



Agonistas de la trombopoyetina como manejo farmacológico de la trombocitopenia inmune primaria

Thrombopoietin agonists as pharmacological management of primary immune thrombocytopenia

Agonistas da trombopoietina como tratamento farmacológico da trombocitopenia imune primária

ARTÍCULO DE REVISIÓN



Byron Enrique Peña Cordero 
byron.pena@est.ucacue.edu.ec

Esteban Adrián Reibán Espinoza 
esteban.espinoza@ucacue.edu.ec

Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador

Escanea en tu dispositivo móvil
o revisa este artículo en:
<https://doi.org/10.33996/revistavive.v6i17.253>

Artículo recibido el 22 de noviembre 2022 / Aceptado el 18 de enero 2023 / Publicado el 8 de mayo 2023

RESUMEN

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es una enfermedad hematológica autoinmune que se distingue por tener plaquetas en un número inferior a 100.000, la cual provoca en los pacientes manifestaciones clínicas como la presencia de equimosis, petequias hasta hemorragias masivas que pueden comprometer la vida del paciente. Para su diagnóstico se realizan exámenes complementarios, ya que es una patología en la que no existe una prueba estándar o específica para diagnosticarla, y su tratamiento sea de primera, segunda o línea va a depender del número de plaquetas y de la fase de la enfermedad, sobresaliendo los agonistas de la trombopoyetina. **Objetivo.** Describir el manejo farmacológico de la Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP) mediante la administración de los agonistas de la trombopoyetina. **Metodología.** Se realizó una revisión sistemática utilizando la metodología PRISMA, la información recopilada se hizo en bases de datos científicas como Pubmed, Science Direct, incluyendo artículos publicados dentro de los últimos 5 años, en inglés y español, relacionada al uso de los agonistas de la trombopoyetina y de la trombocitopenia inmune primaria. **Resultados.** Fueron seleccionados inicialmente 102 en PubMed y ScienceDirect, después de los procesos de verificación quedaron 18 artículos para la extracción y análisis de datos. **Conclusión.** Los agonistas de la trombopoyetina son fármacos seguros, pero siempre se debe valorar el riesgo-beneficio antes de usarlos en pacientes con TIP, porque cada paciente es único y su respuesta al tratamiento puede variar. Sin embargo, deben ser usados con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica o que presenten un riesgo elevado de desarrollarla.

Palabras clave: Terapéutica; Trombopoyetina; Plaquetas

ABSTRACT

Primary immune thrombocytopenia (PIT) is an autoimmune hematological disease that is distinguished by having platelets in a number lower than 100,000, which causes in patients clinical manifestations such as the presence of ecchymosis, petechiae to massive hemorrhages that can compromise the patient's life. For its diagnosis, complementary tests are performed, since it is a pathology in which there is no standard or specific test to diagnose it, and its treatment, whether first, second or third line, will depend on the number of platelets and the stage of the disease, with thrombopoietin agonists standing out. **Objective.** To describe the pharmacological management of Primary Immune Thrombocytopenia (PIT) through the administration of thrombopoietin agonists. **Methodology.** A systematic review was performed using PRISMA methodology, the information collected was done in scientific databases such as Pubmed, Science Direct, including articles published within the last 5 years, in English and Spanish, related to the use of thrombopoietin agonists and primary immune thrombocytopenia. **Results.** Initially 102 were selected in PubMed and ScienceDirect, after the verification processes, 18 articles remained for data extraction and analysis. **Conclusion.** Thrombopoietin agonists are safe drugs, but the risk-benefit should always be assessed before using them in patients with PIT, because each patient is unique and their response to treatment may vary. However, they should be used with caution in patients with a history of thromboembolic disease or who are at high risk of developing it.

Key words: Therapeutics; Thrombopoietin; Blood Platelets

RESUMO

A trombocitopenia imune primária (TPI) é uma doença hematológica autoimune que se distingue pela contagem de plaquetas abaixo de 100.000, o que causa manifestações clínicas como equimoses, petéquias e até hemorragias maciças que podem ser fatais. São realizados exames complementares para o diagnóstico, pois não existe um exame padrão ou específico para diagnosticá-la, e seu tratamento, seja de primeira, segunda ou terceira linha, depende do número de plaquetas e do estágio da doença, destacando-se os agonistas da trombopoietina. **Objetivo.** Descrever o manejo farmacológico da Trombocitopenia Imune Primária (TPI) por meio da administração de agonistas da trombopoietina. **Metodologia.** Foi realizada uma revisão sistemática utilizando a metodologia PRISMA, as informações coletadas foram feitas em bancos de dados científicos como Pubmed, Science Direct, incluindo artigos publicados nos últimos 5 anos, em inglês e espanhol, relacionados ao uso de agonistas da trombopoietina e trombocitopenia imune primária. **Resultados.** Um total de 102 artigos foi inicialmente selecionado no PubMed e no ScienceDirect e, após o processo de verificação, restaram 18 artigos para extração e análise de dados. **Conclusão.** Os agonistas da trombopoietina são medicamentos seguros, mas o risco-benefício deve ser sempre avaliado antes de usá-los em pacientes com TPI, pois cada paciente é único e sua resposta ao tratamento pode variar. No entanto, eles devem ser usados com cautela em pacientes com histórico de doença tromboembólica ou que tenham alto risco de desenvolver doença tromboembólica.

Palavras-chave: Terapêutica; Trombopoietina; Plaquetas

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es un trastorno hematológico aislado, poco común que se caracteriza porque el paciente que la padece presenta un número de plaquetas inferior a $100.000/L^{10}$ (1) debido a una desmesurada destrucción de las plaquetas, específicamente hacia los antígenos localizados en las membranas plaquetaria, el cual son afectados por la presencia de autoanticuerpos que además de dañar dichos antígenos de la membrana plaquetaria van a afectar también la producción de megacariocitos a nivel de la médula ósea, siendo esta deficiente (2).

La Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP) es una enfermedad autoinmune inusual, cuya incidencia varía según la edad y el género de los pacientes. En adultos, se estima una incidencia de 3,3 casos por cada 100.000 habitantes por año (3). En hombres, se han reportado dos picos de incidencia: uno a los 18 años y otro a los 75, siendo este último el grupo etario más afectado (4). En cambio, en pacientes pediátricos la incidencia puede ser similar a la de los adultos, con una tasa de 2 a 4 niños por cada 100.000 habitantes por año o incluso mayor, llegando a 6,4 (5). En cuanto a la prevalencia, esta es menor en pacientes pediátricos que en adultos, ya que en algunos casos la enfermedad puede remitir en un plazo de 6 meses sin necesidad de tratamiento (6). Cabe destacar que la TIP puede afectar a cualquier persona, aunque es más común en mujeres que en hombres, especialmente en la edad adulta (7).

Por ende, las distintas manifestaciones clínicas están sujetas según la fase de la enfermedad y por supuesto del número de plaquetas que presente el paciente, siendo los más afectados las personas con un conteo de plaquetas menor a $30.000/\mu l$ (8); presentándose con petequias, equimosis, gingivorragias, epistaxis, metrorragias, hematomas, sangrados bucales, urogenitales y como hemorragias de tipo grave se tiene las de tipo intracerebral, que se da en el 1 al 15% de casos de TIP (9,10). Por esta razón, es fundamental un correcto diagnóstico por parte de los profesionales de salud para iniciar rápidamente el tratamiento, considerando que el manejo debe ser individualizado según la sintomatología y signos presentados por el paciente; así como los posibles efectos adversos (11), ya que los pacientes que no responden al tratamiento por un diagnóstico erróneo de TIP, es debido a que la clínica que presenta el paciente puede ser causada por otros trastornos que se sobreponen a la TIP (12).

El tratamiento farmacológico de la Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP) representa un desafío clínico importante para los sistemas de salud, médicos y pacientes. Factores como la edad, comorbilidades, polimedicación y deterioro funcional influyen en este desafío. Desde 2008, la FDA ha autorizado el uso de agonistas de la trombopoyetina (TPO) como eltrombopag, romiplostim, avatrombopag y lusutrombopag para la TIP crónica, refractaria o persistente. Estos fármacos destacan por su

seguridad, eficacia y alta respuesta al tratamiento, aunque es fundamental considerar los posibles eventos tromboembólicos como efectos adversos (12,13).

Aunado a los datos señalado, nace el propósito de este estudio que tiene como finalidad describir el manejo farmacológico de la Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP) mediante la administración de los agonistas de la trombopoyetina identificados en las diferentes publicaciones científicas, cuyos resultados ayudaran a mejorar el tratamiento y manejo farmacológico del paciente que padezca esta patología.

METODOLOGÍA

En el desarrollo de la actual revisión sistemática se incorporó la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), la cual permitió de manera realizar una búsqueda exhaustiva y determinante para el hallazgo de información necesaria en las diferentes bases de datos. Para la búsqueda de información se tomaron en cuenta descriptores relacionado al tema tratado, estos descriptores son “Terapéutica”, “Trombopoyetina”, “Plaquetas” en idioma español, en inglés se consiguieron como: “Therapeutics”, “Thrombopoietin”, “Blood Platelets”. Gracias a la implementación de operadores booleanos “AND” y “OR” se logró obtener resultados de búsqueda mayormente precisos y relacionados al tema. El uso de los

descriptores fue plasmado en las bases de datos Pubmed y Sciencedirect y el motor de búsqueda Google Scholar, mediante los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y MesH (Medical SubjectHeadings)

En cuanto a los criterios de inclusión de la búsqueda, se detalla, el rango de publicación de información, el cual no debe exceder a los últimos 5 años, además de considerar estudios tanto en español como en inglés, artículos originales, metaanálisis. Por otro lado, se excluyeron todos aquellos estudios o artículos que no consideraban la idea principal del tema o que hayan sido publicados anterior al rango planteado, además de estudios incompletos, estudios en poblaciones pequeñas, y aquellos que presentaban ensayos en animales.

En el análisis de los estudios se tomaron en cuenta el mecanismo de acción farmacológico, la dosis y la frecuencia, así como las reacciones adversar del mismo, donde se elaboró una tabla matriz con la información recolectada. Para finalmente encontrar en PubMed 39 artículos y en ScienceDirect 63 artículos, dando un total de 102 artículos. De los 102 artículos se revisaron los duplicados, donde se encontraron 5 repetidos, se eliminaron 52 artículos por no contener información relacionada al tema de investigación, y se excluyeron 27 artículos por falta de información; obteniendo, así como resultado final un total de 18 artículos para la extracción y análisis de datos (Figura 1).

