



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL  
GENERAL  
de MÉXICO  
DR. EDUARDO LICEAGA



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**“Efecto de la adición de eltrombopag al esquema de tratamiento de segunda línea en pacientes con trombocitopenia  
inmune primaria resistentes a esteroides”**

**QUE PRESENTA:**

MAURICIO SERVIN CASIO

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

**TUTOR DE TESIS:**

DR CARLOS MARTÍNEZ MURILLO

**COTUTORES DE TESIS:**

DR JUAN FRANCISCO ZAZUETA POZOS

DR GILBERTO BARRANCO LAMPON

Ciudad de México a 14 de agosto de 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



## Índice

I. Antecedentes.....	4
1.1 Epidemiología .....	4
1.2 Clasificación .....	4
1.3 Fisiopatología.....	4
1.3.1 Mecanismo moleculares en la tip .....	5
1.4 Cuadro clínico .....	5
1.5 Diagnóstico .....	7
1.5.1 Diagnóstico diferencial .....	8
1.6 Tratamiento .....	10
1.6.1 Pacientes de reciente diagnóstico.....	10
1.6.2 Inmunoglobulina intravenosa (IgIV).....	11
1.6.3 Inmunoglobulina anti-D.....	11
1.6.4 Tratamiento basado en quimioterapia.....	12
1.6.5 Otros: Ciclosporina/Dapsona .....	13
1.6.6 Tratamiento quirúrgico.....	13
1.6.7 AR-TPO.....	14
1.6.8 Rituximab.....	18
1.6.9 Tratamientos recientemente introducidos.....	20
1.6.10 Nuevas asociaciones de tratamiento de primera línea .....	21
1.7 Nuevos agentes.....	22
1.7.1 Inhibidores del complemento.....	23
1.7.2 Inhibidores de la tirosina quinasa .....	24
1.7.3 Inhibidores de FcRn .....	25
1.7.4 Proteína estafilocócica A .....	27
1.7.5 Inmunoglobulina G hipersialilada .....	28
1.7.6 Inhibidores de la desialización de plaquetas .....	28
1.7.7 Anticuerpo anti-CD38 .....	30
1.7.8 Inhibidores del proteasoma.....	31
1.7.9 Terapias dirigidas a las células T o B.....	31
1.8. Otras opciones .....	32
1.9: Tratamiento en caso de sangrado activo .....	34
1.10 Tip y embarazo.....	36

1.11 Tip y COVID-19 .....	38
<b>II. Planteamiento del problema</b> .....	40
<b>III. Pregunta de investigación</b> .....	41
<b>IV. Justificación</b> .....	42
<b>V. Hipótesis</b> .....	43
<b>VI. Objetivo general</b> .....	44
<b>VII. Metodología</b> .....	44
<b>VIII. Descripción operativa del estudio</b> .....	48
<b>IX. Cronograma de actividades</b> .....	50
<b>X. Aspectos éticos y de bioseguridad</b> .....	50
<b>XI. Relevancia y expectativas</b> .....	50
<b>XII. Recursos disponibles</b> .....	51
<b>XIII. Resultados</b> .....	52
<b>XIV. Discusión</b> .....	62
<b>XV. Conclusiones</b> .....	63
<b>XVI. Referencias bibliográficas</b> .....	64
<b>XVII. Anexos</b> .....	83



## I. Antecedentes

La trombocitopenia inmune primaria (PTI), anteriormente llamada púrpura trombocitopénica idiopática, es un trastorno autoinmune adquirido caracterizado por la destrucción de plaquetas y megacariocitos, resultando en trombocitopenia (recuento de plaquetas  $<100 \times 10^9/L$ ). <sup>(1)</sup>

La PTI primaria representa alrededor del 80% de los casos y se define en ausencia de otras causas o trastornos que puedan estar asociados con trombocitopenia. La PTI secundaria ocurre en aproximadamente el 20% de los pacientes y es definida como trombocitopenia asociada con otras enfermedades como infecciones crónicas, trastornos linfoproliferativos como linfocitos crónicos leucemia (LLC), otros trastornos autoinmunes como LES, artritis reumatoide y otros. <sup>(2)</sup>

### 1.1 Epidemiología

La incidencia anual general de PTI es de aproximadamente 2 a 5 por cada 100 000 adultos, según estudios retrospectivos extensos de Europa y EE. UU. Dado que la PTI es una enfermedad crónica, la prevalencia supera a la incidencia. La prevalencia fue de aproximadamente 12 por cada 100 000 adultos. La incidencia global es de alrededor de 3,3 por 100.000 adultos/año. <sup>(3)</sup>

### 1.2 Clasificación

La PTI se puede clasificar según la duración de la enfermedad. Las fases de la PTI se diferencian en tres subconjuntos basados en el tiempo: la PTI recién diagnosticada ocurre dentro de los 3 meses posteriores al diagnóstico, la PTI persistente está presente entre los 3 y 12 meses posteriores al diagnóstico, y la PTI crónica es  $> 12$  meses después del diagnóstico. El término "refractario" se ha utilizado para referirse a pacientes en los que fracasó la esplenectomía <sup>(4)</sup>

### 1.3 Fisiopatología

El mecanismo patológico de la PTI es la trombocitopenia causada por la destrucción acelerada de las plaquetas opsonizadas por autoanticuerpos antiplaquetarios que se dirigen principalmente a las glicoproteínas de la membrana de las plaquetas [GPIIb/IIIa (CD41/CD61), GPIb/IX(CD42), etc.] por los sistemas reticuloendoteliales en el bazo y otros órganos. Los autoanticuerpos antiplaquetarios también inducen fallas en la maduración y apoptosis de los megacariocitos, lo que conduce a un deterioro de la producción de plaquetas. Además de los autoanticuerpos antiplaquetarios, los complejos inmunitarios, el complemento y las células T



citotóxicas también pueden desempeñar un papel en la trombocitopenia. Por lo tanto, la PTI se considera un síndrome que involucra diversas anomalías inmunológicas, y el tratamiento de la PTI tiene como objetivo principal (i) inhibir la producción de autoanticuerpos antiplaquetarios, (ii) inhibir la destrucción y fagocitosis de las plaquetas, y (iii) recuperar la producción de plaquetas. Sin embargo, en la actualidad, la incapacidad de determinar con precisión el mecanismo de trombocitopenia de pacientes individuales es un impedimento para la selección del tratamiento. <sup>(5)</sup>

### **1.3.1 Mecanismo moleculares en la tip**

Aunque se han identificado las vías que conducen a la destrucción de plaquetas, el mecanismo que subyace a los desequilibrios de la regulación del sistema inmunitario no se comprende bien. Como en otras enfermedades autoinmunes, se puede observar un aumento de la proporción de células T colaboradoras (Th) tipo 1 (Th1) /Th2. Hay evidencia que sugiere que este cambio está precedido por un aumento anómalo de las células Th17 y la supresión de la actividad de las células T reguladoras (Treg). <sup>(6)</sup>

La desregulación inmunitaria desencadena una variedad de acciones, lo que resulta en una eliminación acelerada de plaquetas y una formación reducida de plaquetas. Las células B producen autoanticuerpos contra las glicoproteínas plaquetarias y otras estructuras de estas. Las plaquetas opsonizadas son fagocitadas por macrófagos, especialmente en el bazo. Los fagocitos también actúan como células presentadoras de antígenos (APC). En este punto, las células Th estimulan aún más a las células B para que produzcan más autoanticuerpos. Por el contrario, las plaquetas opsonizadas ya no están protegidas contra la desialilación dependiente de neuraminidasa de los O-glicanos de las glicoproteínas de superficie. Las plaquetas desialiladas interactúan con los hepatocitos a través de los receptores Ashwell-Morell y finalmente son destruidas por las células de Kupffer. Las plaquetas opsonizadas también activan el sistema del complemento, mientras que el desequilibrio inmunitario aumenta la actividad de las células T citotóxicas, y ambas acciones contribuyen aún más a la reducción del recuento de plaquetas. Finalmente, los autoanticuerpos también interfieren con la maduración de los megacariocitos y reducen los niveles de trombopoyetina, desafiando así la producción de plaquetas en la médula ósea. <sup>(7)</sup>

## **1.4 Cuadro clínico**

Examen físico.



La exploración física debe ser normal salvo manifestaciones hemorrágicas. La esplenomegalia moderada o masiva sugiere una causa alternativa. Los síntomas constitucionales (p. ej., fiebre o pérdida de peso, hepatomegalia, esplenomegalia o linfadenopatía) pueden indicar un trastorno subyacente (VIH, hepatopatía crónica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de almacenamiento lisosomal o una enfermedad linfoproliferativa). <sup>(8)</sup>

La PTI tiene una variedad de síntomas, desde ninguno hasta sangrado potencialmente mortal. La principal manifestación es una mayor tendencia a sangrar, que puede variar desde púrpura cutánea hasta hemorragias mucosas más graves. El riesgo general de sangrado crítico o severo es relativamente bajo. Muchas personas solo tienen síntomas leves y no requieren tratamiento, y algunos adultos diagnosticados con PTI se presentan sin ningún síntoma de sangrado. Además, los pacientes con PTI pueden tener un riesgo ligeramente mayor de trombosis. <sup>(9)</sup>

La fatiga es común entre los pacientes con PTI, aunque sus causas no se conocen bien. El sangrado generalmente comprende hematoma, púrpura, petequias, hemorragias en la boca y la nariz, y sangrado menstrual abundante o sangrado urogenital, y suele ser de gravedad leve a moderada. Sin embargo, se ha observado que la hemorragia intracerebral (HIC) y otras formas de hemorragia grave ocurren en hasta el 1% y el 15% de los casos de PTI. <sup>(10)</sup>

La información histórica importante del paciente debe incluir sangrado después de cirugías, odontología o traumatismos previos, hemogramas previos, exposición a fármacos y toxinas, viajes recientes al extranjero y vacunas, infecciones recientes, accidentes por pinchazos con agujas y transfusiones previas con hemoderivados. La incidencia y el grado de sangrado (p. ej., sangrado menstrual) son importantes. Si se establece un diagnóstico de PTI, se deben tener en cuenta las contraindicaciones o las precauciones sobre la terapia con corticosteroides (p. ej., diabetes). Se debe considerar la trombocitopenia hereditaria en todos los pacientes con trombocitopenia de larga duración que no se hayan visto afectados por el tratamiento, en aquellos con antecedentes familiares de trombocitopenia o trastornos hemorrágicos, o si hay otras características atípicas de la PTI (p. ej., anomalías ortopédicas, retraso mental, enfermedad renal, trastornos auditivos). enfermedades o malignidad). <sup>(11)</sup>



## 1.5 Diagnóstico

La PTI se diagnostica si un paciente tiene trombocitopenia ( $< 100\,000/\mu\text{L}$ ), pero los eritrocitos (excluyendo la anemia causada por hemorragia o deficiencia crónica de hierro) y los leucocitos son normales. <sup>(12)</sup>

El diagnóstico de PTI se basa principalmente en la exclusión de otras causas de trombocitopenia aislada utilizando la historia clínica del paciente, el examen físico, el hemograma y la evaluación del frotis de sangre periférica. No existe una prueba de "estándar de oro" para establecer con precisión el diagnóstico. <sup>(13)</sup>

El examen de la médula ósea tiene una utilidad limitada para el diagnóstico de la PTI. Anteriormente se consideraba de rutina en pacientes con PTI mayores de 60 años, para excluir SMD. <sup>(14)</sup>

Actualmente, el examen de médula ósea no se requiere de forma rutinaria, pero puede ser útil en pacientes con síntomas sistémicos (fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso), signos anormales (como esplenomegalia), hallazgos anormales en el frotis de sangre periférica o con otras citopenias inexplicables que sugieran un diagnóstico diferente. También se puede realizar en pacientes cuyos recuentos no responden al tratamiento, antes de cambiar a un nuevo tratamiento o antes de la esplenectomía. <sup>(15)</sup>

La exploración física suele ser normal salvo las manifestaciones hemorrágicas. La esplenomegalia moderada o masiva sugiere un diagnóstico alternativo. <sup>(16)</sup>

### Pruebas de laboratorio

Sangre periférica: es importante monitorear cuidadosamente los frotis de sangre periférica junto con el hemograma. Los agregados de plaquetas se ven en la pseudotrombocitopenia. El tamaño de las plaquetas a menudo aumenta en la PTI, pero cuando hay un aumento notable de plaquetas gigantes, la condición puede ser causada por el síndrome de Bernard-Soulier o trastornos relacionados con MYH9 (anomalía de May-Hegglin, etc.). La presencia de esquistocitos sugiere púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o coagulación intravascular diseminada (CID). <sup>(17)</sup>

