

11218
2
205



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Investigación y Estudios de Postgrado

Instituto Nacional de la Nutrición
SALVADOR SUBIRAN

TRATAMIENTO DE LA PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA CRONICA REFRACTARIA EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN.

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

PRESENTA:
Dr. Luis Pita Ramírez

México, D.F.

Junio de ~~1992~~
1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

| | |
|--------------------|----|
| INTRODUCCION | 2 |
| OBJETIVO | 3 |
| MATERIAL Y METODOS | 3 |
| RESULTADOS | 4 |
| DISCUSION | 6 |
| CONCLUSIONES | 10 |
| TABLAS | 11 |
| REFERENCIAS | 13 |

INTRODUCCION

La púrpura trombocitopénica idiopática crónica (PTI) es una enfermedad autoinmune en la que las plaquetas (PL) son opsonizadas por un autoanti - cuerpo lo que conduce a la disminución en su vida media a través de la fagocitosis por los macrófagos del sistema reticuloendotelial (1-3).

La secuencia terapéutica de la PTI está bien establecida. El primer - paso en el tratamiento consiste en la administración de dosis altas de glu - cocorticoides (prednisona 1-1.5 mg/kg/día) durante un mínimo de 4 semanas; en los pacientes en los que fracasa esta medida, la esplenectomía es la se - gunda opción. Con el tratamiento combinado de esteroides y esplenectomía - se obtiene una respuesta favorable en el 85-90 % de los casos (1-7).

En el 10-15 % de los enfermos en quienes no se obtiene una respuesta - satisfactoria a pesar del empleo de esteroides y/o esplenectomía (PTI re - fractaria), se han empleado diversas modalidades terapéuticas dentro de - las que se incluyen la administración de inmunosupresores (8), gamma globu - lina (9,10), danazol (10,11), ácido ascórbico (12), colchicina (13) y glo - bulina anti-Rh (10,14,15). El empleo de estos fármacos ha dado resultados - que varían de acuerdo con los diferentes grupos de investigadores y que no permiten emitir un juicio exacto que establezca el lugar que debe ocupar - cada uno de ellos en la secuencia terapéutica de las formas refractarias.

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es presentar la experiencia que se ha adquirido en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) en los últimos diez años en el tratamiento de la PTI refractaria.

MATERIAL Y METODOS

Para identificar los casos de PTI refractaria se consultaron los registros de estudio de médula ósea del Departamento de Hematología y los archivos de biopsias del Departamento de Anatomía Patológica entre el 1 de enero de 1980 y el 1 de enero de 1990; además, se obtuvo información computarizada del Archivo General del INNSZ de los egresos hospitalarios ocurridos a partir del 1 de enero de 1987 hasta el 1 de enero de 1990.

Se efectuó la revisión retrolectiva de los expedientes clínicos de los casos seleccionados. Los datos que se recabaron fueron los siguientes: sexo, edad al momento del diagnóstico, tiempo de evolución desde el inicio de las manifestaciones clínicas hasta el momento del diagnóstico, cuenta de plaquetas al inicio del primer tratamiento, manifestaciones hemorrágicas anteriores al inicio del tratamiento, medicamentos empleados (dosis, tiempo de administración y efectos secundarios), tipo de respuesta al tratamiento y tiempo necesario para alcanzar dicha respuesta.

El tipo de respuesta se clasificó de acuerdo con los siguientes criterios (6,7):

RESPUESTA COMPLETA (RC):

Cuenta de plaquetas (PL) $> 150 \times 10^9/L$ por más de 3 meses de duración - al suspender el tratamiento.

RESPUESTA PARCIAL (RP): PL entre 50 y $150 \times 10^9/L$ durante los siguientes 3 meses a la suspensión del tratamiento.

RESPUESTA FAVORABLE (RF): La suma de RC y RP.

NO RESPUESTA (NR): $PL < 50 \times 10^9/L$.

De acuerdo con el tiempo de evolución de la enfermedad antes del diagnóstico, la PTI se clasificó de tres formas:

AGUDA: Cuando el tiempo de evolución de las manifestaciones clínicas antes del diagnóstico fue < 2 meses.

SUBAGUDA: Cuando este periodo fue de 2 a 6 meses.

CRONICA: Cuando la duración fue > 6 meses.

