

Nuevas estrategias terapéuticas en Trombocitopenia Inmune en adultos y niños "Agentes análogos de la Trombopoyetina"

Thrombopoietin receptor agonist therapy in pediatrics and adults with immune thrombocytopenia

Monografía premiada en la Carrera de Médicos Especialistas en Hematología de la Sociedad Argentina de Hematología

Del Olmo M* , Ruades Ninfea MA**

*Hospital Alemán, **Hospital Británico de Buenos Aires

TUTORES DE MONOGRAFÍA: José Ceresetto, Gonzalo Garate.

amandaruaades@gmail.com

Fecha de recepción: 04/06/2014

Fecha de aprobación: 10/06/2014



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA, Vol.18 N° 2: 140-150
Mayo - Agosto 2014

Resumen

La trombocitopenia inmune es una causa de consulta frecuente en la práctica diaria que se caracteriza por trombocitopenia aislada y ausencia de factor específico desencadenante. En los últimos años hubo cambios importantes en los criterios de diagnóstico y de respuesta al tratamiento, como así también avances en la terapéutica, por lo que es necesaria una actualización constante sobre el tema. El propósito de esta presentación es la revisión de las nuevas estrategias terapéuticas disponibles, como son los agentes análogos de la trombopoyetina como eltrombopag y romiplostim.

Palabras claves: trombocitopenia inmune, romiplostim, eltrombopag, agentes análogos de la trombopoyetina.

Abstract

The immune thrombocytopenia is a frequent cause of consultation. It is characterized by isolated thrombocytopenia and a lack of a specific trigger. Recently there have been important changes in the diagnostic and treatment of this disease. In addition, there have been also advances in therapy. It is necessary a constant updating. The purpose of this article is a revision of new available therapeutic strategies such as thrombopoietin receptor agonist therapy like eltrombopag and romiplostim.

Key words: immune thrombocytopenia, romiplostim, eltrombopag, thrombopoietin receptor agonist therapy.

Introducción

La trombocitopenia inmune es una enfermedad autoinmune adquirida caracterizada por la destrucción de plaquetas y disminución de su producción, que afecta a adultos y niños. Con presentación, características y curso clínico variable, con diagnóstico, tratamiento y seguimiento conflictivo, que afecta la calidad de vida de los pacientes⁽¹⁾.

Clínicamente se presenta como trombocitopenia aislada con recuentos menores a 100 000/mm³. Antiguamente llamada púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA o PTI), término en desuso ya que esta enfermedad puede presentarse sólo con plaquetopenia sin manifestaciones de sangrado y que es reemplazado actualmente por el de trombocitopenia inmune (TPI)⁽¹⁾.

El principal problema de esta patología es el riesgo aumentado de hemorragias, no siempre hay correlación entre las cifras de plaquetas y las manifestaciones hemorrágicas, aunque estas son más frecuentes con recuentos de plaquetas inferiores a 10 000/mm³. La mayoría de los pacientes se presentan asintomáticos o con petequias, hematomas o equimosis aisla-

dos en piel y mucosas. Sin embargo, en algunos casos pueden sufrir hemorragias más graves a nivel cutáneo, mucoso, gastrointestinal o incluso intracerebral con una frecuencia del 0,1-0,5% de los casos⁽²⁾. La mortalidad anual es un poco mayor que la población general y sobretodo en pacientes mayores de 65 años siendo las principales causas: las infecciones (19%) seguida por hemorragias (13%)⁽³⁾. La incidencia real es desconocida. Es mayor en niños que en adultos. La distribución en ambos sexos es igual pero hay una mayor incidencia en mujeres de mediana edad, igualándose luego de los 60 años. En hombres presenta distribución bimodal con un pico a los 18 años y otro a los 75 años aproximadamente⁽⁴⁾. En niños es frecuente entre los 2 y 10 años de edad, siendo mayor entre los 2 y 5 años, con un leve predominio en varones⁽⁵⁾.

En los últimos años hubo cambios importantes en los criterios de diagnóstico y de respuesta al tratamiento (Ver Tabla 1 y 2), como así también avances en la terapéutica. El propósito de esta presentación es la revisión de las nuevas estrategias terapéuticas disponibles: los agentes análogos de la trombopoyetina.

Tabla 1: Definiciones básicas de TPI

TPI primaria	Enfermedad autoinmune caracterizada por trombocitopenia aislada (<100 000/ mm ³) en ausencia de otros problemas o enfermedades que la justifiquen. El diagnóstico es de exclusión y cursa con un aumento del riesgo de hemorragia, aunque no siempre existe clínica de hemorragia.
TPI secundaria	Todas las formas de trombocitopenia de mecanismo autoinmune, exceptuando la TPI primaria.
Fases de TPI	TPI de reciente diagnóstico: < de 3 meses de evolución. TPI persistente: 3-12 meses desde el diagnóstico. Posibilidad de remisión espontánea. TPI crónica: > de 12 meses de evolución.
TPI severa	Hemorragia importante que obliga a iniciar o modificar el tratamiento.

