



Editorial

¿Tratamiento desde el inicio o actitud expectante en el niño con púrpura trombopénica idiopática aguda?

Emilio Monteagudo Montesinos. Jefe de Sección de Pediatría. Hospital Infantil La Fe.
Valencia Correo electrónico: emonteagudo@aehh.org

Términos clave en inglés: purpura thrombocytopenic idiopathic: drug therapy; purpura thrombocytopenic idiopathic: prevention and control

Términos clave en español: púrpura trombopénica idiopática: tratamiento médico; púrpura trombopénica idiopática: prevención y control

Fecha de recepción: 20 de Noviembre de 2007
Fecha de aceptación: 23 de noviembre de 2007

Fecha de publicación: 1 de diciembre de 2007

Evid Pediatr. 2007; 3: 89 doi: vol3/2007_numero_4/2007_vol3_numero4.2.htm

Cómo citar este artículo

Monteagudo Montesinos E. ¿Tratamiento desde el inicio o actitud expectante en el niño con púrpura trombopénica idiopática aguda ?. Evid Pediatr. 2007; 3: 89.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol3/2007_numero_4/2007_vol3_numero4.2.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-07. Todos los derechos reservados

¿Tratamiento desde el inicio o actitud expectante en el niño con púrpura trombopénica idiopática aguda?

Emilio Monteagudo Montesinos. Jefe de Sección de Pediatría. Hospital Infantil La Fe. Valencia Correo electrónico: emonteagudo@aeih.org

A modo de introducción

Paul Werlhof en 1735 describió el Morbus Maculosus Haemorrhagicus en una niña de 16 años con sangrado cutáneo-mucoso después de una enfermedad infecciosa, que remitió con Elixirium acidum halleri (ácido cítrico). Graus en 1883 y Denys en 1887 documentaron una disminución de las plaquetas en la fase aguda de la enfermedad y un ascenso cuando cesaban las hemorragias. Henöch, en 1899 diferenció entre púrpura simple, con afectación cutánea sólo (hoy conocido como púrpura seca) y púrpura hemorrágica, con sangrado en mucosas (hoy conocida como púrpura húmeda).

En su obra Opera Omnia, Werlhof en 1775 comenta que la flebotomía y sangría, al uso en esa época en los trastornos hemorrágicos, era inapropiada en esta enfermedad. Robert Willan, en 1808 en su obra Sobre las enfermedades dermatológicas recomienda "moderado ejercicio al aire libre, dieta generosa y todo el vino que se quiera".

Doscientos años después, seguimos discutiendo cuál es el enfoque terapéutico más adecuado en la púrpura trombopénica idiopática (PTI) aguda.

Estudios de eficacia

El primero, y de los muy pocos estudios aleatorizados doble ciego que hay en los niños con PTI, fue realizado por Sartorius en 1972 (aunque se publicó después en 1984, cuando ya había fallecido)¹. En este estudio se comparó la evolución de la PTI aguda entre un grupo placebo frente a un grupo tratado con corticoides (prednisona 60 mg/m², 3 semanas) y observó un ascenso más rápido en estos últimos, con tendencia a converger posteriormente ambas curvas (mediana para alcanzar 100.000 plaquetas/mm³ de 7 días frente a los 30 días en el grupo placebo). Imbach y cols² en 1981 publican por primera vez la eficacia del empleo de inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas (IGIV) a altas dosis. Posteriormente, en 1985, el mismo autor³ comunica los resultados de un estudio comparativo con corticoides orales, demostrando idéntica eficacia en la PTI aguda. Estos dos artículos han sido referencia y base para todo lo que se ha publicado posteriormente acerca del papel del tratamiento con inmunoglobulinas en la PTI. En 1984, Salama y cols⁴ comunicaron la primera serie de pacientes tratados con inmunoglobulina anti-D (Ig anti-D) y su probable eficacia en esta enfermedad.