Se consideró recaída cuando el paciente presentó una cuenta de $PL < 50 \times 10^9/L$ con manifestaciones hemorrágicas.

RESULTADOS

Durante los diez años que se revisaron, se diagnosticaron en el INNSZ - 126 casos de PTI. Del total de pacientes, 21 casos fueron refractarios al tratamiento con esteroides y/o esplenectomía por lo que recibieron inmunosupresores u otros medicamentos en algún momento de su evolución. En el análisis final, de este grupo de 21 pacientes, se excluyeron 5 por no contar con información suficiente para su evaluación. Los resultados obtenidos del análisis de los 16 enfermos restantes son los que se presentan en este trabajo.

En 9 de los 16 enfermos la indicación para el empleo de inmunosupresores fue la presentación de recaída después de un tratamiento exitoso con esteroides y esplenectomía; en 4 por refractariedad a este manejo y en los 3 restantes, por falla a esteroides y por negarse a la realización de esplenectomía. Tabla 1.

Quince de los 16 pacientes fueron del sexo femenino y 1 del masculino. La edad al momento del diagnóstico de la PTI se encontró entre 11 y 65 años (mediana 41 años). Trece casos tenían más de 30 años de edad al momento del diagnóstico. Tabla 1.

La cuenta de PL al momento del diagnóstico fue $<10 \times 10^9/L$ en 4 casos- entre 11 y $50 \times 10^9/L$ en 11 y $>51 \times 10^9/L$ en 1. Doce pacientes presentaron PTI crónica y 4 PTI aguda. Tabla 1.

Los 16 enfermos recibieron 6-mercaptopurina (6-MP). La dosis del medicamento osciló entre 50 y 125 mg/día. Todos los pacientes recibieron 6-MP - por un mínimo de 2 meses a excepción del caso no. 1 que lo tomó por sólo 5- semanas. En 12 de los 16 enfermos se administraron concomitantemente prednisona (PDN) y 6-MP; la dosis de PDN varió entre 5 y 40 mg/día y el tiempo de administración entre 3 y 10 semanas. En los 16 pacientes tratados con 6-MP- se obtuvo RC en 5 (31.2 %), RP en 3 (18.8 %), lo que da un total de 8 RF - (50 %). Tabla 2.

La ciclofosfamida (CFM) se empleó en 7 enfermos. En 6 pacientes la administración se inició después de suspender la 6-MP por falta de respuesta; - en el caso no. 14 se prescribieron simultáneamente los 2 medicamentos. La - CFM se administró en una dosis diaria de 50 mg p o o bien, 150 a 450 mg/se- mana p o en una sola toma. En 2 pacientes se obtuvo RC (28.6 %), RP en 1 - (14.3 %) y RF en 3 (42.9 %). Tabla 2.

En 4 casos se empleó interferón alfa 2B (IFN) después del fracaso de o tras modalidades terapéuticas, tabla 1. El IFN se administró por vía subcu- tánea a la dosis de 3×10^9 U 3 veces por semana hasta completar 12 aplica- ciones; en el caso no. 9 se suspendió la aplicación del medicamento después

de 9 sesiones por aparición de síndrome purpúrico y descenso de la cuenta de PL. Las características clínicas y de laboratorio de estos pacientes se han informado con anterioridad (16). En 2 de estos enfermos (casos 9 y 14) se obtuvo respuesta transitoria con ascenso de la cuenta de PL a $60 \times 10^9/L$ pero con rápido descenso a $10 \times 10^9/L$ con manifestaciones hemorrágicas que se controlaron con la administración de dosis altas de PDN. En los 2 pacientes restantes no se obtuvo respuesta. A pesar de lo anterior, en 2 de los enfermos (casos 12 y 14) se obtuvo RC 2 semanas después de que se inició tratamiento con 6-MP y PDN (caso.no. 12) y 6-MP, CFM y PDN (caso no. 14).

Las complicaciones que se pueden atribuir a los diferentes fármacos utilizados fueron mínimas: dos pacientes desarrollaron leucopenia y neutropenia moderadas mientras recibían 6-MP que revirtieron al suspender o disminuir la dosis del medicamento; un tercer paciente, durante la administración de 6-MP, presentó una neumonía por gérmenes gram negativos asociada a neutropenia grave que respondió al tratamiento antimicrobiano (caso no.14). Otro enfermo presentó pirosis, náusea y vómito con la ingestión de 6-MP que desaparecieron al suspender su administración. Dos de los pacientes que recibieron vincristina (VCR) desarrollaron neuropatía sensitiva periférica de escasa magnitud que desapareció al discontinuar el medicamento.

