

# Utilidad de los corticoides en el tratamiento de la púrpura de Schönlein-Henoch

CARLA ÁLVAREZ-MADRID<sup>a</sup> y JAIME DE INOCENCIO<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Sección de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

<sup>b</sup>Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

carlaam@yahoo.com; jdeinocencio@gmail.com

## Puntos clave

De acuerdo a los criterios diagnósticos de vasculitis pediátricas propuestos por Ozen et al<sup>1</sup> para el diagnóstico de púrpura de Schönlein-Henoch (PSH), es necesaria la presencia de púrpura palpable (criterio obligatorio) y al menos uno de los 4 criterios siguientes: a) dolor abdominal difuso; b) predominio en la biopsia de depósitos de inmunoglobulina A; c) artritis o artralgia, y d) afectación renal (cualquier tipo de hematuria o proteinuria).

La administración de corticoides (CS) a pacientes con PSH no ha demostrado de manera concluyente que disminuya la intensidad o acorte la duración del dolor abdominal.

La administración de CS no ha demostrado que disminuya el riesgo de invaginación intestinal o de presentar recurrencias de la enfermedad.

La administración de CS no ha demostrado de manera concluyente que disminuya el riesgo de desarrollar afectación renal transitoria o permanente.

En la actualidad, no se puede recomendar la administración sistemática de CS a pacientes con PSH no complicada.



Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, Burnham JM, Feudtner C. *Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: A systematic review. Pediatrics.* 2007;120:1079-87.

Revisión sistemática sobre la utilización de corticoides (CS) en pacientes con púrpura de Schönlein-Henoch (PSH). El estudio intenta responder a 5 preguntas: a) ¿los CS acortan la duración de los síntomas abdominales?; b) ¿disminuyen la probabilidad de que se realice una intervención quirúrgica?; c) ¿disminuyen la probabilidad de presentar recurrencias?; d) ¿disminuyen la probabilidad de desarrollar cualquier tipo de afectación renal (transitoria o persistente)?; y e) ¿disminuyen la probabilidad de desarrollar enfermedad renal persistente?

La búsqueda bibliográfica se hizo utilizando el Registro Cochrane de Ensayos Controlados y Medline. Los términos utilizados fueron: “esteroides”, “corticoesteroides”, “metilprednisolona”, “dexametasona”, “Henoch” y “púrpura, Schönlein-Henoch”, de forma individual y en distintas combinaciones, restringiendo la búsqueda por edad (“0-18 años”). Se obtuvieron 201 estudios en 14 idiomas. Se incluyeron estudios observacionales y aleatorizados, incluidos ensayos clínicos. Se descartaron publicaciones realizadas en pacientes mayores de 18 años, con nefritis al inicio del estudio, que utilizaran tratamientos distintos a los CS, series con menos de 5 pacientes que no incluyeran medidas concretas de desenlace (*definite outcomes*) y revisiones de la bibliografía. Dos autores evaluaron de forma independiente la elegibilidad de los artículos, e intervino un tercero cuando no había acuerdo entre ellos. La selección se hizo a partir de la información que proporcionaba el título; si ésta no era suficiente, se revisaba el *abstract* y, si tampoco lo era, el texto completo. Tras este proceso, se seleccionaron 15 artículos para el análisis, 3 estudios prospectivos aleatorizados y controlados con placebo, y 12 retrospectivos. Los resultados se valoraron utilizando la *odds ratio* (OR) acumulada. Los autores concluyeron que la administración temprana de corticoides en la PSH podría tener un beneficio potencial mayor de lo que se había indicado previamente.

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es la vasculitis sistémica más frecuente en la edad pediátrica. Clínicamente se caracteriza por púrpura palpable no trombocitopénica de predominio en las extremidades inferiores y la presencia de, al menos, uno de los siguientes: dolor abdominal, artralgias o artritis y afectación renal. Anatomopatológicamente, es una vasculitis leucocitoclástica con depósitos de inmunoglobulina (Ig) A en piel, tubo digestivo y riñón.

La morbimortalidad de la enfermedad está determinada a corto plazo por la afectación gastrointestinal (hemorragia digestiva, invaginación), mientras que a largo plazo es la afectación renal la que determina su pronóstico.