Tabla 2: Nomenclatura para definir los criterios de respuesta en TPI

Remisión completa (RC)	Recuento de plaquetas >100 000/ mm ³ y ausencia de hemorragia.
Respuesta (R) o remisión Parcial (RP)	Recuento plaquetario > 30 000/ mm ³ , incremento en más de dos veces la cifra basal y ausencia de hemorragia.
Ausencia de respuesta (AR)	Recuento plaquetario <30 000/ mm ³ o no incremento de dos veces la cifra basal o presencia de síntomas hemorrágicos.
Pérdida de respuesta	Recuento plaquetario <100 000/ mm ³ o hemorragia (si RC previa) o recuento < 30 000/mm ³ o menos de dos veces el valor basal o hemorragia (si R previa)
Corticoideo dependencia (CD)	Necesidad de dosis repetidas o mantenidas de glucocorticoides para mantener un recuento plaquetario > 30 000/mm ³ y evitar hemorragia.

Consideraciones generales del tratamiento

El objetivo del tratamiento es mantener un recuento de plaquetas mayor a 20 000/mm³ y disminuir el riesgo de sangrado⁽¹⁾.

En líneas generales en la mayoría de los pacientes puede mantenerse una conducta expectante mientras se encuentren asintomáticos, con plaquetas mayores a 30 000/mm³, sin manifestaciones de sangrado mayor y sin factores de riesgo (uso de antitrombóticos, antiagregantes, antecedentes de traumatismo cráneo encefálico o politraumatismo reciente, coagulopatía, estilo de vida, ocupación, mayor edad, insuficiencia renal, vasculitis, etc.). Estos pacientes deben recibir tratamiento frente a situaciones especiales como cirugía, extracciones dentarias u otros. En caso de sangrado debe evaluarse el sitio del mismo, la extensión y el riesgo de que comprometa la vida.

El tratamiento de primera línea incluye corticoides, Inmunoglobulina anti- D e Inmunoglobulina intravenosa, la selección de cada uno de estos dependerá de la situación clínica y disponibilidad. La terapia de segunda línea incluye medidas quirúrgicas como la esplenectomía, otros fármacos como rituximab, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, vincristina o danazol, entre otros. Debido a la extensión y complejidad del tratamiento de esta patología solo hablaremos de las nuevas estrategias terapéuticas disponibles para tratamiento de TPI en segunda línea.

Nuevas estrategias y opciones en el tratamiento de TPI

Las nuevas estrategias terapéuticas están orientadas a la estimulación de la trombopoyesis, ya que no sólo el aumento de la destrucción plaquetaria está implicado en la fisiopatología de la enfermedad sino también la disminución de la producción plaquetaria⁽⁶⁾.

La esplenectomía ha sido el tratamiento de segunda línea durante muchos años con altas tasas de remisión y duración de la misma⁽⁷⁾. En el caso de los agonistas de la trombopoyetina, mantienen el recuento plaquetario durante el tiempo que son utilizados pero no suelen inducir a la remisión.

No hay un consenso que plantee la mejor secuencia a seguir en cuanto al tratamiento de segunda línea en TPI, por lo que debe ser individualizado en cada paciente teniendo en cuenta la historia de sangrado,

comorbilidades, tolerancia a los efectos secundarios, estilo de vida, accesibilidad y preferencias del paciente⁽⁸⁾.

A continuación expondremos las características principales del uso de trombopoyeticomiméticos, su eficacia, mecanismo de acción y reacciones adversas.

Agente trombopoyeticomiméticos

La trombopoyetina (TPO) y su receptor (TPO-R) son los nuevos blancos terapéuticos implicados en el desarrollo de fármacos, orientados hacia las diferentes patologías que presentan trombocitopenia. Los análogos de trombopoyetina de primera generación, como el derivado recombinante de trombopoyetina humana y el factor derivado de crecimiento de plaquetas recombinante pegilado, entre otros, producen un incremento del recuento de plaquetas al inicio pero luego debido a la formación de anticuerpos disminuye su eficacia. Actualmente se encuentran en desuso.

En este momento se dispone de análogos de trombopoyetina de segunda generación, dentro de los que se encuentran los péptido miméticos de TPO, no péptido miméticos y los anticuerpos agonistas de TPO-R⁽⁹⁾.

La TPO actúa a través del TPO-R en las células madres hematopoyéticas, megacariocitos y plaquetas. Al producirse esta unión, por medio de las vías de JAK 2 y tirosin kinasa, activa señales de transducción y transcripción. Tiene un efecto antiapoptótico, estimula la diferenciación celular por medio de la activación de MAPK y proliferación celular por vía de STAT 5, con un mayor efecto promotor sobre la viabilidad y crecimiento de la unidad formadora de colonias y progenitores megacariocíticos tempranos. Por lo tanto la TPO lleva a un aumento de la producción de megacariocitos maduros y de plaquetas^(10; 11; 9).

En condiciones fisiológicas la TPO es sintetizada por el hígado y al unirse a su receptor es degradada. No existe un mecanismo de contrarregulación como existe para la anemia y la producción de eritropoyetina⁽⁹⁾.