Desde el trabajo de Sartorius no se publicó ningún estudio aleatorizado con grupo control hasta que, en 1993, Blanchette y cols⁵ comunican los resultados del único estudio prospectivo aleatorizado (aunque no enmascarado) en el que se comparan la eficacia de IGIV (a dosis total de 2 g/kg), prednisona a altas dosis (4 mg/kg

de inicio y posterior descenso hasta 21 días) con un grupo control no tratado, en pacientes con menos de 20.000 plaquetas/mm³. Demostraron que tanto las IGIV como la prednisona inducían un ascenso más rápido que en el grupo control: tomando como objetivo superar el valor de 20.000 plaquetas/mm³ y 50.000/mm³, a las 72 horas de iniciado el tratamiento, el porcentaje de pacientes que lo habían logrado eran respectivamente en el grupo de IGIV 93% y 93%, en los tratados con prednisona 79% y 36%, mientras que en el grupo control 58% y 8%. El porcentaje de evolución a formas crónicas global fue del 20%, sin diferencias significativas, lo que confirmaba la ausencia de influencia en la evolución a largo plazo. No obstante, los autores detallan los frecuentes efectos adversos de ambas intervenciones y, en un intento de disminuir su aparición, exploran nuevas intervenciones que publican en 1994 en Lancet⁶. Una vez demostrada la eficacia de la intervención en la fase inicial de la PTI aguda plantean un nuevo ensayo prospectivo aleatorizado multicéntrico internacional en el que comparan IGIV (a 2 g/kg), IGIV (en dosis única de 0,8 g/kg), prednisona (a 4 mg/kg y posterior descenso) e Ig anti-D. Observaron unos resultados similares al anterior estudio, destacando los siguientes puntos: la dosis reducida de IGIV tenía idéntica eficacia y menos efectos adversos, además de poder administrarse en un solo día; la Ig anti-D tenía similar eficacia pero más efectos adversos por la hemólisis.

En mi opinión no ha existido un estudio posterior que supere a estos en rigurosidad metodológica. Sí que ha habido otros estudios, múltiples, orientados a comparar diferentes esquemas de tratamiento⁷⁻¹⁷ (tratamiento con megadosis de corticoides, pautas cortas de corticoides, Ig anti-D a diferentes posologías), pero sin grupo control.

Buscando la disminución en la variabilidad clínica

A partir de lo anterior, y dada la gran profusión de esquemas de tratamiento existentes, en la década de los noventa las sociedades científicas establecieron unas recomendaciones o "guidelines" con el fin de unificar los criterios diagnósticos, disminuir la gran variabilidad clínica y evitar el uso indiscriminado de IGIV en pacientes con escaso riesgo hemorrágico. Estas guías se redactaron basándose fundamentalmente en los trabajos originales de Blanchette y cols y las opiniones de paneles de expertos. La guía que mayor impacto ha tenido es la de la Sociedad Americana de Hematología¹⁸, publicada en 1996, aunque la británica¹⁹ fue publicada cuatro años antes. La guía italiana²⁰, realizada en el año 2000 es muy similar a la americana. La Sociedad Española de Hematología Pediátrica publicó en 1996

sus recomendaciones, ya divulgadas en 1994, basadas fundamentalmente en los trabajos de Blanchette y cols en lo concerniente a la PTI aguda²¹. Todas las guías convergen en que debe tratarse sólo el paciente sintomático con menos de 20.000 plaquetas/mm³, salvo los británicos que sólo indican tratamiento con prednisona y a dosis inferiores, en pacientes con sangrado activo de mucosas. Las guías americana e italiana son más intervencionistas puesto que no distinguen, a diferencia de la española, el tratamiento con corticoides o IGIV en función de la gravedad clínica inicial.

Buscando la relevancia clínica

Demostrada la eficacia a corto plazo de los tratamientos referidos en la PTI aguda, al igual que la ausencia de efecto sobre probabilidad de evolución a formas crónicas, fueron planteándose las siguientes cuestiones, que han centrado las controversias más importantes en el enfoque terapéutico inicial²²⁻²⁸:

- ¿qué relevancia clínica tiene el efecto observado?
- ¿no es más adecuado “esperar y ver” dada la naturaleza benigna y autolimitada en la mayoría de los niños?
- ¿tratamiento en función del recuento plaquetar, clínica hemorrágica o ambos?