Examen de médula ósea: el examen de médula ósea es importante para descartar leucemia y síndrome mielodisplásico (SMD), así como trombocitopenia causada por hipoplasia de la



médula ósea, pero no hay hallazgos específicos de PTI y no se considera esencial para el diagnóstico de ITP. Sin embargo, se debe realizar el examen de la médula ósea para descartar otras enfermedades cuando se encuentran anomalías en los eritrocitos o leucocitos, o en pacientes resistentes a los tratamientos para la PTI. <sup>(18)</sup>

Porcentaje de plaquetas reticuladas (RP%) y concentración de trombopoyetina (TPO) en plasma (suero): la vida útil de las plaquetas se acorta en la PTI, por lo que el RP%, que muestra el porcentaje de plaquetas jóvenes inmaduras, suele ser alto en pacientes con PTI. El porcentaje de fracción de plaquetas inmaduras (IPF, por sus siglas en inglés), medido con un contador automático de glóbulos, es igualmente útil como RP%. La concentración de TPO en plasma (suero) se mantiene dentro del rango normal a ligeramente elevada en la PTI, pero es marcadamente alta en la trombocitopenia causada por hipoplasia de la médula ósea. Estas pruebas pueden ser útiles para diferenciar la PTI de la trombocitopenia hipoplásica como la anemia aplásica, pero no están cubiertos por el seguro médico japonés. <sup>(19)</sup>

Autoanticuerpos contra GPIIb/IIIa (o GPIb/IX): actualmente, la prueba PAIgG (IgG asociada a plaquetas) está cubierta por el seguro de salud japonés, pero tiene una especificidad baja para la PTI y el valor diagnóstico es deficiente. Por otro lado, la detección de autoanticuerpos contra GPIIb/IIIa o GPIb/IX, o la detección de células B reactivas a GPIIb/IIIa (mediante el método ELISPOT) pueden ser útiles para el diagnóstico de PTI. <sup>(20)</sup>

### **1.5.1 Diagnóstico diferencial**

El historial del paciente debe incluir preguntas sobre el diagnóstico diferencial de trombocitopenia, como abuso de drogas y etanol, dieta, infección, enfermedades hepáticas (cirrosis o hipertensión portal), enfermedades autoinmunes y trastornos hematológicos primarios como síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia, linfoma, mielofibrosis, anemia aplásica, etc. <sup>(21)</sup>

El hemograma completo suele ser normal excepto por trombocitopenia aislada. En caso de anemia, el recuento de reticulocitos se puede utilizar para identificar la hemólisis con el fin de excluir la microangiopatía trombótica (MAT) como causa de la anemia. La anemia microcítica puede indicar deficiencia de hierro, como resultado de la pérdida de sangre (ya sea hemorragia gastrointestinal o uterina), que puede aumentar debido a la trombocitopenia. La anemia



macrocítica puede sugerir deficiencia de vitamina B12 y folato, que también puede provocar trombocitopenia. <sup>(22)</sup>

Se debe evaluar un frotis de sangre periférica para excluir una pseudotrombocitopenia debida a la aglutinación de plaquetas dependiente de EDTA y anomalías sugestivas de TMA (esquistocitos). Las pruebas de química sanguínea son útiles para excluir la PTI. La lactato deshidrogenasa (LDH), la bilirrubina y la creatinina elevados pueden sugerir otras causas como MAT. <sup>(23)</sup>

El tiempo de tromboplastina parcial (PTT), el nivel de fibrinógeno podría ser útil para excluir la coagulación intravascular diseminada (CID) crónica u otras coagulopatías. <sup>(24)</sup>

Se recomienda la evaluación serológica de rutina para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes adultos con sospecha de PTI porque la trombocitopenia es un hallazgo común en estas afecciones y el tratamiento de la infección subyacente puede mejorar el recuento de plaquetas. <sup>(25)</sup>

Se deben medir los niveles iniciales de Ig (IgG, IgA e IgM), ya que los niveles bajos pueden revelar condiciones como la inmunodeficiencia común variable (CVID). <sup>(26)</sup>

La detección de infección por *H. pylori* con la prueba de aliento con urea o la prueba de antígenos en heces debe considerarse en adultos con PTI típica y con síntomas gastrointestinales, debido a una asociación informada entre PTI e infección por *H. pylori*. La detección puede ser razonable en pacientes con PTI asintomáticos de áreas de alta prevalencia, como Japón. La evidencia no respalda las pruebas de rutina en pacientes con PTI fuera de las áreas endémicas. <sup>(27)</sup>

Las pruebas de función tiroidea pueden considerarse en pacientes con síntomas de hipertiroidismo o hipotiroidismo, debido a informes de PTI asociada con trastornos de la tiroides. <sup>(28)</sup> Los niveles de trombopoyetina (TPO) son generalmente normales en pacientes con PTI y marcadamente elevados en pacientes con trombocitopenia como resultado de insuficiencia de la médula ósea. <sup>(29)</sup>

Los anticuerpos antifosfolípidos (APLA) se notifican con frecuencia en pacientes con PTI, con tasas que oscilan entre el 25 y el 40 %. Por lo general, no se recomiendan las pruebas de rutina



a menos que existan características clínicas del síndrome APLA o si hay preocupación con respecto a la trombosis. <sup>(30)</sup>

### **1.6 Tratamiento.**

Los objetivos del tratamiento clínico deben ser resolver los eventos hemorrágicos y prevenir los episodios hemorrágicos graves. El riesgo de hemorragia rara vez se relaciona con un recuento umbral de plaquetas distinto. Sin embargo, el riesgo de sangrado parece aumentar cuando las plaquetas son  $<20 \times 10^9/L$ . <sup>(31)</sup>

Los objetivos del tratamiento no son solo prevenir el sangrado, sino también evitar la toxicidad y optimizar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes. <sup>(32)</sup>

El recuento de plaquetas debe mejorarse para alcanzar un mínimo de  $> 20-30 \times 10^9/L$ , pero no es necesario normalizar el recuento de plaquetas. Sin embargo, este nivel puede no ser apropiado para pacientes que tienen un mayor riesgo de sangrado (como pacientes mayores de 60 años o que reciben tratamiento con anticoagulantes). <sup>(33)</sup>

El tratamiento rara vez está indicado en pacientes con recuentos de plaquetas  $> 20 \times 10^9/L$  en ausencia de sangrado por disfunción plaquetaria u otra causa. El tratamiento debe mantener un nivel objetivo de plaquetas de  $> 20-30 \times 10^9/L$  al menos, para pacientes sintomáticos. De acuerdo con las guías de la ASH, en adultos con PTI recién diagnosticada y un recuento de plaquetas de  $> 30 \times 10^9/L$ , que están asintomáticos o tienen hemorragia mucocutánea menor, se sugiere el tratamiento con corticosteroides en lugar del manejo con observación. <sup>(34)</sup>

#### **1.6.1 Pacientes de reciente diagnóstico**

Los corticosteroides se consideran el tratamiento inicial estándar para pacientes recién diagnosticados. Según el informe de consenso internacional, se recomienda prednisona a dosis de 1 mg/kg (dosis máxima 80 mg) durante 2 semanas, hasta un máximo de 3 semanas, o dexametasona 40 mg/d durante 4 días, repetida hasta 3 veces. Si se observa una respuesta (es decir, un recuento de plaquetas  $>50 \times 10^9/L$ ), la prednisona debe reducirse gradualmente, con el objetivo de detenerse a las 6 semanas (máximo 8 semanas), incluso si el recuento de plaquetas cae durante la disminución. La mayoría de las respuestas a los esteroides ocurren dentro de 2 a 3 semanas. Por lo tanto, si no hay respuesta dentro de las 2 semanas, la prednisona debe reducirse rápidamente durante 1 semana y suspenderse. Las pautas de la ASH también recomiendan no seguir un curso prolongado (más de 6 semanas, incluido el



tratamiento y la reducción gradual). Se puede preferir la dexametasona en dosis altas a la prednisona para los pacientes con PTI grave que necesitan un aumento rápido del recuento de plaquetas. <sup>(35)</sup>

Aunque la tasa de respuesta inicial al tratamiento con corticosteroides es del 50 al 90%, solo el 10 al 30% mantiene la remisión. Además de la falta de capacidad de respuesta a largo plazo, la tolerabilidad se reduce con la dosificación repetida. Los EA incluyen aumento de peso, ansiedad, insomnio, infecciones y diabetes, que son una preocupación para la mayoría de los pacientes, pero aparentemente menos para los médicos. <sup>(36)</sup>

No hay ensayos controlados aleatorizados que comparen directamente entre las modalidades de tratamiento, ni estudios que aborden la secuencia correcta de las terapias posteriores. Por lo tanto, la elección de la terapia depende en gran medida de los valores y preferencias del paciente. Las pautas de la ASH hacen recomendaciones débiles para un TPO-RA sobre rituximab y para rituximab sobre esplenectomía, al tiempo que enfatiza que la elección de la terapia depende en gran medida de las características, valores y preferencias del paciente. <sup>(37)</sup>

### **1.6.2 Inmunoglobulina intravenosa (IgIV).**

Según el informe de consenso internacional, el uso de IVIG (1 g/kg en 1 o 2 días consecutivos o 0,4 g/kg por día durante 5 días), o IV anti-D (50-75 mg/kg una vez), puede ser apropiado en pacientes con sangrado, con alto riesgo de sangrado, antes de un procedimiento quirúrgico o que no responden a la terapia con esteroides. De acuerdo con las pautas de la ASH, la IVIG debe usarse con corticosteroides cuando se requiere un aumento más rápido en el recuento de plaquetas, y la IVIG o anti-D deben usarse como tratamiento de primera línea si existe una contraindicación para los corticosteroides. <sup>(38)</sup>

### **1.6.3 Inmunoglobulina anti-D**

La inmunoglobulina anti D IV lleva una advertencia de recuadro negro sobre el riesgo de hemólisis intravascular en la PTI que conduce a la muerte, anemia, insuficiencia orgánica multisistémica y síndrome de dificultad respiratoria aguda, así como complicaciones graves, que incluyen anemia grave, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, y DIC. <sup>(39)</sup>



#### **1.6.4 Tratamiento basado en quimioterapia**

Azatioprina (nivel de recomendación: 2C). Se informa que la azatioprina tiene una tasa de eficacia del 40 al 60 % con la administración oral de 1 a 2 mg/kg/día (dosis máxima de 150 mg/día). Las reacciones adversas a los medicamentos incluyen mielosupresión, disfunción hepática y pancreatitis. <sup>(40)</sup>

Ciclofosfamida (nivel de recomendación: 2C, no cubierto por el seguro médico japonés). Se ha informado que la ciclofosfamida tiene una tasa de eficacia del 24 al 85 % con una infusión intravenosa de 500 a 1000 mg/m<sup>2</sup> repetida cada 3 a 4 semanas, o una administración oral de 1 a 2 mg/kg/día. Las reacciones adversas a los medicamentos incluyen alopecia, mielosupresión, cistitis hemorrágica, infertilidad y cáncer primario secundario. Es preferible evitar la administración en pacientes jóvenes que deseen quedarse embarazadas. <sup>(41)</sup>

Danazol (nivel de recomendación: 2C). Los informes sobre la eficacia del derivado de testosterona danazol para el tratamiento de la PTI aparecieron en la literatura durante más de 30 años. La dosis normal es de 200 a 400 mg/día, pero también hay informes de tratamientos a dosis bajas (50 a 100 mg/día). La eficacia varía significativamente, del 10 al 70 % según el informe. Un metaanálisis informado recientemente, que resumió los resultados de 12 informes y 224 casos, informó una eficacia del 58 % (IC del 95 %: 42–72 %) y una tasa de respuesta completa del 29 % (19–42 %). pero a muchos pacientes se les administró 400–800 mg/día. Las reacciones adversas a los medicamentos incluyen disfunción hepática, amenorrea, trombosis, ronquera, hirsutismo y androgenización. <sup>(42)</sup>