Los análogos de los receptores de TPO tienen un mecanismo de acción diferente a los tratamientos utilizados hasta el momento para TPI, debido a que principalmente producen un aumento en la producción de plaquetas y quizás un efecto sobre la res-

puesta inmune. Dos nuevos agentes, el romiplostim y eltrombopag, fueron aprobados por la FDA para el tratamiento de la TPI en aquellos pacientes con escasa respuesta a corticoides, inmunoglobulina o esplenectomía.

A continuación pasaremos a detallar las características más relevantes del romiplostim y eltrombopag.

Romiplostim

El romiplostim es el primer agente trombopoyético de segunda generación en entrar en un estudio clínico y recibir la aprobación para su uso en pacientes adultos con TPI. El efecto sobre la trombopoyesis es dosis dependiente por lo que cesa al suspender el fármaco⁽⁶⁾.

Es un péptido mimético que presenta alta afinidad por el TPO-R pero que no presenta homología en la secuencia con la TPO endógena, siendo esta característica la principal diferencia con los trombopoyéticos de primera generación, por lo que no induce a la formación de anticuerpos neutralizantes contra la TPO endógena. La molécula consta de un cuerpo peptídico formado por dos fracciones constantes (Fc) de Inmunoglobulina G (IgG) humana y cuatro cadenas simples de aminoácidos, unidas mediante enlaces covalentes. Cada cadena de péptidos tiene

dos dominios de unión al TPO-R estimulando la diferenciación megacariocítica y la producción de plaquetas. Este fármaco se obtiene mediante técnicas de ADN recombinante. La estimulación de la megacariopoyesis se vio con concentraciones plasmáticas mayores de 0.03 mcg/ml de romiplostim y es máxima con 1-2 mcg/ml, este efecto aumenta ante la presencia de factores como la eritropoyetina, entre otros. La absorción en forma subcutánea tiene un pico de concentración en suero a las 12-16 horas de la aplicación. El aumento del recuento de plaquetas ocurre a los 3-5 días, siendo máximo entre los días 12-16 del tratamiento, volviendo a recuentos basales alrededor del día 28 posterior a la suspensión del fármaco. Esto sugiere que tanto la respuesta plaquetaria como su mantenimiento y duración dependen de la concentración en suero de este fármaco y es aclarado del plasma por el sistema retículoendotelial. La dosis inicial es de 1 mcg/kg de peso por vía subcutánea en forma semanal. Cuando se realiza un ajuste de dosis, se debe utilizar el peso medido al inicio del tratamiento sin necesidad de realizar modificaciones si el paciente presentara cambios en éste. La dosis se debe aumentar de a 1 mcg/kg semanal hasta que los valores de plaquetas se encuentren entre 50-200 000/mm³. La misma, no debe ser superior a 10 mcg/kg semanal^(9; 12; 13; 6) (Ver Tabla 3).

Tabla 3: Principales características de los agentes trombopoyeticomiméticos.

	Romiplostim	Eltrombopag
Características farmacológicas		
Estructura	Cuerpo peptídico	Molécula pequeña no péptido
Forma de administración	SC	VO
Presentación	Vial 250-500 mcg	Cápsulas 25 mg
Dosis recomendada	1-10 mcg/kg/ semana	25-50 mg/ día
Vida media	120 horas	12 horas

ADAPTADO DE THROMBOPOIETIC AGENTS IN INMUNE THROMBOCYTOPENIA. DE WALEED GHANIMA AND JAMES B. BUSSEL. 2010.

Se observó una mayor respuesta y duración de la misma en pacientes con peso menor a 70 kg y en los pacientes no esplenectomizados. El efecto del peso es inexplicable pero podría estar relacionado con la farmacocinética de la droga, en cuanto a los pacientes no esplenectomizados quizás se debe a que presentan TPI biológicamente menos severa que los

esplenectomizados, presentando además un menor número de terapias previas⁽¹⁴⁾.

El tratamiento con romiplostim debería ser suspendido si el recuento plaquetario no aumenta a niveles suficientes como para evitar un sangrado en el lapso de 4 semanas, con dosis semanal máxima de 10 mcg/kg⁽⁶⁾ (Ver Tabla 4).

Tabla 4: ajuste de dosis en adultos según los datos obtenidos en los diferentes estudios.

	Eltrombopag (ajuste cada 3 semanas)	Romiplostim (ajuste cada semana)
Inicial	50 mg/día	1 mcg/semana
Recuento menor a 50 000/mm³	Aumentar a 75mg/día	Aumentar de a 1 mcg/ kg/semana
50 000- 200 000/mm³	Continuar igual	Continuar igual
200 000- 400 000/mm³	Reducir a 25 mg/día	Reducir de a 1 mcg/kg/ semana
Mayor a 400 000/mm³	Suspender	Suspender

Eltrombopag olamina

Es un mimético no peptídico de la trombopoyetina altamente específico. Las principales características de este fármaco es que se une en un sitio distinto a la TPO endógena en el TPO-R y tiene un efecto aditivo no competitivo con esta. El eltrombopag es una pequeña molécula hidrolizada que está disponible para la administración por vía oral. In vitro estimula el crecimiento de células dependientes de TPO, por las vías JAK 2- STAT y MAPK, estimula las células CD 34+ promoviendo su diferenciación a megacariocitos, con la consiguiente producción de plaquetas^(9;15). Ha demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de trombocitopenia inmune, siendo también efectivo en otras trombocitopenias como la relacionada con Virus de Hepatitis C y plaquetopenia inducida por quimioterapia⁽¹⁶⁾.