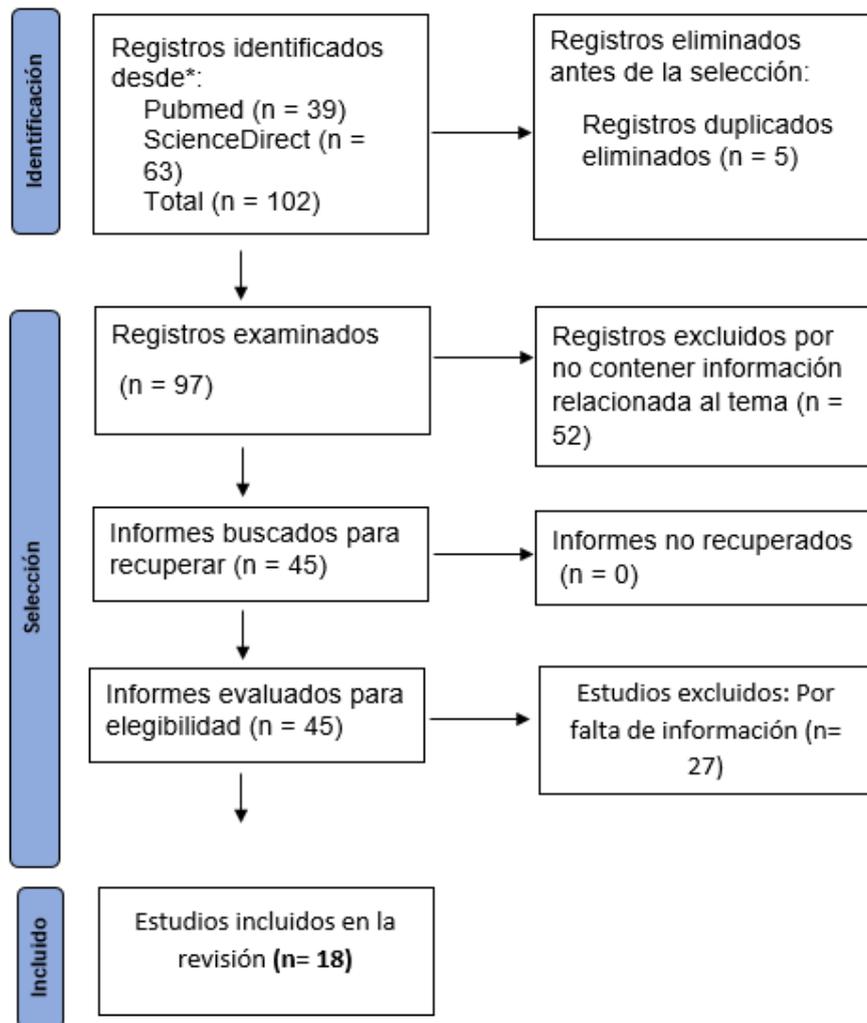


Figura 1. Flujograma para la identificación de bases de datos y registros bajo el protocolo PRISMA.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Al existir tres líneas de tratamiento para la TIP, existe mucha controversia y discrepancias de diferentes entes reguladores como la Sociedad Americana de Hematología (ASH) y los Consensos Internacionales en cuanto al manejo se refiere, ya que consideran o recomiendan el uso de algunos fármacos por sobre otros, debido a que no existe

una guía establecida o un protocolo definido a seguir para el manejo de esta enfermedad (14); por tal razón al no elegir un fármaco apropiado para comenzar el tratamiento de la TIP de acuerdo a la fase de la enfermedad, el paciente corre el riesgo de que con el tiempo la TIP se convierta en crónica o refractaria (15). Por ello cuando el paciente desarrolla una TIP crónica o refractaria y que se asocia a hemorragias graves o para evitar

la aparición de estas últimas, se recomienda el uso de los agonistas de los receptores de la trombopoyetina (TPO-RA) de segunda generación, el cual es recomendado por la ASH en la guía del 2019, ya que se ha evidenciado que son fármacos que tienen un buen perfil de seguridad y una efectividad del 70 al 80% de los casos y con buena respuesta a mediano y largo plazo en un 50 a 60% por parte de los pacientes (13-15); aunque al ser fármacos que son muy útiles en el tratamiento de esta afección de tipo hematológica,

se debe tomar muy en cuenta el riesgo/beneficio de los mismos, particularmente por sus efectos adversos conocidos, los cuales son los eventos tromboembólicos.

Luego de contemplar criterios de inclusión y exclusión para la obtención de información importante durante la búsqueda de la misma, se estructura en una tabla que contiene y sintetiza los principales hallazgos encontrados durante la investigación, los cuales se detallan claramente a continuación (Tabla 1).

Tabla 1. Manejo farmacológico de la Trombocitopenia Inmune Primaria mediante la administración de los agonistas de la trombopoyetina.

Autor	Año	Título	Muestra de estudio	Resultados obtenidos
Palandri et al. (15).	2021	Real-world use of thrombopoietin receptor agonists in older patients with primary immune thrombocytopenia.	384 pacientes ≥ 60 años con TIP.	El 82,5% y el 74,3% de los pacientes tratados con eltrombopag y romiplostin respectivamente lograron una respuesta al tratamiento después de 3 meses.
Michel et al. (16).	2020	Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study.	15 pacientes en estado de gestación con TIP crónica	El 77% de los casos lograron una respuesta al TPO-RA, mediante la administración de eltrombopag (8 pacientes) y romiplostin (7 pacientes). Además, no se evidenció eventos tromboembólicos en las gestantes ni complicaciones fetales ni neonatales.
Puavilai et al. (17).	2020	Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis.	8 metaanálisis evaluando el tratamiento médico de segunda línea en pacientes pediátricos y adultos con TIP.	Los TPO-RA provocaron una respuesta plaquetaria alta en comparación con placebo, rituximab y trombopoyetina humana recombinante. Romiplostin seguido de eltrombopag tuvieron un gran equilibrio en la eficacia a corto plazo y la aparición de efectos adversos graves.
Jurczak et al. (18).	2018	Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia.	49 pacientes > 18 años con TIP crónica y recuento plaquetario $< 30 \times 10^9/L$.	Avatrombopag fue superior al placebo en cuanto a eficacia y tolerabilidad en pacientes con TIP crónica; 65,63% y 0,0% respectivamente. Los efectos secundarios más comunes fueron cefalea y contusión en 12 (37,5%) y 10 (31,3) pacientes respectivamente.
Grace et al. (19).	2019	Second-line treatments in children with immune thrombocytopenia: Effect on platelet count and patient-centered outcomes.	120 niños con TIP	La respuesta completa plaquetaria después de iniciado el tratamiento fue superior con los TPO-RA, con 56% y 42% para romiplostin y eltrombopag a los 12 meses. El riesgo de sangrado cutáneo fue inferior a los 12 meses de tratamiento en comparación con rituximab e inmunosupresores orales con 18,8% para romiplostin y 33,3 para eltrombopag y en el sangrado no cutáneo fue de 6,3% y 16,7% a los 12 meses respectivamente