Alcaloide de la vinca (nivel de recomendación: 2C). La eficacia del alcaloide de la vinca se ha informado desde la década de 1970. Hay varios informes sobre el alcaloide de la vinca específico utilizado para el tratamiento (vincristina o vinblastina), el método de administración (infusión venosa lenta o bolo), así como la dosis y el número de dosis. La eficacia varía significativamente del 10 al 86 % según el informe. Normalmente, este tratamiento es temporalmente efectivo, pero no produce una remisión a largo plazo. Se puede considerar la administración cuando se intenta aumentar el recuento de plaquetas temporalmente en pacientes que no responden a la IVIG. Las reacciones adversas a los medicamentos incluyen estreñimiento y neuropatía periférica. <sup>(43)</sup>



Micofenolato de mofetilo (MMF) (nivel de recomendación: 2C). El uso de MMF para la PTI se informa principalmente en Europa, y se ha informado una tasa de eficacia del 50 al 60 % con la administración oral de 250 a 1000 mg x 2 veces al día. Las reacciones adversas al medicamento son relativamente leves, pero los trastornos gastrointestinales son comunes. <sup>(44)</sup>

### **1.6.5 Otros: Ciclosporina/Dapsona**

Ciclosporina (nivel de recomendación: 2C). Se informa que la ciclosporina tiene una tasa de eficacia del 30 al 60 % al mantener un nivel mínimo de concentración en sangre de 100 a 200 ng/mL con dos dosis de 5 a 6 mg/kg/día. También hay informes de estudios a pequeña escala que lograron un alto grado de eficacia con la terapia de combinación de 3 fármacos con azatioprina y micofenolato mofetilo (MMF), o combinando ciclosporina con dosis altas de dexametasona y dosis bajas de rituximab. Las reacciones adversas problemáticas a los medicamentos incluyen disfunción renal e hipertensión. <sup>(45)</sup>

Diaminodifenilsulfona (dapsona, 4,4-diaminodifenilsulfona, DDS. Nivel recomendado: 2C, no cubierto por el seguro médico japonés). La diaminodifenil sulfona se conoce como un fármaco utilizado para tratar la lepra. La eficacia de este fármaco en el tratamiento de la PTI se ha informado principalmente en Europa desde la década de 1990, pero se desconoce el mecanismo de acción. Según una revisión publicada en 2013, que resumió ocho estudios prospectivos y retrospectivos a pequeña escala, la tasa de eficacia es del 40 al 60 % y se informa que ocurren reacciones adversas graves al medicamento en  $\leq 15$  % de los pacientes. Sin embargo, también hay informes de que este fármaco tiene una tasa de eficacia más baja (10-20 %). Las reacciones adversas conocidas al medicamento incluyen hemólisis (síndrome de DDS), trastornos hematopoyéticos y trastornos mucocutáneos. <sup>(46)</sup>

### **1.6.6 Tratamiento quirúrgico**

En la patogénesis de la PTI, el bazo es el sitio donde los macrófagos fagocitan las plaquetas con autoanticuerpos antiplaquetarios y también funciona como el sitio de producción de autoanticuerpos antiplaquetarios por parte de las células B. <sup>(47)</sup>



La esplenectomía elimina el sitio principal de fagocitosis de las plaquetas recubiertas de anticuerpos, así como los linfocitos en el bazo que podrían ser responsables de producir anticuerpos antiplaquetarios. Por lo tanto, se dirige a múltiples mecanismos fisiopatológicos de la PTI y puede modificar potencialmente el curso de la enfermedad. La esplenectomía es un procedimiento quirúrgico permanente que se realiza una sola vez y que puede dar como resultado una respuesta duradera. En comparación con la esplenectomía abierta, la esplenectomía laparoscópica tiene una mortalidad quirúrgica y una tasa de complicaciones más bajas, una hospitalización más corta y una recuperación más rápida. <sup>(48)</sup>

Se recomienda esperar al menos 12 a 24 meses desde el diagnóstico antes de realizar la esplenectomía por la posibilidad de remisión o estabilización. Hasta un tercio de los pacientes pueden remitir en 1 año y hasta el 86% puede remitir en 5 años. <sup>(49)</sup>

Se observa una respuesta de aumento de plaquetas en el 80 % de los casos, pero se produce una recaída en aproximadamente el 20 % de los casos, y se dice que se produce un efecto permanente en aproximadamente el 60 % de los casos. <sup>(50)</sup>

Después de la esplenectomía, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo venoso e infecciones. Se debe considerar la tromboprolifaxis posoperatoria en pacientes sometidos a esplenectomía siempre que el recuento de plaquetas sea  $>30$  a  $50 \times 10^9/L$ . Se deben proporcionar las vacunas adecuadas para los organismos encapsulados (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenza*), preferiblemente antes de realizar la esplenectomía. <sup>(51)</sup>

Se produjeron complicaciones en el 10 % de los pacientes que se sometieron a esplenectomía laparoscópica, en el 13 % de los que se sometieron a esplenectomía abierta y un riesgo de mortalidad operatoria de 0,2 a 1 %. <sup>(5)</sup> La esplenectomía ya no se considera una opción de tratamiento de segunda línea, y los estudios que utilizan plaquetas autólogas marcadas con indio <sup>111</sup> deben usarse para predecir la respuesta a la esplenectomía. <sup>(52)</sup>

### **1.6.7 AR-TPO**

Los TPO-RA imitan la acción de la TPO endógena sobre los megacariocitos y los precursores de megacariocitos, promoviendo su supervivencia, crecimiento y maduración. Por lo tanto, los TPO-RA aumentan la producción de plaquetas para compensar el aumento de la rotación de



plaquetas. Los TPO-RA entran en la médula ósea y se unen al receptor de TPO (TPO-R) estimulando la megacariopoyesis y la producción de plaquetas. La TPO endógena induce cambios conformacionales en TPO-R que conducen a la activación aguas abajo de la vía de señalización JAK-STAT y la fosforilación de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y MAP quinasas (MAPK). La posterior movilización de células madre hematopoyéticas, megacariocitos inmaduros y precursores eritroides conduce a la formación de megacariocitos maduros. Los TPO-RA imitan las acciones fisiológicas que la TPO humana realizaría en una persona sana. (53)

En pacientes con PTI con una duración de 3 a 12 meses, se recomiendan los AR-TPO para pacientes que valoran mucho lograr una respuesta duradera. La recomendación para los AR-TPO se considera Grado A, nivel de evidencia Ib (evidencia obtenida de 1 ECA y más) (54)

Los TPO-RA disponibles para la PTI incluyen romiplostim, eltrombopag y avatrombopag. (55)

Romiplostim es una proteína recombinante que contiene un péptido con cuatro sitios de unión para el receptor de TPO unido a un componente IgG1-Fc, denominado "pepticuerpo". Se une directa y competitivamente en el sitio de unión de TPO. Eltrombopag y avatrombopag son moléculas pequeñas no peptídicas que se unen en un sitio transmembrana. (56)

Eltrombopag y romiplostim están aprobados para la PTI persistente y crónica, y avatrombopag está aprobado para la PTI crónica. (57)

Las directrices de la ASH y el informe de consenso internacional no expresan una preferencia por un TPO-RA y sugieren una elección entre ellos en función de las preferencias del paciente en cuanto a la vía de administración. (58)

Romiplostim se administra a una dosis inicial de 1 mg/kg por semana por vía subcutánea, con ajustes de dosis hasta 10 mg/kg por semana según la respuesta plaquetaria. (59)

Eltrombopag se administra a una dosis inicial de 25 o 50 mg/día, según la edad del paciente, la ascendencia del este asiático y la presencia de insuficiencia hepática, hasta un máximo de 75 mg/día. La absorción se ve reducida por los cationes polivalentes (productos lácteos que contienen calcio). Por tanto, debe tomarse sin comida o con una comida baja en calcio ( $\leq 50$  mg) y al menos dos horas antes y cuatro horas después de alimentos que contengan calcio,



medicamentos como antiácidos y suplementos que contengan cationes polivalentes como calcio, hierro, aluminio, magnesio, selenio y zinc. <sup>(60)</sup>

Avatrombopag se administra inicialmente como una pastilla de 20 mg al día con aumentos de dosis hasta 40 mg/d, dependiendo de los recuentos de plaquetas subsiguientes. <sup>(61)</sup>

Para todos los TPO-RA, los recuentos de plaquetas aumentan en aproximadamente 7 a 14 días. Todos los AR-TPO se han asociado con un pequeño aumento del riesgo de trombosis en algunas poblaciones. <sup>(62)</sup>

Para evitar riesgos de trombocitosis, se debe controlar el recuento de plaquetas aproximadamente una semana después de comenzar la terapia o después de cambios de dosis. Se plantearon preocupaciones con respecto a la posibilidad de aumentar la formación de reticulina en la médula ósea. <sup>(63)</sup>

Los pacientes del estudio de dosificación prolongada de eltrombopag (EXTEND) se sometieron a biopsias de médula ósea para identificar aumentos clínicamente relevantes relacionados con la fibrosis de la médula ósea. Se encontró fibrosis de reticulina de moderada a marcada en 2/117 pacientes (1,7 %) tratados durante  $\leq 5,5$  años. Después de retirarse del estudio, la biopsia de 1 paciente volvió a la normalidad. <sup>(64)</sup>

Eltrombopag lleva una advertencia de recuadro negro para la descompensación hepática en pacientes con hepatitis C crónica y un riesgo de hepatotoxicidad. Las enzimas hepáticas deben controlarse: antes del inicio del fármaco, cada dos semanas durante los ajustes de dosis y mensualmente a partir de entonces. <sup>(65)</sup>

Los TPO-RA están emergiendo como el tratamiento de segunda línea preferido, especialmente durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). En pacientes que son negativos para la infección por COVID-19, el uso de TPO-RA como terapia de primera línea puede ser la opción preferida (fuera de etiqueta). <sup>(66)</sup>

En el estudio RAISE, el tratamiento de 6 meses con eltrombopag mejoró significativamente la tasa de respuesta (recuento de plaquetas  $>50 \times 10^9 /L$ ) en comparación con el placebo (79 % frente a 28 %), con una razón de probabilidad de 8,2 (IC del 99 %: 3,59).  $-18,73$ ;  $p < 0,0001$ ). Aunque el cese del tratamiento con eltrombopag resultó en una pérdida de respuesta, varios



pacientes mantuvieron una respuesta que sugiere que los AR-TPO pueden inducir una remisión sin tratamiento. <sup>(67)</sup>

La remisión sin tratamiento se investigó en un estudio de fase 2 de romiplostim, que se administró durante  $\leq 12$  meses y luego se redujo la dosis hasta la interrupción. En estos pacientes recién diagnosticados, romiplostim indujo una alta tasa de respuesta ( $>90\%$ ) durante el tratamiento y después de la reducción gradual de la remisión (recuento de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9 / L$  durante 24 semanas consecutivas) se observó en el  $32\%$  de los pacientes (24/75). En el estudio de fase 2 GIMEMA, eltrombopag administrado durante 24 semanas produjo una tasa de respuesta global del  $67\%$  (34/51). Después de la reducción gradual, la tasa de remisión sin tratamiento con eltrombopag fue del  $25\%$  (13/51). Los resultados de ambos estudios respaldan el uso de un tratamiento de corta a mediana duración con TPO-RA para pacientes con PTI en estadio temprano. <sup>(68)</sup>

La demostración de la eficacia a largo plazo de los AR-TPO se demostró en el estudio EXTEND de eltrombopag en adultos con PTI y en estudios de romiplostim que mostraron el mantenimiento de los recuentos de plaquetas durante  $\geq 2$  años en adultos y niños. <sup>(69)</sup>

En pacientes refractarios a corticosteroides e IgIV, se investigó el uso de AR-TPO para aumentar el recuento de plaquetas antes de la esplenectomía en el estudio observacional retrospectivo GIMEMA. El tratamiento con romiplostim ( $n = 24$ ) o eltrombopag ( $n = 7$ ) aumentó la mediana de los recuentos de plaquetas de  $11 \times 10^9 / L$  a  $114 \times 10^9 / L$ , con una tasa de respuesta del  $77\%$ . La esplenectomía se realizó en 29 pacientes con una tasa de respuesta completa del  $70\%$ . <sup>(70)</sup>