El eltrombopag es el primer tromobopoyético disponible para la administración por vía oral. Tiene una absorción del 50%, en más de un 90% se une a proteínas plasmáticas, con un pico plasmático máximo a las 2-6 hs de la administración y una vida media de 12 horas. Su absorción puede verse disminuida por los alimentos ricos en grasas, antiácidos, productos lácteos (o cualquier otro alimento que contega calcio) o suplementos minerales (por ejemplo hierro, aluminio, etc), por lo que se recomienda su administración 3-4 hs antes o después de los alimentos. El eltrombopag es metabolizado principalmente a través de la descomposición, oxidación y conjugación con ácido glucurónico, glutatión o cisteína, y su eliminación es renal y por heces⁽¹⁰⁾ (Ver tabla 3).

Este fármaco fue aprobado en el 2008 por la FDA para el tratamiento de TPI crónica. La dosis inicial recomendada es de 50 mg con incremento a 75 mg si no se obtuviera respuesta adecuada a las 3 semanas de haber iniciado el tratamiento (Ver tabla 4).

Como conclusión del análisis de los trabajos publicados sobre su utilización en TPI podemos decir que el tratamiento con eltrombopag es eficaz en el 80% de los pacientes para elevar el recuento de plaquetas, independientemente de los antecedentes que presenten. Además disminuye los eventos hemorrágicos con aceptables reacciones adversas siendo bien tolerado. De todos modos faltan datos de los efectos del uso de este agente a largo plazo⁽¹⁷⁾ (Ver tabla 5).

Tabla 5: estudios realizados con eltrombopag en TPI.

N: 118 Dosis 30, 50 y 75 mg X 6 semanas Bussel, 2007	N: 114 Dosis 50 mg X 6 semanas Bussel, 2009
Aumento del recuento de plaquetas Disminución de sangrado Mejoría en la calidad de vida Buena tolerancia	
N: 197 Dosis 50 mg X 6 meses (RAISE) Cheng, 2011	N:299 Dosis 50 mg X 2 años (EXTEND) Saleh, 2013

Si bien la mayoría de los trabajos demuestran un aumento del recuento de plaquetas dependiente de la producción plaquetaria, algunos reportes sugieren un efecto de eltrombopag sobre la respuesta inmune. Esto ha sido primeramente descrito por Bao y colaboradores, donde reportan que los agonistas de la trombopoyetina tienen un efecto sobre la tolerancia inmune en los pacientes con TPI. Sin embargo en otro estudio, se demostró que este efecto desaparece luego de suspender el tratamiento por 24 semanas. En este momento debido a la falta de estudios

longitudinales sobre el efecto del eltrombopag en el sistema inmunológico es prematuro sacar conclusiones sobre esta función^(18; 19).

Población pediátrica

No hay experiencia que demuestre la eficacia y seguridad del uso del romiplostim en niños. Hasta el momento muy poco ha sido publicado sobre su uso en pacientes pediátricos con TPI refractaria.

Un estudio retrospectivo realizado en España, describió a solo tres niños con TPI (dos con TPI crónica refractaria y uno con diagnóstico reciente) a los cuales se les administró romiplostim 1 mcg/kg/ semana, con el objetivo de demostrar la eficacia y seguridad del romiplostim. La respuesta se observó entre los 7-28 días de iniciado el tratamiento manteniendo un recuento de plaquetas entre 40 000-250 000/ mm³ dentro de las 27-39 semanas de haber iniciado el tratamiento. Los eventos secundarios durante el seguimiento fueron similares a los reportados en los adultos.

Otro estudio realizado por Mokhtar y colaboradores, también con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad en este grupo de pacientes, incluyeron a siete pacientes con una mediana de edad 5.5 años, refractarios a terapia de primera línea no esplenectomizados, a los cuales se les administró 1 mcg/kg semanal de romiplostim. La duración del tratamiento fue de hasta 22 semanas. Los resultados demostraron que los pacientes pediátricos tuvieron una respuesta variable, cuatro de ellos lograron respuesta y el aumento del recuento plaquetario fue más rápido cuando se les agregó corticoides. Los eventos adversos fueron leves y transitorios⁽²⁰⁾.

Se necesitarían estudios prospectivos, randomizados a largo plazo para evaluar el romiplostim en niños. En la actualidad no está recomendado en menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Con respecto al uso del eltrombopag en niños no hay experiencias publicadas. Se está evaluando su uso, uno de estos es el estudio, PETIT (incluye a 15 niños con TPI crónica) que tiene como objetivo comprobar la eficacia y la mejoría en la calidad de vida en pacientes pediátricos tratados con eltrombopag, aún sin resultados definitivos. En este momento no debe recomendarse su uso en esta población^(1; 2; 21).