Autor	Año	Título	Muestra de estudio	Resultados obtenidos
Olmsted et al. (20).	2018	Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia.	Niños de 1 – 17 años con TIP con recuento plaquetario < 30x10 ⁹ /L y que recibieron tratamiento previo para la TIP.	<p>La respuesta plaquetaria y sostenida fue superior al placebo en los dos ensayos realizados en pacientes pediátricos (62% a 32%) y (75 a 21%) respectivamente.</p> <p>El sangrado significativo grado 2-4 fue < en eltrombopag comparando con el placebo (9 a 32%) en el primer estudio y (5 a 7%) en el Segundo.</p>
Deng et al. (21).	2021	Comparative Efficacy and Safety of Thrombopoietin Receptor Agonists in Adults with Thrombocytopenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trial.	2207 pacientes con TIP crónica en 20 ensayos clínicos	<p>Avatrombopag fue el mejor fármaco para aumentar el recuento plaquetario con (96,9%), seguido de lusutrombopag (83,1%), eltrombopag (69,3), romiplostin (46,2%), rituximab (14,4%) y placebo (10,2%).</p> <p>La incidencia de eventos hemorrágicos severos se redujo notablemente, lusutrombopag como menor riesgo de sangrado comparandolo con el placebo y avatrombopag combinado con mayor riesgo.</p>
Bidika et al. (22).	2020	Romiplostim and Eltrombopag in Immune Thrombocytopenia as a Second-Line Treatment.	303 pacientes con TIP tratados con romiplostin y 448 pacientes tratados con eltrombopag.	<p>El 75% de los pacientes tratados con romiplostin tuvieron una respuesta significativa al aumento del recuento plaquetario; y el 69% respondieron al eltrombopag.</p> <p>Los efectos adversos en tratados con romiplostin fueron cefalea, lumbalgia, dolor en extremidades, nasofaringitis y edema periférico. En 104 pacientes tratados con eltrombopag 11, 9 y 11 pacientes presentaron hipopotasemia, aumento de transaminasas y nasofaringitis respectivamente.</p>
Van Dijk et al. (23).	2021	Hemostatic changes by thrombopoietin-receptor agonists in immune thrombocytopenia patients.	305 pacientes con TIP tratados con TPO-RA	<p>El 85% de los pacientes respondieron al tratamiento el cual mejoro la función plaquetaria.</p> <p>Los TPO-RA no se asociaron a procesos de coagulación, ya que los valores de dímero D y protrombina fueron normales. Además, la trombina plasmática fue normales en pacientes tratados con agonistas de la trombopoyetina.</p>

Autor	Año	Título	Muestra de estudio	Resultados obtenidos
Grainger et al. (24).	2021	Romiplostim in children with newly diagnosed or persistent primary immune thrombocytopenia.	79 niños con TIP persistente, crónica y recién diagnosticada.	<p>51 pacientes recibieron romiplostin, y de los 51, 13 niños tenían TIP recién diagnosticada. El 86% de niños lograron un recuento plaquetario > 50x10⁹/L.</p> <p>El romiplostin en niños es bien tolerado y sirve como tratamiento tanto de TIP crónica y de reciente diagnóstico.</p>
Wagas et al. (25).	2021	Eltrombopag Effectiveness and Tolerability in Chronic Immune Thrombocytopenia: A Meta-Analysis.	Varios estudios y varios participantes.	<p>Eltrombopag en comparación con placebo tiene una gran eficacia aumentando el recuento plaquetario, baja incidencia de sangrado significativo y bajo número de pacientes que necesitaron tratamiento de rescate.</p> <p>El efecto adverso que más se presentó fue la nasofaringitis con 19,3% como mayor y 2,2% anemia como menor.</p>
Gonzalez et al. (26).	2019	Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia.	401 pacientes identificados a través de 18 publicaciones	<p>El 58% de los pacientes (172/295) pacientes cambiaron de TPO-RA por falta de eficacia. El 77,5%, 209 pacientes disponibles de los cuales 162 mantuvieron una respuesta plaquetaria aumentada después del cambio de agonista. De los estudios disponibles, > 75% de los pacientes que cambiaron de TPO-RA lograron una respuesta adecuada, ya que, al cambiar de fármacos, estos no se superponen por completo uno con otro.</p>
Elgebaly et al. (27).	2017	Tolerability and Efficacy of Eltrombopag in Chronic Immune Thrombocytopenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.	611 pacientes en seis ensayos controlados aleatorios.	<p>4 ensayos sobre adultos con TIP crónica refieren que el trombopag dependiente de la dosis aumenta el número de plaquetas, en pacientes esplenectomizados o que han recibido tratamiento farmacológico previo y son bien tolerados.</p>
Depré et al. (28).	2018	Bidirectional inefficacy or intolerance of thrombopoietin receptor agonists: new data and a concise review.	162 pacientes tratados con romiplostin y eltrombopag.	<p>56 pacientes cambiaron de eltrombopag a romiplostin y 106 viceversa. Las razones fueron por ineficacia del fármaco en 92 pacientes; fluctuaciones en el recuento plaquetario 17 casos; reacciones adversas 28 casos; y por preferencia de pacientes 25 casos.</p>