La elección de eltrombopag oral diario o romiplostim subcutáneo (sc) semanal debe hacerse de acuerdo con la preferencia del paciente, la disponibilidad del fármaco y la experiencia del médico. La biodisponibilidad de eltrombopag se ve alterada por la ingesta de alimentos (debe tomarse con el estómago vacío y al menos 2 horas antes de las comidas) y puede no ser adecuado para pacientes con trastornos de la alimentación o que necesiten realizar comidas frecuentes. Aunque muchos pacientes se autoadministran romiplostim, algunos pueden necesitar ayuda; por ejemplo, hospital o clínica para la entrega de medicamentos. <sup>(71)</sup>



Se han propuesto TPO-Ras como opción de primera línea, aunque las últimas guías aún no recomiendan esta práctica. Un estudio mostró que romiplostim permitió evitar la recaída en el 30% de los pacientes después de la interrupción del tratamiento. Por otro lado, también se han obtenido datos preliminares prometedores al combinar eltrombopag con dexametasona. <sup>(72)</sup>

El hetrombopag olamina (hetrombopag) es un agonista del receptor de TPO no peptídico de molécula pequeña, que pertenece a la misma clase que el eltrombopag. Los primeros estudios in vitro mostraron que era capaz de inducir la proliferación de una línea celular murina dependiente de TPO a través de la activación de las vías STAT, PI3 quinasa y ERK mientras prevenía la apoptosis al restaurar la relación Bcl-xL/BAX. En consecuencia, el hetrombopag mejoró la proliferación de células CD34+ humanas en megacariocitos y estimuló la producción de proplaquetas, siendo su efecto aditivo al de la TPO. In vivo, debe tenerse en cuenta que la absorción y la actividad biológica del hetrombopag se reducen con los alimentos calóricos grasos. <sup>(73)</sup>

Al igual que otros TPO-RA, el hetrombopag se administra por vía oral y diariamente. Un ensayo de fase 3 y el correspondiente estudio de extensión mostraron buenas tasas de respuesta plaquetaria de alrededor del 85 % (frente al 22 % cuando se administró placebo a los pacientes), que fueron casi iguales (84 y 86 %) con las dosis de 2,5 y 5 mg, respectivamente. Se informaron eventos adversos relevantes en el 18% de los pacientes. Hetrombopag no influye en la agregación plaquetaria y se considera bien tolerado, con un perfil de seguridad manejable. Curiosamente, los experimentos toxicológicos han demostrado que la toxicidad del hetrombopag es menor que la del eltrombopag, siendo su hepatotoxicidad indetectable. Esta aprobado como tratamiento de segunda línea sólo en China. <sup>(74)</sup>

### **1.6.8 Rituximab**

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (mAb) dirigido contra la proteína de superficie de las células B CD20. Su modo de acción es mediante la eliminación de las células B a través de la apoptosis, la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento. Rituximab tiene un potencial curativo y puede ser una buena opción para los pacientes que prefieren no tomar un medicamento a largo plazo. Sin embargo, su efecto es a menudo de corta duración, lo que requiere una nueva dosificación o el uso de otro agente de segunda línea. <sup>(75)</sup>



Un metaanálisis de 2012 que incluyó 19 ECA y estudios observacionales en los que se trató con rituximab a individuos no esplenectomizados, encontró una tasa de respuesta general del 57 % (208/368) y una respuesta completa (plt > 100 × 10<sup>9</sup>/L) del 41%. <sup>(76)</sup>

En un metaanálisis de 5 ECA de 2015 que comparó rituximab más atención estándar versus atención estándar sola (463 pacientes), se mostró un beneficio modesto de rituximab en la mejora de los recuentos de plaquetas: respuesta completa sostenida a los 6 meses; 47 % de rituximab frente a 33 % de controles, respuesta parcial (plt >30 a 50 × 10<sup>9</sup>/L): 58 % de rituximab frente a 47 % de controles. Rituximab no se asoció con una reducción del sangrado ni con un aumento de las infecciones. <sup>(77)</sup>

La dosis de rituximab que se suele utilizar en la PTI es de 375 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa una vez a la semana durante cuatro semanas consecutivas. Esta dosificación se basa en una amplia experiencia en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas, aunque también se han estudiado dosis menores de 100 mg, dosis plana, semanalmente durante 4 semanas, con tasas de respuesta superiores al 50 %, así como un régimen de dosificación alternativo de 1 gramo los días 1 y 15. <sup>(78)</sup>

Se observa un aumento en el recuento de plaquetas aproximadamente de 1 a 3 meses después de comenzar la administración de rituximab. La mediana de duración de la respuesta plaquetaria a rituximab es de 1 año y la recaída ocurre con el tiempo incluso si se logra la remisión. Aproximadamente el 20-30 % de los pacientes mantienen un recuento de plaquetas de ≥ 50 000/μl durante 5 o más años después de la administración de rituximab. La readministración de rituximab después de una recaída produce una respuesta similar a la administración inicial en el 75 % de los pacientes. <sup>(79)</sup>

Rituximab lleva una advertencia de recuadro negro para reacciones fatales a la infusión, reacciones mucocutáneas graves, reactivación del VHB y leucoencefalopatía multifocal progresiva. Los pacientes deben someterse a una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) antes de comenzar el tratamiento debido al riesgo de reactivación. <sup>(80)</sup>

Los eventos adversos asociados a rituximab en la PTI suelen ser leves o moderados, con una frecuencia muy baja de infecciones de gravedad variable. En una gran cohorte prospectiva de



248 pacientes con PTI que recibieron rituximab, la prevalencia de eventos adversos fue del 19 %, incluido el 3 % de infecciones y el 1 % de hemorragia mortal. <sup>(81)</sup>

Idealmente, las vacunas recomendadas antes de la esplenectomía también deben administrarse > 6 meses antes del rituximab, si es posible, ya que la terapia anti-CD20 puede atenuar la respuesta inmunitaria a la vacunación, probablemente durante al menos 6 meses. Esto también es cierto con respecto a la vacuna COVID-19. <sup>(82)</sup>

### **1.6.9 Tratamientos recientemente introducidos**

El ácido retinoico todo trans (ATRA) está dotado de potencial inmunomodulador en la PTI. Recientemente, se realizó un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, de fase 2 en seis centros en China para explorar si los pacientes adultos con PTI no tratados podrían beneficiarse de la adición de ATRA (10 mg por vía oral dos veces al día durante 12 semanas) a un enfoque estándar basado en HD-DXM (NCT04217148). Un total de 132 pacientes fueron asignados al azar a ATRA más HD-DXM (n = 66) o HD-DXM solo (n = 66). El punto final primario fue la respuesta sostenida de 6 meses definida como el mantenimiento de un recuento de plaquetas  $\geq 30 \times 10^9/L$  y duplicando el nivel basal en ausencia de sangrado. A los 6 meses, una proporción significativamente mayor de participantes en el grupo ATRA más HD-DXM (68 %) que en el grupo de monoterapia HD-DXM (41 %) alcanzó el resultado primario (OR 3,1; P = 0,0017) . Se mejoró la CdV y se redujo el riesgo de hemorragia clínicamente significativa. No se proporcionaron datos sobre una observación más prolongada. Aparte de la piel seca y los dolores de cabeza en las personas expuestas a ATRA, no se observaron nuevos efectos secundarios. En resumen, se obtuvo alguna actividad adicional en el mantenimiento de un recuento de plaquetas seguro a costa de un tratamiento prolongado con ATRA, pero si esta ventaja vale la pena, la exposición a un fármaco adicional con sus efectos secundarios no desdeñables sigue siendo dudosa. <sup>(83)</sup>



### **1.6.10 Nuevas asociaciones de tratamiento de primera línea**

#### **ATRA y danazol**

Tras la evidencia preliminar de que ATRA añadido a dosis bajas de corticosteroides ejercía un efecto inmunomodulador favorable y aumentaba la tasa de respuesta en 31 pacientes con PTI resistente a los esteroides tratados con ATRA combinado con prednisona, se llevó a cabo un estudio de fase 2 multicéntrico, aleatorizado y abierto. Se realizó en China (NCT01667263). En este ensayo, los pacientes no esplenectomizados resistentes a los corticosteroides o con recaídas fueron aleatorizados para recibir ATRA oral (10 mg dos veces al día) más danazol oral (200 mg dos veces al día) o monoterapia con danazol oral (200 mg dos veces al día) durante 16 semanas. Se incluyeron en el análisis un total de 93 pacientes: 45 en el grupo de ATRA más danazol y 48 en el grupo de solo danazol. En la evaluación de seguimiento a los 12 meses, se logró una respuesta parcial o completa sostenida con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron ATRA más danazol (28 de 45, 62 %) que en los que recibieron monoterapia con danazol (12 de 48, 25 %) con una razón de probabilidades 4.94 (95%, P = 0,00037) con una proporción mucho mayor de respuestas completas en el grupo de ATRA más danazol (38 % frente a 8 %). Dentro de los 12 meses de seguimiento, aproximadamente la mitad de los pacientes que respondieron que recibieron monoterapia con danazol recayeron, mientras que menos del 25 % recayeron en el grupo de terapia combinada, lo que indica los beneficios a largo plazo de esta nueva estrategia de tratamiento combinado. <sup>(84)</sup>

#### **ATRA y dosis bajas de rituximab**

Otro estudio chino exploró el beneficio de agregar ATRA a dosis bajas de rituximab (LD-RTX) en comparación con LD-RTX solo en la PTI resistente a los corticosteroides o recidivante. En este ensayo abierto (NCT03304288), los pacientes adultos fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 en 2 grupos. Un total de 112 pacientes recibieron LD-RTX más ATRA, y 56 pacientes recibieron LD-RTX solo en dosis de 100 mg semanales durante 6 semanas. Para el grupo de combinación, ATRA se administró concomitantemente por vía oral a 20 mg/m<sup>2</sup> diariamente durante 12 semanas. Dentro de 1 año después de la inscripción, un análisis por intención de tratar mostró respuesta en más pacientes en el grupo LD-RTX más ATRA (80 %) que en el grupo LD-RTX (59 %). La respuesta sostenida, definida como el mantenimiento de una respuesta en ausencia de otro tratamiento para la PTI durante 6 meses consecutivos



después de lograr la respuesta durante 1 año desde la inscripción, fue alcanzada por 68 (61 %) pacientes en el grupo de combinación y 23 (41 %) en el el grupo de monoterapia. No se observaron efectos beneficiosos sobre la reducción del tiempo de respuesta, con una mediana de tiempo de respuesta de 28 días en ambos brazos. Los 2 efectos adversos más comunes para el grupo de combinación fueron piel seca y dolor de cabeza o mareos que no requirieron la interrupción del tratamiento. <sup>(85)</sup>

## **1.7 Nuevos agentes**

### **Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton**

Las tirosina quinasas de Bruton (BTK) son proteínas citoplasmáticas pertenecientes a la familia de tirosina quinasas expresadas en quinasas de carcinoma hepatocelular (TEC). Los BTK se encuentran inmediatamente aguas abajo de Syk y desempeñan importantes funciones de señalización en las células B y las células mieloides. Una vez activada, su actividad quinasa permite la señalización a través de múltiples mediadores, como JAK2, STAT3, IκB o PLCγ2, y también como parte del inflammasoma. En el contexto de los trastornos autoinmunitarios, las BTK contribuyen significativamente a la liberación de mediadores inflamatorios y a la mejora de la capacidad de fagocitosis y la presentación de antígenos en las células mieloides, además de contribuir a la proliferación y diferenciación de células plasmáticas en células B autorreactivas. Por lo tanto, los BTK presentan objetivos atractivos para reducir la destrucción de plaquetas en la PTI. <sup>(86)</sup>

Rilzabrutinib fue la primera molécula pequeña para administración oral que pudo reaccionar covalentemente con BTK e inhibirla de forma reversible. Estas propiedades deberían permitir que rilzabrutinib se dirija a las vías inmunomediadas afectadas en la PTI. Rilzabrutinib mostró un buen perfil de seguridad en dosis que oscilaron entre 200 mg una vez al día y 400 mg dos veces al día, y todos los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron transitorios y de grado  $\leq 2$ . A una mediana de 167 días de tratamiento, el 40 % de los pacientes demostraron una respuesta plaquetaria. La mediana de tiempo para lograr un recuento de plaquetas de  $\geq 50 \times 10^3 /\mu\text{L}$  fue de 11,5 días. Está en marcha el primer estudio aleatorizado, multicéntrico, de fase 3 con fase de extensión abierta (LUNA3, NCT04562766), con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de rilzabrutinib frente a placebo en pacientes adultos y adolescentes con PTI. <sup>(87)</sup>