DISCUSION

Los resultados que se obtuvieron en este grupo de pacientes confirman lo que se describe en la literatura con respecto al tratamiento de la PTI refractaria. Las mejores respuestas se obtuvieron empleando 6-MP, medicamen

to que se ha utilizado en el INNSZ desde hace varios años como fármaco de primera elección para el manejo de la PTI refractaria.

La 6-MP, al igual que la azatioprina (AZA), es un análogo de las purinas que ejerce su efecto inmunoregulatorio inhibiendo la síntesis de bases nitrogenadas y permitiendo la incorporación de bases púricas anormales al DNA, RNA y algunas coenzimas. La principal diferencia entre la AZA y la 6-MP estriba en que la primera posee un grupo imidazol agregado y en que tiene que ser degradada por el hígado a 6-MP, el metabolito activo, para ejercer su acción; sin embargo, la AZA posee un rango de mayor seguridad entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica y su absorción intestinal es mejor (8,17). La dosis de 6-MP que se recomienda para el tratamiento de la PTI es de 0.5-1.5 mg/kg/día p o. Los principales efectos tóxicos de los análogos de las purinas son: mielosupresión, anorexia, náusea, vómito y lesión hepática (colestasis, necrosis del parénquima hepático) (8,17).

Las tasas de RC (31.25 %), RP (18.8 %) y RF (50 %) que se obtuvieron en nuestra institución, concuerdan con las cifras de respuesta que se mencionan en la literatura cuando se utiliza AZA en el tratamiento de la PTI refractaria y que oscilan entre 10 y 80 % de RF (6,8,18,19).

La respuesta al tratamiento con 6-MP es lenta y puede tardar hasta 6 meses en aparecer (3), por lo que no se puede calificar como falla a un paciente que haya recibido menos de 3 meses de tratamiento continuo. En nuestro grupo, el tiempo mínimo de administración de la 6-MP fue de 2 meses y el tiempo requerido para hacer evidente la respuesta fue también de 2 meses a excepción

de un caso en que la respuesta tardó 24 meses en aparecer, tabla 2.

Autores como Berchtold y Warketin (3,4) mencionan que la asociación de PDN con inmunosupresores mejora las posibilidades de obtener una RF; en nuestro grupo, 12 de los 16 pacientes recibieron 6-MP y PDN simultáneamente y en 6 de ellos se obtuvo RF.

La CFM es, para algunos autores (3,4,8), el inmunosupresor que mejores resultados proporciona en el tratamiento de la PTI refractaria; sin embargo, su toxicidad es mayor que la de la AZA por lo que se prefiere a este último medicamento para el inicio del tratamiento. Los resultados que obtuvimos con el empleo de CFM fueron similares a los de la 6-MP: RC 28.6 %, RP 14.3 %, RF 42.9 % y NR 57.1 %, tabla 2, lo que concuerda con la afirmación de Pizzuto y cols. de que no existen diferencias significativas entre las tasas de respuesta al tratamiento con AZA y CFM (6).

La respuesta a la VCR fue baja, solamente se obtuvo RP en uno de los 5 enfermos que recibieron este medicamento. La VCR es capaz de inducir RF en alrededor del 65 % de los casos aunque éstas son de corta duración (3,4), lo que no se observó en nuestro grupo de pacientes.

El IFN no fue de utilidad en los 4 pacientes en los que se utilizó a diferencia de lo que han informado Proctor y Bellucci quienes encuentran respuestas favorables en alrededor del 45 % de los casos (20,21), aunque la mejoría que se obtuvo en los casos 12 y 14 pudiera representar una respuesta tardía al IFN en virtud del lapso breve (2 semanas) en que se hizo evidente la respuesta después del reinicio de los inmunosupresores.

res, lo que no es esperable que suceda con estos medicamentos según se ha comentado en los párrafos precedentes.