Autor	Año	Título	Muestra de estudio	Resultados obtenidos
Berrueto et al. (29).	2018	Controversies in the treatment of paediatric immune thrombocytopenia.	NR	La aparición de los TPO-RA ha sido fundamental para tratar la TIP, especialmente en pacientes pediátricos, ya que estos fármacos han demostrado ser eficaces en ensayos clínicos, además de retrasar otros tratamientos como lo es la esplenectomía y el uso de rituximab que pueden traer graves complicaciones en niños.
Zhang et al. (30).	2018	Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia.	261 pacientes entre 1 a 17 años con TIP, con una duración de la enfermedad > 6 meses y un recuento plaquetario < 30x10 ⁹ /L.	La respuesta global de plaquetas (261) fue > en el grupo de pacientes que recibieron TPO-RA a los que recibieron placebo. Los efectos adversos (197 pacientes) no fueron significativamente diferentes para eltrombopag, romiplostim y placebo. La respuesta plaquetaria duradera (221 pacientes) fue significativamente mayor en los que usaron TPO-RA a los de placebo, y no hubo diferencias significativas entre eltrombopag y romiplostim.
Zhang et al. (31).	2018	Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia.	786 pacientes ≥18 años con TIP > 3 meses y con recuento plaquetario < 30x10 ⁹ /L en 9 ensayos aleatorios controlados con placebo	Romiplostim y eltrombopag pueden ser muy similares en perfil de seguridad y eficacia en pacientes adultos con TIP crónica; ya que distintos parámetros como la respuesta general, la incidencia de eventos adversos, la respuesta duradera, la incidencia de hemorragia global, hemorragia clínicamente significativa y el tratamiento de rescate fueron muy semejantes entre eltrombopag y el romiplostim.
Grainger et al. (32).	2022	A Single-Arm, Long-Term Efficacy and Safety Study of Subcutaneous Romiplostim in Children with Immune Thrombocytopenia.	203 pacientes pediátricos ≥ 1 año y ≤ 18 años con TIP > 6 meses de duración y recuento plaquetario < 30x10 ⁹ /L.	Las respuestas plaquetarias en estos pacientes se lograron en 78,2% durante 36 meses de tratamiento; 5,4% de pacientes lograron una respuesta sostenida sin medicamentos > 24 semanas; los efectos adversos durante el tratamiento se dieron en 56 pacientes (27,6%) y en 8 (3,9%) desarrollaron efectos adversos graves; el sangrado ocurrió en el 69,5% de los pacientes (141); los eventos hemorrágicos grados ≥3 se produjo en 20 pacientes (9,9%).

Los TPO-RA son fármacos que, según los resultados de los distintos estudios evidenciados en pacientes con TIP, fueron muy eficaces y tolerables en dichos pacientes tanto adultos como adultos mayores (15,16). Romiplostin y eltrombopag son dos de los distintos tipos de agonistas de la trombopoyetina que tienen similar eficacia, seguridad y tolerabilidad (17), aunque el 75% de pacientes que cambiaron de TPO-RA por falta de eficacia tuvieron una respuesta alta al nuevo medicamento (18). Avatrombopag fue TPO-RA en ocupar el primer lugar en cuanto al aumento del recuento plaquetario con 96,9%, y en último lugar romiplostin con 46,2% (21). Las pacientes gestantes con TIP se benefician también de los agonistas de la trombopoyetina, el cual el 77% de las pacientes respondieron al tratamiento adecuadamente sin la aparición de efectos adversos ni complicaciones fetales ni neonatales. Los pacientes pediátricos con TIP también se benefician del uso de esta clase de fármacos, especialmente en el aumento del recuento plaquetario, importante para evitar la aparición de complicaciones como hemorragias (19,20).

A pesar de ser fármacos que cumplen con las características previamente mencionadas y que son evidenciadas mediante los distintos ensayos o estudios realizados en pacientes con TIP, los adultos mayores son más susceptibles a desarrollar efectos adversos graves debido a su avanzada edad, presencia de factores de riesgo cardiovasculares, antecedentes de trombosis y eventos hemorrágicos, estos últimos debido a que

estos pacientes no recibieron trombotoprofilaxis durante el tratamiento de los TPO-RA; pero en sí, Palandri et al. (15) consideran que específicamente eltrombopag y romiplostin son fármacos muy seguros, eficaces, tolerables, mantienen una respuesta prolongada y no existió toxicidad cruzada al cambiar de TPO-RA, beneficiando así a un 82,5% de pacientes que recibieron eltrombopag y a un 74,3% de pacientes tratados con romiplostin.

Por su parte, en pacientes adultos, Deng et al. (21) evidencian que los TPO-RA como fármacos de segunda línea son los preferidos por sobre los demás fármacos que corresponden a la segunda línea de tratamiento de la TIP, debido a su gran perfil de seguridad, eficacia y aceptabilidad por parte de los pacientes. Adicional a ello, Romiplostin y eltrombopag tuvieron un gran equilibrio en cuanto a la eficacia a corto plazo se refiere mediante una respuesta plaquetaria alta y en la menor aparición de efectos adversos comparándolos con el placebo, rituximab y la trombopoyetina humana recombinante; todo eso evidenciado en metaanálisis que evaluaban el tratamiento médico de la TIP en pediátricos y en adultos (22).

Deng et al. (21) afirma en su investigación que el aumento del recuento plaquetario fue notablemente superior con avatrombopag en un 96,9%, seguido por lusutrombopag en un 83,1%, eltrombopag 69,3% y romiplostin con un 46,2%, rituximab con 14,4% y en último lugar el placebo con un 10,2% de pacientes beneficiados, y en cuanto a la incidencia de eventos hemorrágicos severos,

los mismos se redujeron considerablemente con lusutrombopag, más no con el uso de placebo, y en cuanto a efectos adversos no hemorrágicos presentados por los pacientes, el uso de rituximab fue el principal responsable de provocarlos (23,24).