## Orelabrutinib

Este es otro inhibidor de BTK potente, administrado por vía oral y altamente selectivo. Orelabrutinib es una molécula pequeña diseñada como un inhibidor de segunda generación para mejorar la especificidad de BTK. A diferencia de rilzabrutinib, orelabrutinib induce una inhibición irreversible de BTK, con una concentración inhibitoria media máxima (IC50) de 1,6 nM. La semivida plasmática terminal media ( $t_{1/2}$ ) es de ~4 h en el rango de dosis de 20 a 400 mg, sin acumulación en el plasma después de dosis repetidas. Los ensayos clínicos aún están en curso. <sup>(88)</sup>

### 1.7.1 Inhibidores del complemento

La inhibición de la vía clásica del complemento podría ser un nuevo objetivo en el tratamiento de la PTI. La unión de los autoanticuerpos a las plaquetas activa el complemento a través del receptor del complemento C1, que es expresado por los macrófagos. Aunque la importancia del papel que juega la sobreactivación de la vía clásica del complemento en la PTI no se comprende completamente, se sabe que los depósitos del complemento están presentes en las superficies de las plaquetas en más de la mitad de los pacientes con PTI y que la activación del complemento se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Los primeros experimentos in vitro con TNT003, un anticuerpo monoclonal capaz de bloquear el componente C1s de la vía clásica del complemento, demostraron que su uso inhibía la activación del complemento en las muestras de pacientes con PTI, reduciendo los depósitos de Cd, C3b y C5b-9. <sup>(89)</sup>

## Sutimlimab

Sutimlimab (BIVV009) es un anticuerpo monoclonal humanizado que puede inhibir el componente C1s del complemento. In vitro, sutimlimab inhibe selectivamente la activación de la vía clásica uniéndose a C1 y disminuyendo la deposición de C3b y la subsiguiente formación del complejo de ataque a la membrana. Además, la disminución de la deposición de C3b provoca que las células B autorreactivas interactúen con el autoantígeno a través del receptor de células B (BCR), exclusivamente. Como resultado, la activación de las células B es limitada. Dos ensayos demostraron la eficacia de sutimlimab en la enfermedad de las aglutininas frías. Desafortunadamente, sutimlimab no pudo inducir una respuesta en pacientes con PTI en un ensayo de fase 2 (NCT04669600), que, de hecho, finalmente se suspendió. A partir de la



evidencia actual, se puede concluir que la inhibición del complemento, aunque sigue ofreciendo un enfoque prometedor para el manejo de la PTI, puede no funcionar en todos los pacientes. (90)

### 1.7.2 Inhibidores de la tirosina quinasa

La fagocitosis de plaquetas recubiertas de autoanticuerpos por el sistema reticuloendotelial (RES) es uno de los mecanismos más importantes involucrados en la patogénesis de la PTI; por lo tanto, proporciona dianas terapéuticas atractivas. Cuando la inmunoglobulina opsonizante se une a los receptores Fc (FcR) de los macrófagos, los reordenamientos del citoesqueleto les permiten iniciar la fagocitosis. Los cambios celulares están mediados por una cascada de señalización que involucra varias quinasas. Entre estos, la tirosina quinasa del bazo (Syk) juega un papel central al activar los mediadores de la fagocitosis, como los motivos activadores de inmunorreceptores (ITAM). SYK es una enzima fosforiladora de tirosina no receptora que es responsable de desencadenar vías de señalización a través de ERK, p38 o JNK. (91)

Fostamatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa del bazo (Syk) de molécula pequeña biodisponible por vía oral. Reduce la destrucción de plaquetas al inhibir la transducción de señales mediada por FcγR y prevenir el reordenamiento del citoesqueleto necesario para la fagocitosis de plaquetas recubiertas de autoanticuerpos por macrófagos. Fue aprobado por la FDA en abril de 2018 para el tratamiento de la PTI crónica en adultos. El informe de consenso internacional lo considera como una alternativa para la terapia médica posterior con evidencia sólida, debido a la evidencia de alta calidad de eficacia y seguridad. La dosis inicial de fostamatinib es de 100 mg por vía oral dos veces al día, que se puede aumentar a 150 mg dos veces al día si el recuento de plaquetas no ha aumentado a al menos  $50 \times 10^9/L$  después de un mes. (92)

Fostamatinib se asocia con una baja incidencia de trombosis arterial y venosa. Se ha demostrado que la inhibición farmacológica de Syk previene la trombosis arterial y limita la progresión del infarto en el accidente cerebrovascular agudo en un modelo de ratones. (93)

Un análisis a largo plazo de los estudios de fase III y de extensión, con hasta 5 años de tratamiento con fostamatinib, incluidos 146 pacientes (un total de 229 años-paciente), evaluó la incidencia de eventos tromboembólicos. El único evento tromboembólico ocurrió en un paciente



(0,7% o 0,44/100 años-paciente), que experimentó un ataque isquémico transitorio leve. Esta es una tasa mucho más baja de lo que cabría esperar en pacientes con PTI. Por lo tanto, fostamatinib puede ser el fármaco preferido para pacientes con PTI con eventos tromboembólicos o con un mayor riesgo tromboembólico. Los eventos adversos más comunes son diarrea, hipertensión, náuseas, mareos y aumento de las transaminasas. <sup>(94)</sup>

### HMPL-523

Esta es una molécula pequeña disponible por vía oral que inhibe potentemente a Syk de forma reversible. Los estudios preliminares de farmacocinética demostraron que HMPL-523 se absorbía rápidamente tanto en ayunas como con alimentos. De hecho, el consumo de alimentos pareció aumentar su biodisponibilidad. El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (Tmax) fue ligeramente más largo que el de fostamatinib. Los mismos análisis PK/PD concluyeron que exponer a los pacientes con PTI a dosis diarias de  $\geq 200$  mg debería proporcionar la cobertura objetivo-requerida para la eficacia clínica. Un ensayo de fase 1B (NCT03951623) en el que 33 pacientes recibieron dosis diarias de 100 a 400 mg durante 24 semanas mostró que HMPL-523 se toleró bien (aunque hubo aumentos en aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y lactato deshidrogenasa (LDH) en 20-25% de los participantes). La respuesta global osciló entre el 30 y el 70 % y no fue dosis dependiente: 50, 33,3, 68,8 y 33,3 % a las dosis de 100, 200, 300 y 400 mg, respectivamente. <sup>(95)</sup>

### 1.7.3 Inhibidores de FcRn

El receptor Fc neonatal para IgG (FcRn), recibió su nombre allá por los '80 para reflejar su papel esencial en la transferencia de la inmunidad humoral pasiva de la madre al feto, pero en nuestro contexto el aspecto más relevante es el posterior descubrimiento realizado durante los '90 de su función en la protección de IgG y albúmina de la degradación. Esta peculiar actividad explica la larga vida media de estas proteínas en el suero a través de un proceso sorprendentemente eficiente que prolonga selectivamente su vida media en la circulación. FcRn se expresa en varios sitios anatómicos en adultos, incluido el endotelio vascular y los macrófagos. Estas células internalizan continuamente a través de pinocitosis suero IgG y albúmina. Las proteínas séricas internalizadas se transportan desde los primeros endosomas hasta los lisosomas,



donde se degradan. Después de la entrada en las células, La IgG y la albúmina sérica se unen a FcRn en los endosomas acidificados y luego se clasifican y reciclan a la superficie celular donde se disocian de FcRn al pH neutro del entorno extracelular y luego se liberan a la circulación. De esta forma, la mayor parte de IgG y albúmina escapan a la degradación lisosomal de las proteínas no unidas a FcRn. <sup>(96)</sup>

El receptor Fc neonatal (FcRn) es una proteína asociada a beta-2-microglobulina que está relacionada estructuralmente con los miembros de la familia de la clase principal de histocompatibilidad I (MHC-I). FcRn juega un papel importante en la prevención de la degradación de IgG durante la transcitosis de las IgG circulantes. En este proceso, las IgG unidas a FcRn se liberan nuevamente al líquido extracelular, mientras que las IgG libres se escinden en el compartimento lisosomal. De hecho, la inhibición de FcRn debería disminuir el reciclaje de IgG, lo que significa que, en el contexto de la PTI, el número de autoanticuerpos circulantes disminuiría en consecuencia. Por lo tanto, una terapia a priori basada en la inhibición de FcRn reduciría el alcance de las acciones mediadas por autoanticuerpos. <sup>(97)</sup>

## Efgartigimod

Efgartigimod es un fragmento Fc derivado de hIgG1. Funciona como un bloqueador de FcRn por administración intravenosa y es uno de los fármacos más ampliamente investigados dentro de esta clase. Un estudio de fase 2, en el que los pacientes con PTI que eran resistentes a terapias anteriores recibieron cuatro infusiones intravenosas semanales de 5 o 10 mg/kg, mostró que efgartigimod se toleraba bien y podía reducir rápidamente los niveles totales de IgG en aproximadamente un 64 % con respecto al valor inicial. Esta disminución se asoció con aumentos clínicamente relevantes en los recuentos de plaquetas: el cuarenta y seis por ciento de los pacientes tratados con efgartigimod demostraron un recuento de plaquetas de  $\geq 50 \times 10^9 / L$  en al menos dos ocasiones, y el 38 % logró recuentos de  $\geq 50 \times 10^9 / L$  durante al menos 10 días acumulativos (vs. 25 % y 0 %, respectivamente, en el grupo de placebo). La proporción de pacientes que sufrían episodios hemorrágicos también se redujo con efgartigimod. Los ensayos de fase 3 se encuentran en curso. <sup>(98)</sup>



## Rozanolixizumab

Rozanolixizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra FcRn, que actualmente se está estudiando en ensayos de fase 3. En un modelo animal, rozanolixizumab fue capaz de inducir una reducción dependiente de la dosis de hasta un 85 % en los niveles de IgG, sin causar cambios en las poblaciones de linfocitos, citoquinas o tasa de infección. Un estudio aleatorizado de fase 1 en humanos, en el que se administraron dosis de 1,4 o 7 mg/kg por vía subcutánea o intravenosa, mostró que el tratamiento indujo una reducción de los niveles de IgG de hasta un 50 %, observándose los efectos más altos a los 7 a 10 días. El perfil de seguridad fue favorable. No se detectó aumento en la tasa de infección, siendo el principal evento adverso las cefaleas. <sup>(99,100)</sup>

Otro anticuerpo monoclonal humano anti-FcRn, el llamado HBM9161 (batoclimab), se está investigando actualmente en un ensayo de fase 2/3 (NCT04428255). Asimismo, actualmente se están desarrollando proteínas quiméricas formadas por la unión de secuencias de IgG2 humana e IgG2-Fc murina, con capacidad de bloquear la vía FcRn. Varias de estas moléculas, las llamadas Stradomer, HexaGard y SIF3, han sido capaces de prevenir o disminuir la destrucción de plaquetas inmunitarias en modelos murinos de PTI. Los anticuerpos contra FcγRIIIA y el receptor soluble Fcγ (sFcγR) también han sido útiles en modelos de roedores con PTI. <sup>(101)</sup>

### 1.7.4 Proteína estafilocócica A

La proteína estafilocócica A (SpA) es una proteína de 42 kDa que se puede encontrar en la pared celular de las bacterias o secretada. Se une a las regiones Fab y Fc de IgG, reduciendo la señalización de células B y la activación de macrófagos en modelos animales y promoviendo la apoptosis de células B. <sup>(102)</sup>

### PRTX-100

PRTX-100 es una forma altamente purificada de proteína estafilocócica A que se une a FcγRIII (CD16) en monocitos humanos, evitando así la fagocitosis de plaquetas opsonizadas. En un modelo murino de PTI crónica, su administración indujo un aumento dependiente de la dosis en el recuento de plaquetas, comparable al logrado con IVIG. Se realizó un pequeño ensayo clínico



de aumento de dosis con 6 pacientes adultos, a quienes se les administró por vía intravenosa 4 dosis semanales de 1 a 3 µg/kg. El perfil de seguridad fue aceptable, aunque solo se observó una respuesta plaquetaria en un paciente que había sido tratado con la dosis más baja. No se han informado otros resultados de ensayos. <sup>(103)</sup>

