo en esos límites y se asoció con hemorragia del sistema nervioso central.

Cuadro 5. Resultados finales

Resultados	Núm. (%)
Curación	96 (82)
Púrpura remitente	11 (10)
Remisión parcial	4 (3)
Púrpura resistente	2 (2)
Defunción	3 (3)
Total	116 (100)

Se conoce un gran número de tratamientos contra la púrpura trombocitopénica inmunitaria; en revisiones sistemáticas y consensos internacionales se clasifican como tratamientos de primera y segunda línea.[2,3] El tratamiento de primera línea incluye los corticoesteroides (principalmente prednisona) con respuestas de 70 a 80% y tiempo para la respuesta de, incluso, cuatro semanas. Este tratamiento, en nuestra experiencia, curó a la mitad de los pacientes. Su posología fue conservadora, con dosis mayores las primeras dos semanas, tiempo en que se alcanzó la mediana de recuperación de plaquetas a más de 50 x 10^9/L, y disminución progresiva en las dos siguientes. Existen modalidades en que se proporcionan tratamientos cortos con dosis altas de corticoesteroides (metilprednisolona o dexametasona IV). Las guías para el tratamiento de esta enfermedad en Estados Unidos[23] recomiendan administrar, como tratamiento inicial, corticoesteroides en periodos largos y no cortos, con insistencia en la prednisona oral. Los mismos autores reservan la administración de inmunoglobulina para casos iniciales que requieran el ascenso rápido de la cuenta plaquetaria o si los corticoesteroides están contraindicados. En los pacientes de este estudio, la inmunoglobulina fue útil para inducir elevación pronta de las plaquetas, pero la respuesta no fue sostenida en más de la mitad de ellos, que pasaron a la variedad remitente. Aunque pueden prescribirse otras formas de tratamiento, su indicación no es recomendable como tratamiento inicial. En nuestros resultados, la mediana para la respuesta inicial fue de 15 días, con límite mayor de 79. Esto indica la conveniencia de repetir el ciclo de corticoesteroides antes de pasar al tratamiento de segunda línea.

Los tratamientos de segunda línea están indicados en los casos en que hay falla a los corticoesteroides o la inmunoglobulina. Uno de ellos es la esplenectomía que, aunque casi legendario, es un tratamiento efectivo,[9,10] ya sea por vía laparoscópica o no. Aunque existen fallas de 30 a 40% de los pacientes (22% en este estudio), es una opción aconsejable antes de probar otro tratamiento.[2] En nuestra revisión no hubo complicaciones y destacó como tratamiento eficaz, seguro y económico. Otras modalidades de tratamiento de segunda línea incluyen inmunosupresores, antiCD20, danazol y agonistas del receptor de la trombopoyetina. En este artículo no se encontró eficacia distinta entre el antiCD20 y los diferentes inmunosupresores administrados (p=0.5). Sin embargo, los segundos se asociaron con más morbilidad y es discutible su indicación rutinaria si se cuenta con rituximab. Debe tenerse en cuenta que el antiCD20 no es un medicamento carente de toxicidad; en un estudio con 306 pacientes[2] se encontraron complicaciones graves en 19, de los que nueve murieron. Estos inconvenientes son de mayor trascendencia que los asociados con la esplenectomía, en manos de un equipo quirúrgico experimentado, cuyo principal riesgo es la septicemia, prevenible con inmunización anti *S. pneumoniae*. El danazol, que además de su efecto androgénico y anabólico, regula la actividad de receptores Fc con efecto parecido al de los corticoesteroides,[23] no mostró menos eficacia que los tratamientos restantes; esto no es un hallazgo inusual: se informaron respuestas de 72% en 33 pacientes[24] que, al actualizarse, se limitaron a 67% con buena tolerancia.[25] Es una buena opción en personas mayores, con contraindicaciones para recibir tratamientos que impliquen mayor riesgo.

Los nuevos fármacos, como los agonistas del receptor de la trombopoyetina, han mostrado ventajas en pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria resistente. No son tratamientos de bajo costo y se asocian con recaída en caso de suspenderse,[20,21] por lo que se administran continuamente. En los primeros estudios de fase 3, con el agonista llamado eltrombopag se alcanzaron respuestas favorables, plaquetas >50 x 10^9/L, en 60% de 134 pacientes con púrpura resistente. En un informe reciente,[26] a 8 de 28 pacientes tratados con eltrombopag, durante cinco años, les fue retirado el agonista y mantuvieron la respuesta durante más de un año. Es posible que este hallazgo pueda repetirse, tal vez con remisión permanente. Ninguno de los sujetos incluidos en este estudio recibió agonistas debido a falta de disponibilidad. De acuerdo con las indicaciones generales de su administración, sólo dos enfermos podrían ser aptos indiscutibles para recibir este tratamiento, ambos con púrpura resistente, tendencia al sangrado y plaquetas <30 x 10^9/L.