Por otro lado, las gestantes con TIP se benefician de gran manera gracias al uso de los TPO-RA, ya que en un estudio realizado el 77% de 15 gestantes con TIP lograron una respuesta adecuada al tratamiento con estos fármacos, el cual 8 pacientes fueron tratadas con eltrombopag y 7 con romiplostin, asimismo no se evidenció eventos tromboembólicos en las gestantes, además de no desarrollarse complicaciones fetales ni neonatales (16). Puavilai et al. (17) y Grace et al. (19) refieren que los TPO-RA en pacientes pediátricos con TIP son fármacos muy seguros, eficaces y que provocan mínimamente efectos adversos, todos estos parámetros en comparación con los demás fármacos que pertenecen a la segunda línea de tratamiento de la TIP, como lo es la esplenectomía, trombopoyetina humana recombinante, el rituximab, inmunosupresores orales y el placebo.

En dos estudios realizados, cada uno por separado en niños de 1 – 17 años con TIP y con recuento plaquetario $<30 \times 10^9/L$ (20,30) se evidenció que el eltrombopag fue totalmente superior al placebo en lo que corresponde a respuestas plaquetarias sostenidas, y en ambos estudios los sangrados o eventos hemorrágicos fue significativamente inferior en los pacientes que usaron eltrombopag mas no en los pediátricos que

usaron placebo (20,30), e incluso romiplostin, ya que este último TPO-RA fue similar al placebo en pacientes que desarrollaron eventos hemorrágicos tanto generales como clínicamente significativos (31). Al ser fármacos seguros como refieren los autores previamente descritos, así también lo confirma Campos y colaboradores (6) en su artículo de revisión, que son varios los pacientes que se benefician del uso de los TPO-RA cuando padecen de TIP.

Los TPO-RA usados en pacientes pediátricos aumentaron el recuento plaquetario notablemente, según los distintos autores, especialmente cuando se los compare con otros fármacos como el rituximab, placebo y la trombopoyetina humana recombinante, tanto así que el romiplostin y posteriormente eltrombopag tuvieron un gran equilibrio en cuanto a eficacia a corto plazo se refiere e incluso en la baja tasa de aparición de efectos adversos (17); en cambio Elgebaly et al. (27) refiere en comparación con lo que menciona el anterior autor, que eltrombopag en primer lugar fue muy efectivo y muy bien tolerado en pacientes de 1 a 17 años con TIP crónica o persistente. La efectividad de estos fármacos también se basó en que los recuentos plaquetarios mantuvieron una respuesta sostenida durante el tratamiento, en el cual el 78,2% de 203 pacientes mantuvieron dicha respuesta en 36 meses de tratamiento, en cambio solamente el 5,4% de pediátricos que no recibieron tratamiento farmacológico lograron una respuesta sostenida en 24 semanas (32).

En los pacientes adultos ≥ 18 años el TPO-RA eltrombopag fue muy efectivo y muy bien tolerado por parte de estos pacientes que formaron parte de varios estudios y ensayos clínicos controlados (25,26), fue tan evidenciado que eltrombopag en comparación con placebo no solo fue útil para aumentar el recuento plaquetario, sino también para reducir considerablemente la incidencia de sangrado significativo y el número de pacientes que necesitaron tratamiento de rescate según Ahmed et al. (25); en cambio Elgebaly et al. (27) también indica que eltrombopag aumenta el recuento plaquetario, especialmente en pacientes que han sido esplenectomizados o los que han recibido tratamiento farmacológico previo y no han tolerado, pero para que esto suceda, es decir el aumento del recuento plaquetario, a comparación de lo que mencionan Almed et al. (25) va a depender mucho de las dosis, es decir mayor dosis de eltrombopag mayor eficacia de dicho fármaco en los pacientes.

Por el contrario, en otros estudios que específicamente fueron un ensayo clínico aleatorizado y un meta-análisis respectivamente (28,29), los autores alegan que el avatrombopag fue el mejor TPO-RA en pacientes adultos con TIP crónica. Avatrombopag fue muy superior al placebo en cuanto a eficacia y tolerabilidad en pacientes que recibieron este fármaco, evidenciándose altas tasas de efectividad, con 65,63% en pacientes que recibieron avatrombopag y 0,0% en pacientes que recibieron placebo (18); en cambio en otro estudio realizado por Deng et al. (21) en

pacientes con TIP crónica, se comparó la eficacia de los distintos TPO-RA, en la cual se demostró que avatrombopag fue el mejor, especialmente en el recuento plaquetario, ocupando el primer lugar con 96,9% de eficacia, seguido por lusutrombopag con 83,1%, eltrombopag 69,3% y romiplostin 46,2%, y ocupando los dos últimos lugares aunque no pertenecen a los agonistas de la trombopoyetina fueron el rituximab con el 14,4% y el placebo con el 10,2%.

En un estudio realizado en 49 pacientes adultos, Jurczak et al. (18) menciona que los efectos secundarios más comunes y no complicados fueron la cefalea y la contusión afectando al 37,5% y la 31,3% de los pacientes respectivamente. En otros estudios se evidenció efectos adversos más graves en los pacientes tratados con los TPO-RA (19,20), Grace et al. (19) detallan que el riesgo de sangrado cutáneo fue inferior a los 12 meses de tratamiento en comparación con rituximab e inmunosupresores orales con 18,8% para romiplostin y 33,3% para eltrombopag, y el sangrado no cutáneo a los 12 meses fue de 6,3% y 16,7% para romiplostin y eltrombopag respectivamente; a lo contrario Puavilai et al., (17) mencionan que rituximab tuvo el riesgo más bajo de sangrado, seguido de eltrombopag y romiplostin; pero en lo que tiene que ver a la eficacia a corto plazo y a la aparición de efectos adversos graves romiplostin seguido de eltrombopag fueron los fármacos más seguros.