### **1.7.5 Inmunoglobulina G hipersialilada**

Aunque la mayoría de los receptores Fc activan la fagocitosis, FcγRIIb ejerce el efecto contrario. Las IVIG promueven la regulación positiva de FcγRIIb, que, a su vez, previene la activación de FcγRIII en el ligando de unión. La evidencia científica ha demostrado la importancia de la glicosilación en la función de las inmunoglobulinas, especialmente en la actividad antiinflamatoria de las IVIG, que depende del grado de sialilación de Fc. Por lo tanto, es concebible que las inmunoglobulinas hipersialiladas puedan usarse en la PTI para prevenir la fagocitosis plaquetaria de manera más eficiente. <sup>(104)</sup>

#### **M254**

M254 es una IgG hipersialilada, cuyos datos preclínicos sugieren que su actividad puede ser 10 veces mayor que la de las inmunoglobulinas, con patrones de glicosilación inalterados. Los estudios preliminares con voluntarios sanos no encontraron ningún problema de seguridad relevante. Una ventaja adicional de M254 puede ser que su alta actividad podría permitir minimizar el volumen a infundir. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico de fase 1/2. <sup>(105)</sup>

### **1.7.6 Inhibidores de la desialización de plaquetas**

Los ácidos siálicos de las moléculas de glicano complejas prolongan la vida útil de las proteínas y las células. Las superficies de plaquetas jóvenes son ricas en ácido siálico. Las glicoproteínas de membrana plaquetaria GPIIb/IIIa y GPIb/IX son ricas en carbohidratos; GPIIb está particularmente sialilado, lo que significa que se modifica profundamente cuando aumenta la actividad de desialilación. Es importante destacar que las plaquetas opsonizadas no están protegidas contra la desialilación de las glicoproteínas de superficie. El ácido siálico se elimina de las plaquetas mediante sialidasas, como la neuraminidasa 1 y la neuraminidasa 3, después de lo cual el hígado elimina las plaquetas a través de un mecanismo liderado inicialmente por



los hepatocitos, que reclutan plaquetas a través de sus receptores Ashwell-Morell, y finalmente por las células de Kupffer a través del receptor de lectina tipo C, CLEC4F. Estudios recientes han explorado si la desialilación de plaquetas podría desempeñar un papel en la PTI. En ratones, la administración de un anticuerpo antiplaquetario específico para GPIIb/IIIa pero no para GPIIb/IIIa provocó la activación plaquetaria, la externalización de la neuraminidasa plaquetaria y la desialilación plaquetaria. Las células T CD8+ también inducen la desialilación de las plaquetas en modelos murinos. Posiblemente, la inhibición de la desialilación de plaquetas dependiente de neuraminidasa puede prevenir la destrucción de plaquetas en el hígado. <sup>(106)</sup>

### Oseltamivir

El oseltamivir es una molécula pequeña administrada por vía oral con actividad inhibidora de la neuraminidasa, que ha sido aprobada para el tratamiento de la influenza. Se informaron las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de oseltamivir. Oseltamivir es capaz de mejorar el recuento de plaquetas en ratones tratados con anti-GPIIb/IIIa. A pesar de su escasa actividad inhibidora contra la neuraminidasa hepática, hubo varios informes anecdóticos que demostraron su éxito en el tratamiento de la PTI. Estos hallazgos preliminares llevaron al diseño de un estudio prospectivo de fase 2, cuyos resultados recientemente publicados fueron relevantes y alentadores. A los pacientes con PTI recién diagnosticada se les administró 40 mg de dexametasona al día durante cuatro días, solo o con 75 mg de oseltamivir al día durante 10 días. La respuesta general (recuento de plaquetas  $> 30 \times 10^9/L$  y al menos duplicando el recuento basal de plaquetas) fue del 66 % en el día 14 en el brazo de dexametasona y, curiosamente, del 86 % en el brazo de los que también recibieron oseltamivir. Después de seis meses, la respuesta general se mantuvo en el 30 y el 53 % de los pacientes en los grupos de dexametasona y oseltamivir más dexametasona, respectivamente. La diferencia entre los grupos se observó a los 12 ya los 18 meses. <sup>(107)</sup>

Actualmente se está realizando un ensayo de fase 3 con pacientes con PTI, utilizando un patrón de dosificación de 75 mg dos veces al día durante cinco días consecutivos. Un resultado positivo podría allanar el camino hacia un tratamiento personalizado para la PTI que podría sustituir a las terapias inmunosupresoras no específicas, evitando así la carga de la terapia inmunosupresora acumulativa de por vida. <sup>(108)</sup>



### 1.7.7 Anticuerpo anti-CD38

Las células plasmáticas constituyen el último paso de la maduración de los linfocitos B. Las células B son responsables del mecanismo primario involucrado en el sangrado provocado por la PTI, es decir, la destrucción de plaquetas a través de la producción de anticuerpos. CD38 es una molécula de la superficie celular que se expresa en gran medida en la superficie de los plasmablastos productores de anticuerpos, en las células plasmáticas de vida corta y larga, en las células asesinas naturales (NK) y también en las células T y B activadas inducidas por antígenos. En todos estos linajes, CD38 está involucrado en las vías clave de adhesión celular y transducción de señales. Por lo tanto, los fármacos con capacidad para bloquear la proteína CD38 y, posteriormente, reducir la viabilidad celular pueden conducir a la depleción de células plasmáticas y plasmablastos, junto con una disminución de la producción de citocinas y, al final, la consiguiente disminución de los niveles de inmunoglobulinas y la producción de autoanticuerpos. Es razonable pensar que los anticuerpos monoclonales dirigidos a la proteína CD38 podrán disminuir las células CD38+, reduciendo así la destrucción de plaquetas mediada por autoanticuerpos y, en última instancia, mejorando el recuento de plaquetas. <sup>(109)</sup>

#### Daratumumab

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD38 administrado por vía subcutánea ya aprobado para el mieloma múltiple, que es capaz de inducir la apoptosis en células que expresan CD38 de forma elevada. Los resultados preliminares de un ensayo en curso, el llamado Estudio DART, en el que participaron pacientes con PTI refractaria, son alentadores, ya que sugieren que daratumumab puede eliminar las células plasmáticas autorreactivas implicadas en la PTI recidivante. Una ventaja adicional de daratumumab es su larga vida media plasmática, lo que permite prolongar los intervalos entre dosis, con una consiguiente mejora en la calidad de vida del paciente. <sup>(110)</sup>

#### Mezagitamab

Finalmente, cabe mencionar que, aunque se dispone de menos datos preliminares, el mezagitamab (TAK-079), que es otro anticuerpo monoclonal anti-CD38, también se está



investigando en el ámbito de la PTI refractaria, en un ensayo que se encuentra actualmente en curso. <sup>(111)</sup>

### **1.7.8 Inhibidores del proteasoma**

El proteosoma es un gran complejo proteico intracelular responsable de la degradación de la mayoría de las proteínas intracelulares. Su actividad está finamente ajustada, y la ganancia o pérdida de función puede conducir a una supervivencia prolongada o muerte celular prematura. En la PTI refractaria, las células plasmáticas de vida prolongada resistentes a los corticosteroides juegan un papel clave en el fracaso del tratamiento. Se plantea la hipótesis de que los inhibidores del proteosoma que se dirigen a las células plasmáticas podrían inducir la eliminación de estas células, reduciendo así la generación de autoanticuerpos antiplaquetarios y la subsiguiente destrucción plaquetaria. Bortezomib es una molécula pequeña de administración intravenosa que es un inhibidor del proteasoma bien conocido. Bortezomib se ha utilizado ampliamente en el tratamiento del mieloma múltiple. En ratones, el bortezomib mejoró la trombocitopenia al destruir las células plasmáticas de larga vida. Experiencias positivas con bortezomib en algunos casos de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) refractaria, anemia hemolítica autoinmune (AIHA) y, curiosamente, un caso de PTI condujo al diseño de un ensayo de fase 2 sobre el que actualmente no hay información disponible. <sup>(112)</sup>

### **1.7.9 Terapias dirigidas a las células T o B**

CD40 es una proteína de membrana que pertenece a la superfamilia de receptores TNF y se expresa principalmente en APC y células B. Su interacción con el ligando CD40 (CD40 L o CD154), que es expresado por las células T CD4+ y las plaquetas, juega un papel clave en los procesos de inmunidad adaptativa celular y humoral. La expresión de CD40 y CD154, así como los niveles de la forma soluble de este último (sCD40L), que tiene una actividad similar a la de las citoquinas, aumentan en condiciones inflamatorias y autoinmunes, exacerbando así las respuestas inmunes celulares y humorales. Es concebible pensar que detener la interacción entre CD40 y CD154 puede reducir la actividad de las células B y las células T autorreactivas.

<sup>(113)</sup>



## 1.8. Otras opciones

### Inhibidores de VPAC1

El receptor de péptido intestinal vasoactivo 1 (VPAC1) es un receptor expresado en la superficie de megacariocitos y plaquetas. Tiene dos ligandos: el péptido activador de la adenilil ciclasa pituitaria (PACAP) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP). La activación de VPAC1 por PACAP inhibe el crecimiento y la diferenciación megacariocítica. En un modelo murino, se demostró que los anticuerpos neutralizantes de VPAC1 reducen la intensidad de la trombocitopenia. <sup>(114)</sup>

### Amifostina

La amifostina es una molécula pequeña de administración intravenosa, utilizada como agente citoprotector para prevenir la toxicidad asociada a la quimioterapia y la radioterapia. La amifostina estimula las células madre hematopoyéticas y se ha utilizado con éxito en pacientes con síndrome mielodisplásico. En el escenario ITP, los primeros resultados fueron sólidos. En 24 pacientes con PTI refractaria, 4 a 5 infusiones semanales de 400 mg lograron una remisión persistente durante 2 meses en todos los pacientes. <sup>(115)</sup>

### Atorvastatina

Las células endoteliales son parte del microambiente de la médula ósea. Las células endoteliales de la médula ósea son capaces de mantener la hematopoyesis, incluida la producción de megacariocitos. Los sujetos con PTI refractaria se han presentado con una alteración cuantitativa y cualitativa en su capacidad de migración celular y angiogénesis a nivel de la médula ósea, así como con una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y un mayor nivel de muerte celular. El uso de atorvastatina puede alterar el microambiente descrito de tal manera que podría promoverse la formación de plaquetas. Hallazgos muy preliminares en pacientes con PTI refractaria muestran tasas de respuesta de hasta el 60 %. Se están realizando ensayos, con atorvastatina sola o en combinación con otros fármacos, para corroborar estos hallazgos (NCT03692754, NCT03460808). <sup>(116)</sup>



## Modulación epigenética

Dos fármacos pueden ser potencialmente útiles para el manejo de la PTI en este contexto. La decitabina es una pequeña molécula de administración intravenosa, utilizada para tratar el síndrome mielodisplásico, que funciona como un agente hipometilante con un mecanismo de acción dual. Por un lado, induce la reactivación de genes silenciados y la diferenciación a dosis bajas; por otro lado, induce citotoxicidad a dosis altas. Se ha demostrado que la decitabina en dosis bajas reequilibra la homeostasis de las células T, disminuye las citoquinas proinflamatorias y regula a la baja el STAT3 fosforilado en pacientes con PTI. La decitabina en dosis bajas podría restaurar las células Treg al inhibir la activación de STAT3 y aumentar la producción de plaquetas. Un estudio reclutó a 40 pacientes con PTI para recibir tres ciclos de decitabina en dosis bajas. El porcentaje de células Treg aumentó notablemente, mientras que las células T CD4+ circulantes permanecieron inalteradas. No se informaron efectos citotóxicos nocivos. <sup>(117)</sup>

Como se mencionó anteriormente, el aumento de la fagocitosis de los macrófagos de las plaquetas recubiertas de anticuerpos, así como la disminución del número y/o el deterioro de la función de las células Treg CD4 + CD25 + Foxp3+, contribuyen a la patogenia de la PTI. Experimentos in vitro e in vivo encontraron que un inhibidor de la histona desacetilasa (HDACi) en dosis bajas, la llamada quidamida, aliviaba la trombocitopenia y atenuaba la fagocitosis de macrófagos de plaquetas recubiertas de anticuerpos en un modelo murino de PTI. El mecanismo puede implicar la estimulación de la producción de células Treg Foxp3+ naturales, la conversión periférica de células T en células Treg y la restauración de la supresión de células Treg in vivo e in vitro. La chidamida en dosis bajas también podría regular la expresión de CTLA4 en células mononucleares de sangre periférica a través de la modulación de la acetilación de la histona H3K27. El tratamiento basado en dosis bajas de HDACi de pacientes con PTI podría compensarse bloqueando el efecto CTLA4. <sup>(118)</sup>