Cabe aclarar que ninguno de los trombopoyéticos

antes mencionados están aprobados para el uso durante el embarazo y la lactancia.

Principales Reacciones adversas

ALTERACIONES HEPATOBILIARES

Con respecto a las alteraciones de las enzimas hepáticas por el uso del eltrombopag la mediana de aparición de estas alteraciones fue al día 105. Ninguno de los pacientes que presentaron esta complicación tuvieron síntomas clínicos que indicaran disfunción hepática. Estas alteraciones suelen ser moderadas y reversibles. Hasta el momento en estos estudios eltrombopag fue bien tolerado, con baja incidencia de eventos adversos hepatobiliares. Se recomienda utilizar con cautela en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y comenzar el tratamiento con dosis inferiores. Por esto debería ser monitoreado el hepatograma en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante el ajuste de dosis y una vez por mes cuando se llegue a dosis estables. Eltrombopag debe ser suspendido si se observa un aumento de ALT 3 veces superior al valor normal o frente a la aparición de síntomas clínicos de disfunción hepática. La fisiopatología de esta alteración aún no se conoce pero podría ser secundaria al metabolismo del eltrombopag o quizás esta relación a que este fármaco presenta una estructura similar a los agentes oxidantes, por lo que produciría estrés oxidativo produciendo hepatotoxicidad. Estas alteraciones no se observaron en los estudios que evaluaron el uso del romiplostim^(22; 23; 24).

FIBROSIS DE MÉDULA ÓSEA

La fisiopatología de la fibrosis de la médula ósea no está totalmente aclarada pero hay evidencias que le otorgan un rol central al megacariocito. Cuando el crecimiento del megacariocito es estimulado aumenta la producción de TGF β1 y otras citoquinas, que promueven la síntesis colágena en la médula ósea. En animales tratados con TGF β1 o expuestos a TPO se produce fibrosis de médula ósea que es dosis dependiente.

La fibrosis reticulínica ha sido observada en estudios con romiplostim y eltrombopag. En un análisis prospectivo a diez pacientes que recibieron romiplostim, se les realizó biopsia de médula ósea antes de iniciar y al finalizar el tratamiento; de ellos sólo un paciente demostró aumento moderado de reticulina a los 3

meses del tratamiento. En otro estudio en el que se realizó biopsia de médula ósea a 11 pacientes mientras estaban recibiendo romiplostim, se observó que en 9 había aumento de reticulina y en sólo dos de ellos de forma moderada a severa. En cinco de estos pacientes que tenían biopsia previa al inicio del tratamiento se comprobó aumento de las fibras de reticulina. A cuatro pacientes en los que se les realizó nueva biopsia de médula ósea después de suspendido el tratamiento, tres de ellos presentaron regresión de la fibrosis y uno se presentó sin cambios. Ninguna de las biopsias demostró desorden clonal.

En estudios que evaluaron la seguridad del eltrombopag se les realizó biopsia de médula ósea a los 12 y 24 meses de tratamiento. Un 31% mostró algún grado de fibrosis reticulínica previo al inicio del tratamiento. En 91 biopsias de médula, realizadas luego de iniciar el tratamiento, sólo seis pacientes presentaron fibrosis reticulínica grado 2 (según la clasificación de Bauermeister) sin manifestaciones clínicas y 2 pacientes presentaron fibrosis colágena, de los cuales uno de estos pacientes ya tenía una biopsia meses antes del inicio del tratamiento que demostraba fibrosis grado 1, y el otro tenía un antecedente oncológico y ya antes del inicio del tratamiento presentaba fibrosis grado 2, pero la fibrosis colágena se observó a los 14 meses de tratamiento.

También se observaron cambios mieloproliferativos como hiperplasia de la médula ósea, hiperplasia megacariocítica y atipia de estos.

Ninguno de estos cambios produjo manifestaciones clínicas ni tuvo relevancia en la evolución de estos pacientes. Muchos en los que se observó algún grado de fibrosis no tenía biopsia previa al inicio del tratamiento. Por todo esto podemos decir que faltan estudios que aporten más datos sobre los cambios en médula ósea de pacientes tratados con trombopoyetomiméticos y que, hasta el momento, no se pueden sacar conclusiones^(23; 25; 26; 27).

TROMBOSIS

Existen evidencias que demuestran que los pacientes con trombocitopenia inmune presentan un riesgo aumentado de trombosis arterial y venosa, quizás relacionada al uso de tratamientos como corticoides, inmunoglobulina intravenosa o esplenectomía, al menor uso de trombotilaxis en estos pacientes y a la fisiopatología de la enfermedad.

En estudios con el romiplostim se observa una in-

cidencia de trombosis de hasta casi un 6% , las cuales la mayoría fueron arteriales, siendo el recuento menor a 400 000/ mm³ cuando ocurrió el evento trombótico. En estos estudios no hubo diferencias entre aquellos pacientes que recibieron romiplostim y placebo.