En este estudio algunos factores predijeron la falta de respuesta inicial. Fueron factores adversos: ser del sexo masculino y haber recibido tratamiento previo, particularmente quienes habían recibido inmunosupresores. Esto parece indicar que llegaron con falla al primer tratamiento y se comportaron como susceptibles de recibir tratamiento de segunda línea. Si bien se ha documentado que la existencia de *H. pylori* y otros procesos infecciosos (principalmente virales) condicionan recaída,[5] en nuestro estudio no se encontró esa asociación. Hasta ahora, el criterio básico para definir el estado de la enfermedad ha sido la cuenta de plaquetas; en un nuevo consenso[27] se dio igual o mayor importancia que a la cuenta de plaquetas, al sitio, intensidad, frecuencia y evolución de las hemorragias para establecer la respuesta e implicaciones de pronóstico. Es un enfoque conveniente que permitirá estudiar la frecuente observación de pacientes con cifras muy bajas de plaquetas, sometidos a tratamientos enérgicos, que sangran poco o nada.

Ningún factor pronóstico para el destino final tuvo influencia decisiva en el análisis multivariado. Los que más se aproximaron fue haber recibido tratamiento previo al ingreso o cursar con comorbilidades, ambos con p=0.06. Este último se relaciona con las dificultades de mantener un tratamiento regular y consistente, particularmente si se prescriben inmunosupresores.

CONCLUSIONES

La púrpura trombocitopénica inmunitaria es una enfermedad con mortalidad baja, pero con tendencia a la cronicidad. Como tratamiento de primera línea, los corticoesteroides administrados en periodos de cuatro semanas pueden curar a la mitad de los pacientes.

Si hay falla, el tratamiento de segunda línea mostró respuesta favorable con esplenectomía, antiCD20 e inmunosupresores, con eficacia comparable. No obstante, los últimos no son recomendables por la morbilidad que los acompaña.

REFERENCIAS

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenia purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009;113:2386-2393.
2. Neunet C, Lim W, Crowther M, Cohen A, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011;117;4190-4207.
3. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchete VS, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115:168-186.
4. Psaila B, Bussel JB. Immune thrombocytopenic purpura. Hematol Oncol Clin N Am 2007;21:743-759.
5. Palau J, Jarque I, Sanz MA. Long-term management of chronic immune thrombocytopenic purpura in adults. Int J Gen Med 2010;3:305-311.
6. George JN, el-Harake MA, Raskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1994;331:1207-1211.
7. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. Blood 2007;109:1401-1407.
8. Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. Am J Hematol 2008;83:122-125.
9. Johansson E, Engervall P, Landgren O, Grimfors G, et al. Response to splenectomy is durable after a certain point in time in adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol 2006;77:61-66.
10. Han JJ, Baek SK, Lee JJ, Kim SY, et al. Long-term outcomes of a 5-year follow up of patients with immune thrombocytopenic purpura after splenectomy. Korean J Hematol 2010;45;197-204.
11. Arnold DM, Nazi I, Santos A, Chan H, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. Blood 2010;115:29-31.
12. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, et al. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. Br J Haematol 1990;74:223-228.
13. Emilia G, Morselli M, Luppi M, Longo G, et al. Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002;99:1482-1485.
14. Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 2006;81:19-25.
15. Godeau B, Pocher R, Fain O. Rituximab and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenia purpura: results of prospective multicenter phase 2 study. Blood 2008;112:999-1004.
16. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyyer RM, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 2007;146:25-33.
17. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, Palmieri S, et al. Lower dose rituximab is active in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Haematologica 2008;93:930-933.
18. Chavez JG, Cruz AM, Cervantes LM. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: long-term follow-up analysis. Ann Hematol 2007;86:871-877.
19. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bochia M, et al. Dexametasone plus rituximab yield higher sustained response rates that dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115:2755-2762.
20. Kuter DJ, Phil D, Rummel M, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. N Engl J Med 2010;363:1889-1899.

21. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN. Eltrobopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenia purpura. N Engl J Med 2007;357:2237-2247.
22. Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (review of technology appraisal 205). National Institute for Health and Care Excellence, 2013.
23. Cines DB, Kuter DJ, Newland AC, Provan D, Semple JW. Immune thrombocytopenia. European School of Haematology 1st ed. París, 2011;124-134.
24. Andrés E, Zimmer J, Noel E, Kaltenbach G, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura; a retrospective analysis in 139 patients of the influence of age on the response to corticosteroids, splenectomy and danazol. Drugs Aging 2003;20:841-846.
25. Maloisel F, Andrés E, Zimmer J, Noel E, et al. Danazol therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. Am J Med 2004;116:590-594.
26. Mahévas M, Fain O, Ebbo M, Roudot-Thoraval F, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. Br J Haematol 2014;6:865-869.
27. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. Blood 2013;121:2596-2606.