La administración de corticoides (CS) para el tratamiento de la PSH sigue siendo objeto de controversia, a pesar de que se vengán utilizando para ello desde hace más de 20 años. La actual falta de consenso deriva del escaso número de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y multicéntricos realizados en niños con PSH<sup>2-4</sup>, ya que esta metodología permite determinar la eficacia del tratamiento; dado que se trata de una enfermedad de incidencia baja (8-12/100.000), en la que la afectación renal es la manifestación menos frecuente

(15-30% de los pacientes), sería deseable contar con estudios multicéntricos que incluyeran a un elevado número de pacientes. El hecho que aún no dispongamos de estos estudios justifica el interés suscitado por la publicación, en noviembre de 2007, de una revisión sistemática sobre la utilización de CS en pacientes con PSH.

## Efecto de los corticoides en el tratamiento de la púrpura de Schönlein-Henoch

### *Efecto de los corticoides en los síntomas abdominales*

El dolor abdominal representa el principal motivo para la utilización de CS en la PSH. En 2 ECA se ha analizado la eficacia de los CS para reducir la intensidad y/o la duración del dolor abdominal. Uno de ellos no encontró diferencias<sup>2</sup>, mientras que el otro comunicó que los CS disminuyen de forma significativa tanto la intensidad media, como la duración del dolor (1,2 días menos de media en las primeras 2 semanas de evolución)<sup>3</sup>.

A la hora de interpretar estos resultados, hay que tener en cuenta 3 factores. El primero, es el tamaño muestral, ya discutido por Haroon<sup>5</sup>: “Asumiendo que un ECA diseñado para valorar la eficacia de los CS en el dolor abdominal intenso de la PSH tenga una potencia del 80% y un nivel de significación del 5%, y asumiendo que el dolor desaparece en 24 h en el 15% del grupo placebo y el 25% del grupo tratado, harían falta 247 niños por grupo para completar el ensayo... aunque el efecto del tratamiento fuera aún mayor y mejorasen el doble de los niños tratados seguirían haciendo falta 100 niños por grupo”. Ninguno de los ECA dispone de semejante tamaño muestral, oscilando el total entre 40<sup>2</sup> y 171 niños<sup>3</sup>.

En segundo lugar, hay que tener en cuenta que, en la serie que comunica el aparente efecto beneficioso de los CS en el dolor abdominal de la PSH<sup>3</sup>, todos los pacientes recibieron 1 mg/kg/día de prednisona en 2 dosis desde el momento del diagnóstico, independientemente de si presentaban sintomatología digestiva o no, por lo que realmente el estudio no contesta a la pregunta de interés: ¿son útiles los CS en niños con PSH que refieren dolor abdominal? La experiencia clínica indica que, efectivamente, lo son, aunque el diseño del estudio (administración previa a la aparición de síntomas abdominales) no permite afirmar que la administración de CS, una vez que los niños tienen dolor, tenga el mismo efecto.

Finalmente, comentar que los 2 ECA utilizan dosis y protocolos de administración diferentes, por lo que resulta difícil comparar sus resultados: mientras uno utiliza 2 mg/kg/día durante 1 semana y retirada progresiva hasta su suspensión en otra semana<sup>2</sup>, el otro administra 1 mg/kg/día durante 15 días, seguido de 0,5 mg/kg/día durante la tercera semana y de 0,5 mg/kg/día a días alternos la cuarta semana hasta su retirada<sup>3</sup>.

Weiss et al también destacan 2 estudios retrospectivos (nivel de evidencia bajo) en los que el uso de CS aumenta la probabilidad de resolución de los síntomas abdominales en las 24 h siguientes a su administración.

### *Administración de corticoides y probabilidad de intervención quirúrgica*

De 3 estudios que comunicaban casos de invaginación intestinal, solamente uno<sup>2</sup> apreció que los pacientes que habían

recibido CS presentaban una disminución no significativa del riesgo de invaginación (*odds ratio* [OR] = 0,16; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,01-3,62). Los otros 2 estudios eran retrospectivos e indicaban un efecto protector, sin alcanzar tampoco niveles de significación estadística (OR = 0,75; IC del 95%, 0,13-4,46).

#### **Administración de corticoides y recurrencias de la enfermedad**

Dos estudios prospectivos<sup>2,4</sup> permitieron analizar el riesgo de recurrencias, sin que se apreciara un efecto protector significativo de los CS (OR = 0,32; IC del 95%, 0,07-1,49).