En los estudios controlados de eltrombopag se registró trombosis en un 5 % de los pacientes no existiendo relación del evento con el recuento de plaquetas, ya que ésta se produjo con recuentos de plaquetas que varían desde 15 000- 407 000/ mm³. A diferencia del romiplostim, en dos estudios no se presentaron trombosis en el grupo placebo.

Todos los pacientes presentaban factores protrombóticos y la mayoría tenía más de un factor de riesgo, por lo que se recomienda tener más cautela en este grupo de pacientes. También es importante resaltar que pacientes con riesgo protrombótico alto, como por ejemplo enfermedad aterosclerótica o con antecedentes de trombosis venosa profunda, fueron excluidos de los estudios realizado con estos agentes^(23; 28; 29).

TROMBOCITOPENIA DE “REBOTE”

En los estudios de romiplostim y eltrombopag se advierte un descenso de los valores plaquetarios al suspender el tratamiento. Este empeoramiento se definió como un recuento de plaquetas menor a 10 000/ mm³ o un descenso de al menos 10 000/mm³ del valor basal evaluado a 4 semanas de haber discontinuado el fármaco. El mecanismo propuesto de este fenómeno, es que al suspender el tratamiento, se produce un aumento de la utilización de TPO endógena por la expansión megacariocítica y plaquetaria producida por estos agentes. Se suma también el hecho de que muchos pacientes habían suspendido o disminuido las dosis del tratamiento concomitante.

Basado en los estudios existentes la trombocitopenia de “rebote” se produce en un 8% de los pacientes al suspender el tratamiento en un tiempo de 3 días a 4 semanas y parece estar asociada a un aumento del riesgo de sangrado. Debido que la tasa es similar a los que recibieron placebo no queda establecido si este es un efecto directo de los agentes trombopoyéticos.

Como conclusión, podemos decir que se recomienda obtener un recuento de plaquetas semanal por 4 semanas posteriores de suspendido el tratamiento. En pacientes con plaquetopenia severa y que se pre-

sentan con sangrado, es conveniente reiniciar el tratamiento concomitante y aumentar las dosis de estos (si se encontraban recibiendo), previa a la suspensión de los agentes trombopoyéticos. En teoría, el descenso graduado de la dosis de los trombopoyéticos podría disminuir esta plaquetopenia de “rebote”, pero esto no ha sido sistemáticamente evaluado⁽²³⁾.

ENFERMEDADES ONCOHEMATOLÓGICAS

Estudios epidemiológicos sugieren la posible asociación del uso de trombopoyéticos y el desarrollo de enfermedades oncohematológicas, cuando se usan en plaquetopenia por quimioterapia o síndromes mielodisplásicos. En los estudios clínicos de TPI no hubo diferencias entre el grupo tratado y el grupo placebo. Sólo un paciente con romiplostim desarrolló gammapatía monoclonal de significado incierto, y se reportó un caso de Linfoma No Hodgkin con el uso del eltrombopag. Se necesita una evaluación a largo plazo para determinar si los agentes trombopoyéticos están asociados a mayor riesgo de desarrollo de enfermedades malignas⁽²³⁾. Recientemente un estudio que evaluaba el tratamiento con romiplostim en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo/intermedio riesgo debió ser discontinuado debido al aumento de desarrollo de leucemia mieloblástica aguda⁽³²⁾.

FORMACIÓN DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES

Con los trombopoyéticos de primera generación se observó la formación de anticuerpos neutralizantes que producían reacción cruzada con la TPO endógena, por lo que los pacientes luego de su uso presentaban plaquetopenia severa durante meses; hecho que

fue clave para no recomendar el uso de estos agentes. En los estudios con el romiplostim no se vieron reacciones cruzadas con la TPO endógena debido a las diferencias estructurales de la molécula. Existen sin embargo, anticuerpos contra el romiplostim que son indetectables meses después de suspender el tratamiento y que su detección está disponible para ensayos clínicos, o bien pueden ser solicitados en pacientes que pierden respuesta a este fármaco. Con respecto a eltrombopag, por ser una pequeña molécula no peptídica, no es inmunogénica por lo tanto no se espera que induzca a la formación de anticuerpos neutralizantes⁽²³⁾.

CATARATAS

En estudios preclínicos realizado en roedores, con el uso de eltrombopag se desarrolla cataratas dependiendo del tiempo de exposición y de la dosis utilizada, que fue de 5-7 veces mayor de la dosis usada en estudios clínicos en humanos. En estudios realizados con este fármaco se realizó un examen oftalmológico al inicio, al finalizar y 6 meses posterior a la suspensión del tratamiento, donde se observó el desarrollo o empeoramiento de cataratas en un 5% del grupo que usó eltrombopag y en un 3 % del grupo placebo. Es importante resaltar que muchos pacientes con TPI tienen otros factores de riesgo para el desarrollo de cataratas particularmente, el uso prolongado de corticoides. El efecto del eltrombopag en el desarrollo de cataratas aún es desconocido. Hasta lograr mayor información, se recomienda realizar un examen oftalmológico al inicio del tratamiento y anualmente^(23; 30) (Ver tabla 6).

Tabla 6: principales reacciones adversas.