En 2 de los 3 enfermos en quienes no se efectuó esplenectomía antes del inicio de los inmunosupresores, se obtuvo RF.

Las posibilidades de obtener una RF se incrementan en individuos jóvenes y en los pacientes en los que la PTI tiene una duración menor que 2 meses antes del inicio del tratamiento (1-4). En nuestro grupo, 13 enfermos tenían más de 30 años de edad al momento del diagnóstico y una evolución de la enfermedad mayor de 2 meses, tabla 1, lo que no impidió que se obtuviera una tasa de respuestas favorable.

El danazol es un medicamento que se ha empleado en los últimos años para el tratamiento de la PTI refractaria con el que se obtienen RF en alrededor del 65 % de los casos (3,4,10,11). Las ventajas que presenta este fármaco son su buena tolerancia y la baja incidencia de efectos colaterales los que se relacionan principalmente con su efecto androgénico y hepatotoxicidad, por lo que en revisiones recientes del tratamiento de la PTI refractaria (3,4) se le considera el medicamento de primera elección. La principal desventaja del danazol es su costo elevado lo que lo hace inaccesible para la mayoría de los pacientes del INNSZ que característicamente se trata de personas de posibilidades económicas bajas; por lo que, para este grupo de enfermos, la 6-MP continúa siendo una opción válida por su bajo costo, reacciones secundarias mínimas y porcentajes de RF acordes con los que se informan en la literatura para los inmunosupresores.

CONCLUSIONES

- 1.- La 6-MP es un medicamento útil en el tratamiento de la PTI refractaria.
- 2.- Las respuestas favorables que se obtuvieron en el INNSZ con la 6-MP son similares a las que se informan en la literatura para AZA y CFM.
- 3.- La baja incidencia de efectos adversos que se observaron con el empleo de inmunosupresores, así como su bajo costo, justifican su utilización en pacientes que no tengan acceso a otras opciones terapéuticas como da nazol.

TABLA 1

TRATAMIENTO DE LA PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA REFRACTARIA
 CARACTERISTICAS CLINICAS DE 16 ENFERMOS

| CASO | SEXO | EDAD AÑOS | TIEMPO DE EVOLUCION | CUENTA DE PLAQUETAS | ESPLENECTOMIA | TRATAMIENTO |
|------|------|--------------|------------------------|------------------------|---------------|--|
| 1 | F | 47 | 2 m | 31,000 | SI | PDN, 6-MP |
| 2 | F | 20 | 8 m | 5,000 | SI | PDN, 6-MP |
| 3 | F | 60 | 12 m | 12,000 | NO | PDN, 6-MP |
| 4 | F | 36 | 3 m | 13,000 | NO | 6-MP, CFM |
| 5 | F | 47 | 14 m | 58,000 | SI | PDN, 6-MP CFM, VCR |
| 6 | F | 20 | 8 m | 3,000 | SI | PDN, 6-MP VCR |
| 7 | F | 35 | 12 m | 22,000 | SI | 6-MP, CFM VCR |
| 8 | F | 35 | 1 m | 17,000 | SI | 6-MP |
| 9 | M | 53 | 4 m | 6,000 | SI | PDN, 6-MP IFN |
| 10 | F | 46 | 16 m | 22,000 | SI | PDN, 6-MP CFM |
| 11 | F | 11 | 9 m | 19,000 | SI | PDN, 6-MP CFM |
| 12 | F | 33 | 7 m | 62,000 | SI | PDN, 6-MP IFN |
| 13 | F | 64 | 9 m | 3,000 | NO | 6-MP |
| 14 | F | 65 | 1 m | 13,000 | SI | PDN, 6-MP IFN |
| 15 | F | 33 | 7 m | 16,000 | SI | PDN, 6-MP CFM, VCR, IFN VitC, colchicina |
| 16 | F | 63 | 1 m | 11,000 | SI | PDN, 6-MP |

PDN = Prednisona CFM = Ciclofosfamida IFN = Interferón
 6-MP = 6-mercaptipurina VitC = Vitamina C