La relevancia clínica de un efecto observado no viene condicionada sólo por la influencia que la intervención tiene en la frecuencia de aparición de un problema, sino también por la gravedad e irreversibilidad de las consecuencias que puede acarrear la aparición de dicho problema y las intervenciones a las que puede obligar. Fundamentalmente debemos dirigir el análisis a la valoración del efecto sobre la incidencia de hemorragia intracraneal, otras hemorragias graves y los requerimientos de hemoderivados. ¿Cuál es el problema? Pues que no hay ningún estudio prospectivo aleatorizado que evalúe estos puntos. Solamente disponemos en la bibliografía de estudios piloto, análisis retrospectivos y análisis basados en registros prospectivos multicéntricos con pacientes agrupados de forma muy heterogénea y sometido probablemente a importantes sesgos^{11,28-35}.

Dada la incidencia comunicada de hemorragia intracraneal (entre 0,1 y 1%) y la gravedad de dicha complicación, sería muy complejo plantear un estudio aleatorizado con suficiente número de pacientes (alrededor de 7.000) que evaluara si la intervención precoz en pacientes considerados de riesgo (trombopenia inferior a 20.000 plaquetas/mm³ y/o hemorragia cutáneo-mucosa) disminuye la probabilidad de sufrirla. Tan complejo que no se ha podido realizar hasta ahora y probablemente no se lleve a cabo.

Entonces, ¿de qué información disponemos? Kühne y cols³², en los datos aportados sobre el Registro Intercontinental de PTI, de tipo observacional sobre 2.031 niños informan de dos hemorragias intracraneales, así como de que no encuentran diferencias a los seis meses entre tratados y no tratados en la fase aguda. Dickerkoff

y Von Ruecker³⁰, en un estudio prospectivo sobre 55 pacientes, de los que sólo fueron tratados cuatro, no observaron hemorragias graves ni mayor incidencia de evolución a crónicas, alcanzando la remisión a las seis semanas la mitad de los pacientes. Roganovic y cols³⁴, en un análisis retrospectivo basado en 75 niños, de los cuales recibieron tratamiento sólo el 23%, observaron “sólo” una hemorragia intracraneal en un paciente con una PTI crónica refractaria y dos episodios hemorrágicos graves en otro. Duru y cols¹¹, diseñaron un estudio prospectivo de 50 pacientes en el que 26 fueron observados exclusivamente previa autorización de los padres; pero no observaron diferencias en la evolución, salvo en los primeros 10 días y no tuvieron hemorragias graves.

Treutiger y cols³⁵, en un artículo publicado recientemente y evaluado en este número³⁶, intentan responder a la pregunta si el tratamiento precoz con IGIV o corticoides en pacientes recién diagnosticados de PTI reduce la morbilidad. A mi entender este estudio tiene dos inconvenientes importantes: no hace grupos de pacientes en función del tratamiento administrado, sino que hace tres grupos de hospitales en función de unos intervalos de porcentajes arbitrarios que definen a los centros como muy intervencionistas, menos intervencionistas y poco intervencionistas, de lo cual no se puede extrapolar la eficacia de un tratamiento; además engloba la morbilidad de la fase aguda con la crónica y no detalla los episodios de hemorragias graves ni la mortalidad. Lyori y cols³¹, publicaron la experiencia japonesa de hemorragia intracraneal en PTI basada en un registro de 772 pacientes entre 1980 y 1995 procedentes de hospitales japoneses. Encontraron un total de ocho casos (1%), con un recuento plaquetar medio de 5.200 ± 3.700 plaquetas/mm³. En cuatro casos eran hemorragias agudas (tres de ellos con menos de un mes de evolución) y los otros cuatro, crónicas; sólo hubo un fallecido.