## Luz láser de bajo nivel

La producción de plaquetas a partir de megacariocitos requiere una cantidad significativa de energía, que es proporcionada por las mitocondrias para impulsar la endomitosis, la formación de microtúbulos, la formación de orgánulos y su migración a proplaquetas. La apoptosis de los megacariocitos puede acelerarse en la PTI, lo que da como resultado una reducción de la producción de plaquetas. Una luz láser de bajo nivel (LLL) activa la citocromo C oxidasa en las mitocondrias y, por lo tanto, puede aumentar la función mitocondrial al aumentar el potencial de la membrana mitocondrial y el ATP, lo que reduce la apoptosis. Cuando megacariocitos maduros de médula ósea murina de tipo salvaje se expusieron a LLL durante 1 h, se informó un aumento en su tamaño, junto con la formación de proplaquetas y la producción de plaquetas, al tercer día. (119)

### **1.9: Tratamiento en caso de sangrado activo**

Las medidas generales incluyen el cese de medicamentos que reducen la función plaquetaria, el control de la presión arterial, la inhibición de la menstruación y los esfuerzos para minimizar el trauma. Sin embargo, puede haber casos en los que se requiera anticoagulación oral (p. ej., en pacientes con algunas válvulas cardíacas protésicas, fibrilación auricular o stents coronarios) y esto requiera elevar el umbral de recuento de plaquetas para el tratamiento. En pacientes con función renal reducida, la hemostasia puede mejorar con estrógenos o desmopresina y manteniendo la hemoglobina en  $\geq 10$  g/dL. El tratamiento de emergencia está indicado para pacientes con un recuento de plaquetas de  $\leq 10\ 000/\mu\text{L}$  que causan hemorragia en un órgano principal (cerebro, pulmón, tracto gastrointestinal, sistema urinario, hemorragia intraabdominal), o pacientes con alto riesgo de tal evento. (120)

Altas dosis de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) (nivel de recomendación: 1B)

#### Régimen de tratamiento

Administrar 400 mg/kg/día de inmunoglobulina humana por vía intravenosa durante 5 días consecutivos. El recuento de plaquetas comienza a aumentar aproximadamente 3 días después de comenzar el tratamiento y tiende a alcanzar su punto máximo en un promedio de 7 días



después de comenzar el tratamiento. A partir de entonces, declina constantemente, y el recuento de plaquetas permanece más alto que el nivel previo al tratamiento durante 2 a 3 semanas. En Europa y EE. UU., normalmente se administran 1000 mg/kg/día durante 1 o 2 días. Este tratamiento puede causar shock anafiláctico, por lo que se debe vigilar cuidadosamente al paciente en la administración inicial. Rara vez causa disfunción renal aguda o tromboembolismo. El dolor de cabeza es relativamente común y tiende a ocurrir con una infusión rápida. Los analgésicos antiinflamatorios son efectivos. <sup>(121)</sup>

Terapia de pulso de metilprednisolona (nivel de recomendación: 2B)

#### Régimen de tratamiento

Administrar 1 g/día de metilprednisolona por vía intravenosa durante 3 días consecutivos. El conteo de plaquetas comienza a aumentar aproximadamente a partir del día 3, y se observa un aumento en el conteo de plaquetas en aproximadamente el 80 % de los casos, pero en muchos casos, el aumento es temporal, por lo que después de la terapia de pulso, se debe usar prednisolona oral como terapia de mantenimiento, y la dosis disminuyó gradualmente a partir de entonces. Este tratamiento se puede combinar con IVIG y/o transfusión de plaquetas durante episodios de sangrado crítico. Los eventos adversos que se observan en las primeras etapas del tratamiento incluyen arritmia e hiperglucemia, por lo que se recomienda el control de ECG y se deben tomar mediciones de azúcar en sangre, teniendo en cuenta estos problemas desde el inicio de la administración. También tenga en cuenta otras reacciones adversas generales a los medicamentos con corticosteroides. <sup>(122)</sup>

Transfusión de plaquetas (nivel de recomendación: 2C)

#### Régimen de tratamiento

Se administran  $2 \sim 4 \times 10^{11}$  plaquetas (10 a 20 unidades de concentrados de plaquetas) en una sola dosis. Este tratamiento tiene el efecto hemostático más rápido, pero la presencia de anticuerpos antiplaquetarios conduce a una supervivencia más corta de las plaquetas transfundidas, y se produce un aumento en el recuento de plaquetas que es solo temporal. Combinar la transfusión de plaquetas con IVIG es más efectivo que cualquiera de los dos solos, por lo que estos tratamientos a menudo se combinan en emergencias. En el caso de hemorragia potencialmente mortal y la ausencia de una respuesta significativa a la IgIV y la transfusión de



plaquetas en un paciente con corticosteroides, se debe considerar el uso de un TPO-RA. Las opciones adicionales pueden incluir anti-D intravenoso, vincristina o vinblastina, antifibrinolíticos en combinación con otras terapias iniciales (recomendación de grado C) y, en raras ocasiones, esplenectomía de emergencia. <sup>(123)</sup>

## 1.10 Tip y embarazo

Se estima que la PTI ocurre en 0,83 de cada 10 000 mujeres embarazadas y tiene un curso variable, que suele empeorar a medida que avanza el embarazo. El diagnóstico es similar al de la paciente no embarazada, pero el diagnóstico diferencial incluye condiciones específicas del embarazo, como la trombocitopenia gestacional y los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo. Ambos se desarrollan al final de la gestación, siendo la PTI la causa más común de trombocitopenia al principio del embarazo. <sup>(124)</sup>

La PTI a menudo se observa en mujeres sanas en edad fértil, muchas de las cuales pueden tener su primer recuento de plaquetas durante el embarazo. La trombocitopenia ocurre en alrededor del 7% de las mujeres embarazadas y un estudio del Reino Unido estimó la incidencia de ITP grave (recuento de plaquetas  $<50 \times 10^9 /L$ ) en el embarazo en 0,83 por 10 000. Los anticuerpos plaquetarios son una amenaza potencial para los recién nacidos, ya que pueden atravesar la placenta y causar trombocitopenia neonatal. El embarazo también se asocia con otras causas de trombocitopenia, incluida la trombocitopenia gestacional y los síndromes microangiopáticos asociados al embarazo. El recuento medio de plaquetas en mujeres embarazadas es más bajo que en mujeres no embarazadas. Una disminución de aproximadamente el 10 % en la segunda mitad del embarazo es causada por una combinación de hemodilución, aumento de la activación y eliminación de plaquetas y secuestro de plaquetas en la placenta. Aproximadamente el 10 % de las mujeres con embarazos sin otras complicaciones tienen trombocitopenia gestacional con un recuento de plaquetas  $<150 \times 10^9 /L$  en el momento del parto. Los recuentos de plaquetas  $<100 \times 10^9 /L$  son mucho menos frecuentes (1,0 %) y los recuentos  $<80 \times 10^9 /L$  son raros (0,1 %) en pacientes sin otras etiologías. <sup>(125)</sup>

Al igual que en las adultas no embarazadas, la PTI es un trastorno de exclusión. Se requiere el examen del frotis de sangre periférica para descartar la presencia de fragmentación de glóbulos



rojos que se observa en la hemólisis microangiopática y la preeclampsia. La coagulación y las anomalías hepáticas pueden sugerir un diagnóstico alternativo, como hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y síndrome de bajo recuento de plaquetas, infección o CID. Las pruebas de laboratorio adicionales se guiarán por el historial de la paciente de trombocitopenia, sangrado, trombosis o pérdida del embarazo u otros hallazgos clínicos o de laboratorio. A diferencia de la PTI en pacientes no embarazadas, los niveles de TPO pueden estar elevados, pero no se recomienda realizar pruebas de rutina. Muy rara vez se requiere un examen de la médula ósea para el diagnóstico, y las pruebas de autoanticuerpos plaquetarios no son útiles y pueden ser engañosas. <sup>(126)</sup>

Para el tratamiento inicial se recomienda prednisona, 20 mg/d, inicialmente y luego se ajusta a la dosis mínima necesaria, porque los corticosteroides pueden causar hipertensión, hiperglucemia, osteoporosis, aumento de peso y psicosis. Después del parto, se debe monitorear el recuento de plaquetas y los corticosteroides deben reducirse gradualmente para evitar una disminución rápida del recuento de plaquetas y asegurar que el estado mental de la madre no se vea afectado (nivel de evidencia IV). <sup>(127)</sup>

La IgIV puede aumentar el recuento de plaquetas más rápido que los corticosteroides ( $2 \pm 1$  días frente a  $16 \pm 19$  días [media  $\pm$  desviación estándar], respectivamente) (nivel de evidencia IIb). Las infusiones son generalmente bien toleradas, aunque presentan un volumen y una carga proteica importantes. En ocasiones, las pacientes pueden necesitar IgIV para mantener un recuento seguro de plaquetas durante el embarazo o, especialmente, en preparación para el parto cuando se requiere un aumento rápido de plaquetas (nivel de evidencia IV). <sup>(128)</sup>

La terapia con agonistas del receptor de trombopoyetina es una opción al final del embarazo ( $> 30$  semanas de gestación) y, si se usa, se puede preferir el romiplostim debido a sus menos eventos adversos (AA), incluida la falta de toxicidad hepática y quelación del hierro. <sup>(129)</sup>

Aunque hay muchas opciones para pacientes que fallan en varias terapias, hay muy pocos datos confiables en el embarazo. Además, la toxicidad para el feto se entiende y es baja. Se cree que la azatioprina, la ciclosporina y el rituximab son relativamente seguros para el feto, aunque el rituximab puede inducir hipogammaglobulinemia tardía (después de los 3 meses del nacimiento) en el lactante. La atención de apoyo es una opción importante usando ácido tranexámico para pacientes que están sangrando. <sup>(130)</sup>



Los hallazgos preliminares del uso temporal fuera de etiqueta de un TPO-RA (eltrombopag, n = 8; o romiplostim, n = 7) para la PTI grave y/o refractaria durante el embarazo sugirieron que ambos agentes parecían ser seguros para la madre y el recién nacido. Con la excepción de la trombocitosis neonatal en un recién nacido, no se encontraron otras complicaciones fetales o neonatales relacionadas con TPO-RA ni eventos tromboembólicos maternos. Esto confirma un estudio chino anterior de 31 mujeres con 33 embarazos que usaban un agente de TPO con licencia en China, pero no en Europa. <sup>(131)</sup>

### **1.11 Tip y COVID-19**

La trombocitopenia en pacientes infectados por SARS-CoV-2 es generalmente leve, cuentas por debajo de 100,000 se encuentran en el 5% de los hospitalizados en sala general y en el 8% de los hospitalizados en terapia intensiva. La fisiopatología es multifactorial y más compleja que el convencional modelo de consumo, incluyendo la marcada activación plaquetaria mediada por trombina, el uso de antibióticos, antivirales y heparinas, entre otros medicamentos y procedimientos como hemodiálisis y oxigenación por membrana extracorpórea, que pueden contribuir. La COVID-19 puede condicionar TIP de reciente diagnóstico o recaída en paciente con diagnóstico ya establecido, como ya ha sido ampliamente reportado. <sup>(132)</sup>

El tratamiento de primera línea en pacientes con TIP aguda y en recaída con COVID-19 es con esteroides. Se recomiendan las dosis más bajas y el menor tiempo posibles, 20 mg de prednisona diario independientemente del peso del paciente durante dos semanas y posteriormente dosis de reducción, ya que pueden retardar la eliminación del coronavirus en los tejidos de los pacientes. La IgG IV puede utilizarse de primera línea sola o en combinación con esteroides, ya que produce un incremento rápido del conteo de plaquetas y ahorra la intensidad y duración de la terapia con esteroides. Aunque la OMS sugiera limitar el uso de esteroides, otras alternativas terapéuticas tienen mayor riesgo de incrementar la severidad de la infección por SARS-CoV-2. Los AR-TPO se han asociado a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos y al desarrollo de micropartículas generadoras de trombina a las dos semanas de haber iniciado el tratamiento, lo que pudiera contribuir a una mayor severidad de la coagulopatía por COVID-19. El uso de rituximab y otros inmunosupresores debe evitarse en lo mayor posible, ya que producen una depleción de linfocitos B por largo tiempo y por lo tanto se inhibe la formación de anticuerpos, lo que conduciría a una mayor gravedad de la infección por