	Romiplostim	Eltrombopag
Alteraciones hepatobiliares	no	si, media de aparición día 100
Fibrosis M.O.	reticulínica	reticulínica
Trombosis	5% igual al grupo placebo, mas arteriales	5% vs 0% grupo placebo, venoso
Trombocitopenia de rebote	8%	8%
Enfermedades oncohematológicas	no	no
Formación de AC	si	no
Cataratas	no	5% vs 3% grupo placebo

Resumen de tratamiento de segunda línea en la actualidad

En el siguiente cuadro se exponen algunas opciones de tratamiento de TPI incluyendo los fármacos disponibles en este momento, adaptando estas opciones a las características clínicas cada grupo de pacientes⁽³¹⁾.

Esplenectomía	<ul style="list-style-type: none"> • Niños mayores • Embarazadas o deseo de embarazo • Tratamiento con alta respuesta sin uso prolongado
Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicación para esplenectomía • Con poca adherencia a tratamiento prolongado • TPI persistente
Análogos de TPO	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicación para esplenectomía • Buena adherencia al tratamiento • Sin factores de riesgo para trombosis? • Diferir esplenectomía o previo a cirugías programadas

Conclusión

Como conclusión podemos decir que la trombocitopenia inmune es una enfermedad frecuente en nuestra práctica cotidiana. Muchas veces es autolimitada o responde a la primera línea de tratamiento y otras toma un curso más crónico. Si bien los índices de sangrado mayor o que comprometan la vida del paciente no son altos, esta enfermedad genera obstáculos para prácticas quirúrgicas menores o mayores y alteran la calidad de vida. No menos importante es el impacto social y psicológico que causa esta enfermedad a quienes la padecen. Hasta la fecha se probaron múltiples intervenciones terapéuticas, algunas de ellas sólo generan remisión. La única que presenta altos índices de respuesta sostenida es la esplenectomía, si bien no existen contraindicaciones absolutas para esta práctica hay pacientes en los que debido a sus comorbilidades no es aconsejable, otros que tienen poca respuesta y otros que prefieren no someterse a ella. Hasta el momento estos pacientes eran tratados en forma prolongada, con corticoides o inmunosupresores, que generan muchas reacciones adversas. Las nuevas estrategias terapéuticas aumentan el recuento de plaquetas, disminuyen los

eventos hemorrágicos y no tienen efectos adversos importantes pero no ofrecen curación. Los nuevos agentes trombopoyéticos aprobados para el uso en TPI como el romiplostim y eltrombopag han demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento, aunque faltan estudios que evalúen su uso prolongado. Estos dos fármacos son una muy buena opción para quienes tienen desaconsejada la esplenectomía, que no responden a terapias de segunda línea, que presentan buena adherencia tratamiento prolongado y para los pacientes en los que se quiere diferir la esplenectomía. Desafortunadamente estos nuevos agentes no sirven para el tratamiento de situaciones de emergencia, pero quizás podrían ser útiles para situaciones como una cirugía programada. Con respecto a sus reacciones adversas no suelen ser significativamente mayores que el grupo placebo según los estudios realizados hasta el momento. Pero vale la pena aclarar que en estos estudios se incluyeron pacientes seleccionados y a veces no son los mismos que se nos presentan en la práctica diaria. Dentro de los eventos adversos más importantes se encuentra la trombosis venosa por lo que algunos autores sugieren usar estos agentes con cautela en pacientes que presentan factores de riesgo, o adicionar aspirina como profilaxis primaria al tratamiento cuando superan las 50 000/ mm³ plaquetas, ya que en el caso que surgiera esta complicación no solo le puede causar mortalidad al paciente sino que por la anticoagulación sería cambiar un riesgo hemorrágico por otro. Creemos que en la actualidad el uso de agentes trombopoyéticos es una buena opción en pacientes seleccionados previo o posterior a la esplenectomía, que si bien no llevan a la curación y generan dependencia de la administración de la droga, mejoran la calidad de vida y disminuyen el riesgo de sangrado.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. Miguel Ángel Sanz, Vicente García, Antonio Fernández, et al. 2012, *Med Clin*, Vol. 138(6), págs. 261.e1–261.e17.
2. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia. E. Monteagudoa, R. Fernández-Delgado, A. Sastre, et al. 2011, Vol. 74(6), págs. 414.e1—414.e8.

3. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. W. Marieke Schoonen, Gena Kucera, et al. 145, 2009, *British Journal of Haematology*, págs. 235–244.
4. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. 145 (2), 2009, *Br J Haematol*.
5. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. Segal JB, Powe NR. 2006, *J THROMB HAEMOST*, Vol. 4(11), pág. 2377.
6. Romiplostin for the treatment of adults with chronic immune thrombocytopenia. Terrail, Nicolas. 2009, *EJHPP*, pp. 70-73.
7. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long term platelet count responses, prediction of response, and surgical complication. Kojouri K, Vesely SK, Terrel DR, George JN. 2004, *Blood journal*, pp. 1185-95.
8. Should medical treatment options be exhausted before splenectomy is performed in adult ITP patients? Stasi R, Newland A, Thornton P. s.l. : *Ann Hematol*, 2010.
9. New thrombopoietic growth factors. Kuter, David J. 109, 2007, *Blood*, págs. 4607-4616.
10. Eltrombopag – an oral thrombopoietin agonist. V. SHARMA, H. RANDHAWA, A. SHARMA, S. AGGARWAL. 16, 2012, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, págs. 743-746.
11. Eltrombopag named patient programme for patients with chronic immune thrombocytopenia. Maria Scully, Kaczmari R., Myers B., et al. 2012, *British Journal of Haematology*, Vol. 157, págs. 259-60. Correspondence.
12. Development of Romiplostin for the treatment of patients with chronic immune thrombocytopenia: from bench to bedside. Graham Molineux, Adrian Newland. 2010, *British Journal of Haematology*, pp. 1-12.
13. Safety and efficacy of long- term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. James B. Bssel, David J. Kuter, Vinod Pullarkat, Roger M. Lyons, Matthew Guo, Janet L. Nichol. 2012, *Blood journal*, pp. 2161-2173.
14. Efficacy of Romiplostin in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double- blind randomised controlled trial. David Kuter, James B Bussel, Roger M Lyons, Vinod Pullarkat, Terry B Gernsheimer, Francis M Senecal, Louis M Aledort, James N George, Craig M Kessler, Miguel A Sanz, Howard A Liebman, Frank T Slovic, J Th M de Wolf, Emmanuelle Bougeois, Troy H Guthrie jr. 2008, *Lancet*, pp. 395-403.
15. Platelet production and platelet destruction: assessing mechanisms of treatment effect in immune thrombocytopenia. Sarah J. Barsam, Bethan Psaila, Marc Forestier, et al. 117, 2011, págs. 5723-5732.
16. Eltrombopag para el manejo de la trombocitopenia inmune crónica (RAISE): un estudio fase 3 de seis meses. Gregory Cheng, Mansoor N Saleh, Claus Marcher, et al. 377, 2011, *Lancet*, págs. 393-402.
17. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long term, open label EXTEND study. Mansoor N. Saleh, James B. Bussel, et al. 121, 2013, *Blood journal*, págs. 537-545.
18. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. Weili Bao, James B. Bussel, Susanne Heck, et al. 116, 2010, *Blood*, págs. 4639-4645.
19. TGFβ1 and sCTLA-4 levels are increased in eltrombopag-exposed patients with ITP. Shinya Fujita, Takahisa Nakanishi, Hideaki Yoshimura, et al. 130, 2012, *Thrombosis Research*, págs. 415–419.
20. Romiplostim therapy in children with unresponsive chronic immune thrombocytopenia. Mokhtar GM, Tantawy AA, El Sherif NH. 2012, pp. 264-73.
21. ¿Cuál es el pronóstico de la trombopenia inmunitaria crónica? M.L. Calleja Gero, J. Sevilla y L. Madero. 74(5), *Barc : s.n.*, 2011, *An Pediatr* , págs. 317–323.
22. Evaluation of Hepatobiliary Parameters During Eltrombopag Treatment in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. Willis C. Maddrey, Gregory Cheng, Abderrahim Khelif, et al. 2009, *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 114: Abstract 2410.
23. Toxicities of the Thrombopoietic Growth Factors. Cuker, Adam. [ed.] Elsevier Inc. 47, 2010, *Semin Hematol*, págs. 289–298.

24. Hepatotoxicity During Eltrombopag Administration Might Be Due to Necrosis of Hepatocytes. Kazunori Murai, Shugo Kowata, Akiko Abo, et al. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011 118: Abstract 2228.
25. Results of Bone Marrow Examinations in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura Treated with Eltrombopag. Mansoor N. Saleh, James B. Bussel, Oliver Meyer, et al. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009 114: Abstract 1326.
26. Thrombopoietin receptor agonist therapy in primary immune thrombocytopenia is associated with bone marrow hypercellularity and mild reticulin fibrosis but not other stromal abnormalities. Leonardo Boiocchi, Attilio Orazi, Waleed Ghanima, et al. 25, 2012, *Modern Pathology*, págs. 65–74.
27. Fibroproliferative activity in patients with immune thrombocytopenia (ITP) treated with thrombopoietic agents. Waleed Ghanima, Peter Junker, et al. 155, 2011, *British Journal of Haematology*, págs. 248–255.
28. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. Ameet Sarpatwari, Dimitri Bennett, John W. Logie, et al. 95, 2010, *Haematologica*, págs. 1167-1175.
29. Thromboembolic Events Observed in Eltrombopag Clinical Trials in Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. James B. Bussel, Gregory Cheng, Mansoor N. Saleh, et al. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009 114: Abstract 2423.
30. Rate of Cataracts Across the Eltrombopag Clinical Studies in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia. Nichola Cooper, Raymond Wong, Andres Brainsky, et al. . *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011 118: Abstract 1164.
31. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. Waleed Ghanima, Bertrand Godeau, Douglas B. Cines. 2012, *Blood*, Vol. 120, págs. 960-969.
32. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, et al. 2014, *Cancer*.