#### **Administración de corticoides y manifestaciones renales**

En 8 estudios se analizó la presencia de alteraciones renales transitorias o persistentes durante el año siguiente al diagnóstico de PSH. Sin embargo, la heterogeneidad detectada tanto entre los estudios prospectivos, como entre los retrospectivos, impidió a los autores proporcionar OR acumuladas.

#### **Administración de corticoides y probabilidad de desarrollar enfermedad renal persistente**

De acuerdo con los autores, el análisis conjunto de los 3 estudios prospectivos demuestra una reducción significativa de la probabilidad de desarrollar enfermedad renal persistente (OR = 0,43; IC del 95%, 0,19-0,96), entendiendo como tal la presencia de microhematuria o proteinuria aisladas en rango no nefrótico, disminución de la función renal, etc. Cabe destacar que otros autores, partiendo de las mismas fuentes de información, obtienen diferentes resultados que en ningún caso alcanzan niveles de significación estadística<sup>6</sup>. Una publicación reciente revisa los resultados obtenidos por los distintos tratamientos utilizados para la nefritis de la PSH; en ella se presentan los resultados preliminares de un estudio prospectivo, todavía no publicado, realizado en el Reino Unido en 353 niños con PSH. Tras un año de seguimiento, no se aprecia que el tratamiento temprano con CS durante 15 días tenga ninguna influencia en el desarrollo de enfermedad renal en estos niños<sup>7</sup>.

## **Limitaciones metodológicas**

Los criterios de búsqueda, la metodología de selección, la extracción de la información y el análisis de sesgo de publicación, heterogeneidad y pruebas de sensibilidad realizado por los autores parecen correctos. Sin embargo, el volumen y la calidad de la información obtenida limitan claramente sus resultados.

El diseño metodológico más apropiado para evaluar la eficacia de una intervención es el ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y multicéntrico con enmascaramiento; este tipo de estudio permite controlar múltiples parámetros durante la fase de diseño, así como distribuir posibles sesgos y variables de confusión

de manera homogénea entre los grupos de estudio. Desafortunadamente, de los 201 artículos seleccionados inicialmente, los autores sólo consideraron pertinentes a 15 (7,5%), de los cuales sólo 3 eran ECA<sup>2,4</sup>, y de ellos sólo 2 eran estudios multicéntricos<sup>2,3</sup>.

Por tanto, la calidad de la evidencia sobre la que los autores intentan responder a la pregunta ¿qué beneficio aporta la utilización de CS en el tratamiento de la PSH? es limitada, sobre todo considerando el reducido tamaño de uno de los ECA, la utilización de distintas dosis y protocolos de tratamiento, así como los diferentes intervalos de seguimiento (entre 6<sup>2</sup> y 12 meses<sup>2,4</sup>) empleados. También es importante considerar hasta qué punto la población con PSH estudiada en los ECA (series hospitalarias) se corresponde con niños con formas leves no complicadas<sup>6</sup>, lo que limitaría aún más la generalización de los resultados obtenidos.

## **Conclusión**

A pesar del esfuerzo realizado por los autores para aclarar la posible utilidad de los CS en la PSH, los datos sobre los que se sustenta su análisis no permiten alcanzar ninguna conclusión. Aun cuando la experiencia indica que los CS pueden ser útiles en el tratamiento del dolor abdominal agudo y se utilicen ampliamente en pacientes con nefritis, no resulta posible cuantificar estos efectos, por lo que en el momento actual no se puede recomendar la administración sistemática de CS a pacientes con PSH no complicada.

## **Bibliografía**



- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:936-41.
- Huber AM, King J, McLaine P, Klassen T, Pothos M. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schönlein purpura [ISRCTN85109383]. *BMC Med*. 2004;2:7. [Acceso 29-9-2008] Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/2/7>
- Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Antikainen M, Merenmies J, Rajantie J, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2006;149:241-7.
- Mollica F, Li Volti S, Garozzo R, Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr*. 1992;151:140-4.
- Haroon M. Should children with Henoch-Schönlein purpura and abdominal pain be treated with steroids? *Arch Dis Child*. 2005;90:1196-8.
- Gibson KL, Amamoo MA, Primack WA. Corticosteroid therapy for Henoch Schönlein purpura. *Pediatrics*. 2008;121:870-1.
- Tizard EJ, Hamilton-Ayres MJJ. Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child Ed Pract Ed*. 2008;93:1-8.