A pesar de romiplostin ser un trombomimético seguro como lo refieren previamente los autores

en sus estudios, Bidika et al. (22) alegan que romiplostin también provoca algunos efectos adversos en los pacientes como cefaleas, lumbalgia, dolor en extremidades, edema periférico y nasofaringitis; y con eltrombopag las complicaciones fueron hipokalemia en 11 pacientes, aumento de las transaminasas en 9 pacientes y nasofaringitis en 11 pacientes. Wagas et al. (25) también refieren que la nasofaringitis también es común en pacientes con TIP tratados con eltrombopag, el cual fue el efecto adverso que más se presentó con un 19,3% y el que menos se presentó fue la anemia con un 2,2%. El aumento de las transaminasas, un efecto muy común en pacientes que son tratados con eltrombopag, Elgebaly et al. (27) afirman que dicha complicación afecta por igual a niños y adultos.

La ineficacia del fármaco, la intolerabilidad por parte de los pacientes, las fluctuaciones en el recuento plaquetario, la aparición de reacciones adversas o complicaciones son algunas de las razones por las que los médicos optan por cambiar de TPO-RA, es así que Depré et al. (28) mencionan que romiplostin y eltrombopag son dos TPO-RA que pueden llegar a ser ineficaces y provocar reacciones adversas intolerables en los pacientes debido a la resistencia cruzada bidireccional entre estos dos fármacos, siendo peor al cambiar de romiplostin a eltrombopag y disminuyendo los efectos adversos al cambiar a romiplostin.

Sin embargo, González et al. (26) en cuyo estudio menciona que 162 de 209 pacientes, es decir el 77,5% mantuvieron una respuesta

plaquetaria aumentada; además en estudios retrospectivos realizados, el 75% de pacientes que cambiaron de TPO-RA, específicamente entre eltrombopag y romiplostin lograron una respuesta adecuada y no se evidenció la aparición de efectos adversos, confirmando así que el cambio de agonistas de trombopoyetina es seguro ya que no se superponen uno con otro y no provocan resistencia cruzada entre los dos fármacos en pacientes con trombocitopenia inmune primaria.

CONCLUSIÓN

La Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP) es una enfermedad hematológica autoinmune caracterizada por la disminución de plaquetas en sangre periférica, con un umbral inferior a 100.000 Ul. Esta condición afecta a personas de todas las edades y géneros, aunque se observa una ligera predominancia en mujeres. Las manifestaciones clínicas varían ampliamente, desde formas leves o asintomáticas hasta complicaciones graves que pueden poner en peligro la vida de los pacientes. En este estudio, nuestro objetivo principal fue describir el manejo farmacológico de la TIP a través de la administración de agonistas de la trombopoyetina.

Los agonistas de la trombopoyetina han demostrado ser beneficiosos en diversos grupos de pacientes, incluyendo niños, adultos, adultos mayores, mujeres embarazadas e incluso aquellos con infección por COVID-19. Estos fármacos han mostrado eficacia en el aumento del recuento

plaquetario, reduciendo la incidencia de sangrado significativo y disminuyendo la necesidad de tratamientos de rescate. Además, se ha evidenciado su buena tolerabilidad en general. Los resultados obtenidos en este estudio contribuyen al conocimiento actual sobre el tratamiento de la TIP y proporcionan información relevante para la toma de decisiones clínicas en la atención de pacientes con esta enfermedad.

CONFLICTO DE INTERESES. Ninguno declarado por el autor

FINANCIAMIENTO. Ninguno declarado por el autor

AGRADECIMIENTOS. Ninguno declarado por el autor

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- García B, Espinosa L, Nava A, Rubio B. Trombocitopenia Inmune Primaria. *El Residente*. 2017;10(3):154-65. Disponible en: <http://www.medigraphic.org.mx/trombocitopenia>.
- Tamayo D. Trombocitopenia inmune primaria. *Rev Hematol Mex*. 2017; 17(4):239-55. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2016/re164c.pdf>
- Aldana AM, Aldana A, Aldana M, Martínez M. Trombocitopenia inmune primaria aguda presentación clínica y manejo en pacientes pediátricos. *Acta Pediátrica Hondureña*. 2017;8(1): 708:16. DOI: <https://doi.org/10.5377/pediatrica.v8i1.7591>
- Instituto Mexicano de Seguridad Social. Guía Práctica Clínica (GPC) de Diagnóstico y Tratamiento de Trombocitopenia Inmune Primaria [Internet]. México: IMSS; 2019 [citado 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/143GRR.pdf>
- Cabrera F, Bressan V, Lucero P, Gutiérrez I, Salvano M, Gazzoni F. Trombocitopenia inmune primaria: reporte de casos no respondedores al tratamiento. *Rev Methodo*. 2022;7(1):37-41. DOI: [https://doi.org/10.22529/me.2022.7\(1\)06](https://doi.org/10.22529/me.2022.7(1)06)
- Campos G, Lozano M, Martínez C. Trombocitopenia inmune primaria. Tratamiento y recomendaciones ante la pandemia por COVID-19. *Gaceta Médica México*. 2021;157(3):104-11. DOI: 10.24875/GMM.M21000485
- Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera Á, Dasí MA, Sastre A, Berrueco R, Dapena JL; en representación del Grupo de Trabajo de la PTI de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria: PTI-2018. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;91(2):127-37. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.04.014>
- National Hematology Committee, Sociedad Argentina de Pediatría, Donato H, Bacciedoni V, Rapetti MC, Elena G, Lavergne M, Rossi N, Cedola A, Parias Nucci R. Trombocitopenia inmune. Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(6):243-54. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.S243>
- Provan D, Semple J. Avances recientes en los mecanismos y tratamiento de la trombocitopenia inmune. *eBioMedicine*. 2022; 76:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103820>
- Lozano ML, Sanz MA, Vicente V; Grupo Español de PTI (GEPTI). Guidelines of the Spanish ITP Group for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with immune thrombopenia. *Med Clin (Barc)*. 2021;157(4):191-98. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.03.017>
- Palandri F, Rossi E, Bartoletti D, Ferretti A, Ruggeri M, Lucchini E, et al. Real-world use of thrombopoietin receptor agonists in older patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2021;138(7):571-83. <https://doi.org/10.1182/blood.2021010735>
- Terrell DR, Neunert CE, Cooper N, Heitink-Pollé KM, Kruse C, Imbach P, Kühne T, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia (ITP): Current Limitations in Patient Management. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Nov;56(12):667. doi: 10.3390/medicina56120667