TABLA 2

PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA REFRACTARIA
 RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN 16 PACIENTES

| FARMACO | RC (%) | RP (%) | RF (%) | NR (%) | TOTAL | TIEMPO PARA RESPUESTA (meses) |
|------------|----------|----------|----------|----------|-------|-------------------------------------|
| 6-MP | 5 (31.2) | 3 (18.8) | 8 (50) | 8 (50) | 16 | 2-24 |
| CFM | 2 (28.6) | 1 (14.3) | 3 (42.9) | 4 (57.1) | 7 | 3-27 |
| VCR | - | 1 | 1 | 4 | 5 | 4-8 |
| IFN | - | 2* | - | 4 | 4 | 0.5 |
| Vit C | - | - | - | 1 | 1 | |
| Colchicina | - | - | - | 1 | 1 | |

6-MP = 6-mercaptopurina

CFM = Ciclofosfamida

VCR = Vincristina

IFN = Interferón

* Remisión parcial transitoria

REFERENCIAS

- 1.- Karpatkian S: Autoimmune thrombocytopenic purpura. Blood 1980; 56:329-343
- 2.- McMillan R: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1981; 304: 1135-1146
- 3.- Berchtold P, McMillan R: Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. Blood 1989; 74:2309-2317
- 4.- Warketin TE, Kelton J: Current concepts in the treatment of immune thrombocytopenic purpura. Drugs 1990; 40: 531-542
- 5.- Ambriz R, Conte G, Avilés A, Ortiz A, Sinco A et al: ¿Cuál es la secuencia terapéutica en la púrpura trombocitopénica idiopática? Rev Invest Clín (Mex) 1982; 34: 113-119
- 6.- Pizzuto J, Ambriz R: Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric trial of the Cooperative Latin American Group on Hemostasis and Thrombosis. Blood 1984; 64: 1179-1183
- 7.- McVerry BA: Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. Br J of Haematol 1985; 59: 203-208
- 8.- Caplan S, Berkman EM: Immunosupresive therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura. Med Clin North Am 1976; 60: 971-986
- 9.- Warriar IA, Lusher JM: Intravenous gammaglobulin (Gamimune) for treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Hemat 1986; 23: 323-328
- 10.- Müller-Eckhardt C: Autoimmune thrombocytopenic purpura: Diagnostic and therapeutic actualities. Curr Stud Hematol Blood Transf 1988; 55: 69-80
- 11.- Ahn Y, Harrington WJ, Simon SR, Mylvaganam R et al: Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1983; 308: 1396-1399
- 12.- Brox AG, Howsan-Jan K, Fauser AA: Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with ascorbate. Br J Haematol 1988; 70: 341-344

- 13.- Strotter SV, Zuckerman KS, LoBuglio AF: Colchicine therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Int Med 1984; 144: 2198-2200
- 14.- Salama A, Kiefel V, Müller-Eckhardt C: Effect of IgG anti Rho (D) in adult patients with chronic autoimmune thrombocytopenia. Am J Hemat 1986; 22: 241-250
- 15.- Ambriz R, Muñoz R, Pizzuto J et al: Low-dose autologous in vitro opsonized erythrocytes for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura in adults. Arch Int Med 1987; 147:105-108
- 16.- Hurtado R, Pita L, López-Karpovitch X, Cárdenas R, Piedras J, Carrillo S, Labardini J: Recombinant interferon alfa 2b in refractory idiopathic immune thrombocytopenia. Blood 1990; 75: 1744-1745
- 17.- Mc Cormack JJ, Johns DG: Purine and purine nucleoside antimetabolites in Chabner BA. Cancer Chemotherapy: Principles and Practice. 1990 pp 234-252. JB Lippincott Company, Philadelphia, USA.
- 18.- Quinquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Baurters F: Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic immune thrombocytopenia: a report on 53 cases. Br J Haematol 1990; 74: 223-228
- 19.- Finch S, Castro O, Cooper M, Covey W, Erichson R, McPhedran: Immunosuppressive therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med 1974; 56: 4-12
- 20.- Proctor SJ, Jackson GH, Carey P, Stark A, Finney R et al: Improvement in platelets counts in steroid-unresponsive idiopathic thrombocytopenic purpura after short-course therapy with recombinant alpha 2b interferon. Blood 74; 1989: 1894
- 21.- Bellucci S, Bordessouie D, Coiffier B, Tabah I: Interferon alpha 2b therapy in adult chronic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1989; 73: 578

**ESTA TESIS
NO DEBE
SAR DE LA
BIBLIOTECA**