En 2003, Butros y Bussel²⁹ comunicaron el estudio retrospectivo sobre hemorragia intracraneal en PTI más amplio: revisaron los casos publicados desde 1954 a 1998 y encontraron 62 casos evaluables con edades comprendidas entre 6 meses y 20 años. Creo relevante destacar los siguientes datos: el 51% se produjo en las cuatro primeras semanas de evolución (10% en los tres primeros días), el 98% tenían menos de 20.000 plaquetas, el 43% tenía otra clínica hemorrágica asociada (a la púrpura cutáneo-mucosa y la hemorragia intracraneal), la mortalidad fue del 55%. Medeiros y Buchanan³³, pertenecientes a un centro cuya práctica habitual es no iniciar tratamiento salvo una complicación hemorrágica muy grave, comunicaron una experiencia muy interesante (332 niños) por ser la más amplia de pacientes no tratados desde el inicio. En la revisión de las complicaciones hemorrágicas que habían observado, encontraron: 68 hemorragias graves en 58 niños (17%), entre ellas 2 hemorragias intracraneales; el 87% de las hemorragias

graves con menos de 20.000 plaquetas. Necesitaron transfusión en 18 episodios y hubo que practicar dos esplenectomías de urgencia. Tras iniciar tratamiento en estos pacientes el cuadro hemorrágico cesó en el 87% en menos de 24 horas. Un 43% evolucionó a PTI crónica.

Las decisiones médicas siguen basándose en un análisis de riesgo-beneficio en el que desgraciadamente hay variables no controladas

Aunque hay controversia en cuanto a la incidencia de las hemorragias intracraneales, con los datos aportados puede establecerse entre 0,1 y 1%. Aunque el riesgo hemorrágico va asociado al tiempo de exposición y, por tanto, el riesgo teórico acumulado es mayor en las PTI crónicas de larga evolución, la mitad de los casos descritos se producen en el primer mes, fase en la que sí se ha demostrado una diferencia significativa en la evolución entre tratados y no tratados. Aunque el recuento plaquetar inferior a 20.000 plaquetas/mm³ por sí sólo no explica las diferencias observadas en la incidencia de hemorragia intracraneal y hemorragias graves entre unos pacientes y otros, es el único dato objetivo que discrimina con más sensibilidad el riesgo hemorrágico del paciente con PTI.

Habrà que seguir buscando otros indicadores de riesgo, fundamentalmente clínicos como la afectación cutáneo-mucosa y, desde luego, tener presentes factores como: edad del niño, grado y tipo de actividad, exposición potencial a traumatismos, diátesis hemorrágicas añadidas por otras causas, ingesta de fármacos que puedan alterar tanto el número como la función plaquetar...

Para finalizar quiero introducir un nuevo aspecto en el debate. Dada la existencia de un riesgo inherente a la actitud puramente expectante y el porcentaje nada despreciable de efectos adversos asociados a los corticoides y los riesgos potenciales de los hemoderivados ¿no será ya momento de hacer partícipes a los padres de la decisión? En el estudio de Duru y cols¹¹ se introdujo un condicionante a la aleatorización (por ello no es un estudio realmente aleatorizado): que los padres, tras explicarles la controversia existente, autorizaran la actitud inicialmente expectante; solamente el 50% de los padres estuvieron de acuerdo con dicha opción.

Creo que este hallazgo debe ser también un elemento importante a introducir en la reflexión sobre el tema que nos ocupa.

Bibliografía:

1.- Sartorius JA. Steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Preliminary results of a randomized cooperative study. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1984;6:165-9.
 2.- Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet.* 1981;1:1228-31.

3.- Imbach P, Wagner HP, Berchtold W, Gaedicke G, Hirt A, Joller P, et al. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet.* 1985;2:464-8.

4.- Salama A, Kiefel V, Amberg R, Mueller-Eckhardt C. Treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura with rhesus antibodies (anti-Rh0(D)). *Blut.* 1984;49:29-35.

5.- Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, de VB, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 1993; 123:989-95.

6.- Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet.* 1994;344:703-7.

7.- Albayrak D, Islek I, Kalayci AG, Gurses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: a comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. *J Pediatr.* 1994;125(6 Pt 1):1004-7.

8.- Ancona KG, Parker RI, Atlas MP, Prakash D. Randomized trial of high-dose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for the treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:540-4.