- 13.** Vianelli N, Auteri G, Buccisano F, Carrai V, Baldacci E, Clissa C, Bartoletti D, Giuffrida G, Magro D, Rivolti E, Esposito D, Podda GM, Palandri F. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives. *Ann Hematol.* 2022;101(5):963-78. doi: 10.1007/s00277-022-04786-y
- 14.** Taboada BI. Trombocitopenia primaria inmunitaria en niños. *Rev Hematol Mex.* 2018;19(2):95-100.
- 15.** Palandri F, Rossi E, Bartoletti D, Ferretti A, Ruggeri M, Lucchini E, et al. Real-world use of thrombopoietin receptor agonists in older patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2021;138(7):571-83. DOI: 10.1182/blood.2021010735
- 16.** Michel M, Ruggeri M, Gonzalez-Lopez TJ, Alkindi S, Cheze S, Ghanima W, et al. Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study. *Blood.* 2020;136(26):3056-61. DOI: 10.1182/blood.2020007594
- 17.** Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, Ingsathit A, McEvoy M, Attia J, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol.* 2020;188(3):450-59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31423574/>
- 18.** Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2018;183(3):479-90. DOI: 10.1111/bjh.15573
- 19.** Grace RF, Shimano KA, Bhat R, Neunert C, Bussel JB, Klaassen RJ, et al. Second-line treatments in children with immune thrombocytopenia: Effect on platelet count and patient-centered outcomes. *Am J Hematol.* 2019;94(7): 741-50. DOI: 10.1002/ajh.25479
- 20.** Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(4):454-61. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017010660
- 21.** Deng J, Hu H, Huang F, Huang C, Huang Q, Wang L, et al. Comparative Efficacy and Safety of Thrombopoietin Receptor Agonists in Adults with Thrombocytopenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trial. *Front Pharmacol.* 2021; 12:704093. DOI: 10.3389/fphar.2021.704093
- 22.** Bidika E, Fayyaz H, Salib M, Memon AN, Gowda AS, Rallabhandi B, et al. Romiplostim and Eltrombopag in Immune Thrombocytopenia as a Second-Line Treatment. *Cureus.* 2020;12(8): e9920. doi: 10.7759/cureus.9920
- 23.** Van Dijk WEM, Brandwijk ON, Heitink-Polle KMJ, Schutgens REG, van Galen KPM, Urbanus RT. Hemostatic changes by thrombopoietin-receptor agonists in immune thrombocytopenia patients. *Blood Rev.* 2021; 47:100774. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100774
- 24.** Grainger JD, Kühne T, Hippenmeyer J, Cooper N. Romiplostim in children with newly diagnosed or persistent primary immune thrombocytopenia. *Ann Hematol.* 2021;100(9):2143-54. doi: 10.1007/s00277-021-04590-0
- 25.** Ahmed HAW, Masoud AT, Han J, Adel Sofy A, Saeed Ahmed A, Abdesattart AT, et al. Eltrombopag Effectiveness and Tolerability in Chronic Immune Thrombocytopenia: A Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021; 27:10760296211005555. DOI: 10.1177/10760296211005555
- 26.** González-Porrás JR, Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol.* 2019; 10:2040620719837906. doi: 10.1177/2040620719837906
- 27.** Elgebaly AS, Ashal GE, Elfil M, Menshawy A. Tolerability and Efficacy of Eltrombopag in Chronic Immune Thrombocytopenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(8):928-37. DOI: 10.1177/1076029616663849
- 28.** Depré F, Aboud N, Mayer B, Salama A. Bidirectional inefficacy or intolerability of thrombopoietin receptor agonists: new data and a

concise review. *Blood Transfus.* 2018;16(3):307-12. doi: 10.2450/2017.0258-16

29. Berrueco R, Dapena JL, Sebastián E, Sastre A. Controversias en el tratamiento de la trombocitopenia inmune pediátrica [Controversies in the treatment of paediatric immune thrombocytopenia]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2018;89(3): 189.e1-189.e8. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.06.010>

30. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Li X, Xie J, Li Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):576. DOI: 10.1038/s41598-017-19099-8

31. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Li X, Xie J, Li Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198504. DOI: 10.1371/journal.pone.0198504

32. Grainger J, Bussel JB, Tarantino MD, Cooper N, Beam D, Despotovic JM, et al. A Single-Arm, Long-Term Efficacy and Safety Study of Subcutaneous Romiplostim in Children with Immune Thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2022: bloodadvances.2021006014. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006014

ACERCA DE LOS AUTORES

Byron Enrique Peña Cordero. Médico interno por la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

Esteban Adrián Reibán Espinoza. Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad de Cuenca. Especialista en Medicina Interna, Universidad de Cuenca. Especialista en Hematología, Universidad Nacional Autónoma de México. Profesor de la cátedra de Hematología de Pregrado, Universidad Católica de Cuenca; Tutor del Posgrado de Medicina Interna de la Universidad de Cuenca. Participación en eventos internacionales como el Congreso de Hematología de la AMEH, líneas de investigación: Salud humana, anemias y leucemias, Ecuador.