9.- Benesch M, Kerbl R, Lackner H, Berghold A, Schwinger W, Triebel-Roth K, et al. Low-dose versus high-dose immunoglobulin for primary treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: results of a prospective, randomized single-center trial. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:797-800.

10.- Carcao MD, Zipursky A, Butchart S, Leaker M, Blanchette VS. Short-course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr Suppl.* 1998;424:71-4.

11.- Duru F, Fisgin T, Yarali N, Kara A. Clinical course of children with immune thrombocytopenic purpura treated with intravenous immunoglobulin G or megadose methylprednisolone or observed without therapy. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002;19:219-25.

12.- 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 Haematol.* 2006;115:46-52.

13.- Erduran E, Aslan Y, Gedik Y, Orhan F. A randomized and comparative study of intravenous immunoglobulin and mega dose methylprednisolone treatments in children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Turk J Pediatr.* 2003;45:295-300

14.- Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H, Konishi S, Bessho F, Shirahata A, et al. A prospective, randomized trial of conventional, dose-accelerated corticosteroids and intravenous immunoglobulin in children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2000;72:376-83.

15.- Ozsoylu S, Sayli TR, Ozturk G. Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol.* 1993;10:317-21.

16.- Rosthøj S, Nielsen S, Pedersen FK. Randomized trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse

therapy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Danish I.T.P. Study Group. *Acta Paediatr.* 1996;85:910-5.

17.- Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R, et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75 microg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr.* 2006;148:489-94.

18.- George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996;88:3-40.

19.- Eden OB, Lilleyman JS. Guidelines for management of idiopathic thrombocytopenic purpura. The British Paediatric Haematology Group. *Arch Dis Child.* 1992;67:1056-8.

20.- De MD, Del PD, Del Vecchio GC, Jankovic M, Arrighini A, Giordano P, et al. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica. Haematologica.* 2000;85:420-4.

21.- [Protocol for the study and treatment of immune thrombocytopenic purpura. The Working Group of the Sociedad Espanola de Hematologia Pediatrica]. *An Esp Pediatr.* 1996;44:623-31.

22.- Corrigan JJ, Jr. Treatment dilemma in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Lancet.* 1997;350:602-3.

23.- George JN. Initial management of immune thrombocytopenic purpura in children: is supportive counseling without therapeutic intervention sufficient? *J Pediatr.* 2000;137:598-600.

24.- Lilleyman JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Paediatric Haematology Forum of the British Society for Haematology. Arch Dis Child.* 1994;71:251-3.

25.- Lilleyman JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 1999;105:871-5.

26.- Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1996;43:757-72.

27.- Modak SI, Bussel JB. Treatment of children with immune thrombocytopenic purpura: are we closer to resolving the dilemma? *J Pediatr.* 1998;133:313-4.

28.- Nugent DJ. Immune thrombocytopenic purpura: why treat? *J Pediatr.* 1999;134:3-4.

29.- Butros LJ, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:660-4.

30.- Dickerhoff R, von RA. The clinical course of immune thrombocytopenic purpura in children who did not receive intravenous immunoglobulins or sustained prednisone treatment. *J Pediatr.* 2000;137:629-32.

31.- Iyori H, Bessho F, Ookawa H, Konishi S, Shirahata A, Miyazaki S, et al. Intracranial hemorrhage in children with immune thrombocytopenic purpura. Japanese Study Group on childhood ITP. *Ann Hematol.* 2000;79:691-5.

32.- Kuhne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet.* 2001;358:2122-5.

33.- Medeiros D, Buchanan GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response

to therapy and long-term outcome. *J Pediatr.* 1998;133:334-9.

34.- Roganovic J, Letica-Crepulja M. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 15-year natural history study at the Children's Hospital Rijeka, Croatia. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47(5 Suppl):662-4.

35.- Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Henter JI, Elinder G, Rosthoj S, et al. Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity? *Arch Dis Child.* 2007;92:704-7.

36.- Perdikidis Olivieri L, Gonzalez de Dios J. El tratamiento precoz de la púrpura trombopénica idiopática no reduce la morbilidad y no parece tener impacto sobre la evolución a largo plazo de la misma. *Evid Pediatr.* 2007;3:98.