SARS-CoV-2 y por oportunistas. La transfusión de plaquetas no se recomienda de forma sistemática, ya que puede incrementar el riesgo de eventos trombóticos; su uso debe limitarse a los casos con sangrado que pone en riesgo la vida o la función. <sup>(133)</sup>

Los pacientes con TIP persistente y crónica estables deben de permanecer con su tratamiento sin modificación por la COVID-19. Esto es para todos los medicamentos, incluyendo esteroides, AR-TPO e inmunosupresores. Sin embargo, habrá que considerar omitir el uso de rituximab por la depleción de linfocitos B a largo plazo, lo que ocasionaría una inmunidad humoral deficiente en caso de infección por SARS-CoV-2, menor eliminación de la carga viral y, por lo tanto, mayor riesgo de enfermedad grave. Los pacientes con esplenectomía no se encuentran en mayor riesgo de COVID-19, pero sí por agentes bacterianos, por lo que deben cumplir esquemas de antibióticos profilácticos y esquema de vacunación. En los casos anteriores el aislamiento protector y las medidas generales deben de observarse rigurosamente. Los pacientes que no hayan recibido tratamiento durante los últimos 12 meses deberán seguir las medidas generales de la población sin TIP. <sup>(134)</sup>

Los pacientes con TIP y COVID-19 positivos que se encuentre hospitalizados deben recibir profilaxis antitrombótica de acuerdo con el peso del paciente cuando las plaquetas se encuentren por arriba de  $30 \times 10^9/l$  y no exista contraindicación o hemorragia; compresión neumática intermitente cuando estén por debajo de esa cifra. En los pacientes con TIP y COVID-19 positivos que necesiten anticoagulación, se recomienda dosis completa con plaquetas por arriba de  $50 \times 10^9/l$  y reducción de la dosis en un 50% con plaquetas entre  $30$  y  $50 \times 10^9/l$ ; con cifras menores a  $30 \times 10^9/l$  considerar otras alternativas no farmacológicas. <sup>(135)</sup>



## II. Planteamiento del problema

La trombocitopenia inmune primaria es un trastorno autoinmunitario que provoca recuentos bajos de plaquetas y el consiguiente riesgo de hemorragia. El objetivo del tratamiento es reducir el riesgo de hemorragia al aumentar el recuento de plaquetas e inducir la remisión al restablecer el equilibrio inmunitario. El tratamiento debe individualizarse recordando que está destinado a mejorar la calidad de vida del paciente.

Sin embargo, a pesar de contar con un tratamiento ya establecido con corticoesteroides, el tiempo en el cual alcanzan una respuesta parcial o completa es variable, y en la mayoría de los casos desarrollan efectos secundarios influyendo en su calidad de vida.

Evidencia previa ha demostrado que existen diversos tratamientos para la trombocitopenia inmune primaria (p.ej., romiplostim, eltrombopag, fostamatinib, avatrombopag). Todos estos ensayos comparan la medicación activa con el placebo o el tratamiento estándar. Actualmente no existen estudios comparativos de tratamientos de segunda línea/posteriores para la trombocitopenia inmune primaria.



### **III. Pregunta de investigación**

¿Qué efecto tendrá la adición de Eltrombopag al esquema de tratamiento de segunda línea en pacientes con trombocitopenia inmune primaria resistentes a esteroides?



## IV. Justificación

En México el manejo de la trombocitopenia inmune primaria depende en gran medida de los recursos disponibles para el diagnóstico como para el tratamiento con la accesibilidad de fármacos innovadores o de los cuales se ha comprobado su eficacia en otros grupos poblacionales como los agonistas del receptor de trombopoyetina. Todo esto impactando directamente sobre diferentes escalas pronósticas.

La principal limitación de los corticosteroides como tratamiento de primera línea es que, aunque pueden ser efectivos a corto plazo, la respuesta se mantiene poco después de la suspensión del fármaco. En general, hasta el 70 % de los pacientes experimenta una recaída a largo plazo, por lo que requiere un tratamiento adicional para prevenir el sangrado.

Es relevante conocer el efecto de la adición de Eltrombopag como tratamiento de segunda línea en pacientes mexicanos con reciente diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria para poder realizar guías y/o recomendaciones para su manejo en nuestro centro de salud, el cual es uno de los hospitales de referencia más importantes de nuestro país.



## V. Hipótesis

La adición de Eltrombopag al esquema de segunda línea incrementará en un 25% la proporción de respuesta completa en pacientes con trombocitopenia inmune primaria resistentes a esteroides.



## VI. Objetivo general

Corroborar que la adición de Eltrombopag al esquema de segunda línea en el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en pacientes de reciente diagnóstico resistentes a esteroides incrementa en 25% la proporción de respuesta completa.

### 1.1. Objetivos específicos

- Describir la epidemiología de la población de pacientes con trombocitopenia inmune primaria de reciente diagnóstico en el Hospital General de México.
- Identificar complicaciones clínicas asociadas a la adición de Eltrombopag.
- Describir la supervivencia global de los pacientes tratados con Eltrombopag como tratamiento de segunda línea

## VII. Metodología

### a. Tipo y diseño de estudio

Estudio de cohorte retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo basado en los registros clínicos de pacientes diagnosticados con trombocitopenia inmune primaria atendidos en el Hospital General de México durante los últimos tres años y que hayan recibido Eltrombopag como tratamiento secundario a la resistencia a esteroides.

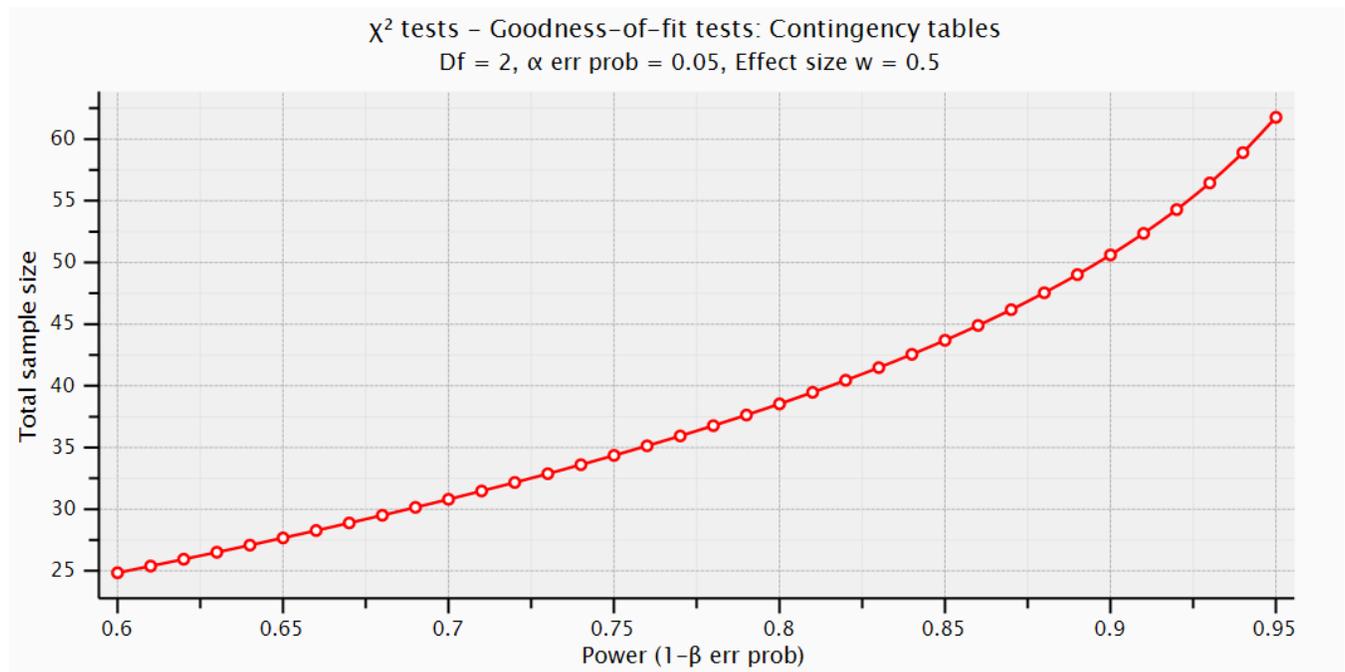
### b. Población

Registros clínicos de pacientes con diagnóstico de TIP acorde a los criterios diagnósticos establecidos por la Sociedad Americana de Hematología (ASH) y que hayan recibido Eltrombopag como tratamiento de segunda línea secundaria a la resistencia a esteroides, desde junio 2020 a junio 2023.

### c. Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra se calculó utilizando una fórmula de Bondad de ajuste. Se calculó a partir del software G. Power 3.1.9.2, con el tamaño del efecto encontrado en el artículo de Lucchini y colaboradores donde se evaluó la adición de Eltrombopag como terapia de segunda línea en pacientes con TIP con el objetivo de alcanzar una remisión sostenida (12). Considerando un tamaño del efecto de al menos 0.5, un poder estadístico de 0.9 y un error  $\alpha$  de 0.05 se calculó un total de 51 pacientes.

Input Parameters		
Determine =>	Effect size w	0.5
	$\alpha$ err prob	0.05
	Power (1- $\beta$ err prob)	0.9
	Df	2



**Figura 1.** Cálculo del tamaño de muestra



#### d. Criterios de selección

Se revisaran los registros clínicos de pacientes atendidos en el Hospital General de México con el diagnóstico de TIP durante un periodo de tres años acorde a los siguientes criterios de selección.

##### *i. Criterios de inclusión*

- Registros clínicos de pacientes con diagnóstico confirmado de TIP acorde a los criterios de diagnóstico de la ASH.
- Mayores de 18 años
- Ambos géneros.
- Registros clínicos de pacientes que recibieron un esquema de tratamiento de primera línea basado en esteroides y que hayan sido resistentes a este.
- Registros clínicos de pacientes que no hayan recibido antes como tratamiento algún análogo del receptor de trombopoyetina.
- Registros clínicos que contengan el seguimiento completo de la respuesta al tratamiento tanto de TIP en primera como en segunda línea

##### *ii. Criterios de exclusión*

- Registros clínicos de pacientes tratados en otra institución o que hayan recibido otro esquema de tratamiento de segunda línea.
- Registros clínicos de pacientes con recuento plaquetario mayor de 100,000
- Registros clínicos de pacientes con trombocitopenias secundarias
- Registros clínicos de pacientes con trombocitopenia inmune primaria crónica
- Registros clínicos de pacientes con trombocitopenia inmune primaria en recaída
- Registros clínicos de pacientes con dependencia a los corticoesteroides
- Registros clínicos de pacientes con trastornos autoinmunes adicionales.



## VII. Definición de las variables

### *i. Variables independientes*

Variable	Definición operacional	Unidad de medición	Tipo	Codificación
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el estudio.	Años	Cuantitativa continua	No aplica
Sexo	Características físicas sexuales del enfermo que lo clasifican como masculino o femenino.	Masculino/ Femenino	Cualitativa Dicotómica	0= Masculino 1= Femenino
Plaquetas	Conteo automatizado de número absoluto de plaquetas en muestra de sangre periférica	10 <sup>3</sup> /microlitro	Cuantitativa Discreta	No aplica
Trombocitopenia al diagnóstico	Conteo automatizado de número absoluto de plaquetas menor a 10,000 10 <sup>3</sup> /microlitro al diagnóstico	<10,000 / > 10,000	Cualitativa Dicotómica	0= >10,000 1= < 10,000
TIP resistente a esteroide	Paciente con TIP que no integra respuesta posterior a un ciclo de tratamiento con esteroides.	Resistente/ No resistente	Cualitativa Ordinal	1= Resistente 2= No resistente

### *ii. Variables dependientes*

Respuesta	Parcial =Recuento de plaquetas igual o mayor de 30 x 10 <sup>3</sup> /microlitro Completa = Recuento de plaquetas igual o mayor de 100 x 10 <sup>3</sup> /microlitro	Parcial/ Completa	Cualitativa Ordinal	1= Completa 2= Parcial
Supervivencia total	Estado de vida posterior al tratamiento	Vivo/muerto	Cualitativa	0= Vivo 1= Muerto
Recaída	Resultado de recaer en la enfermedad	Ausente/ Presente	Cualitativa	0= Ausencia 1= Presencia



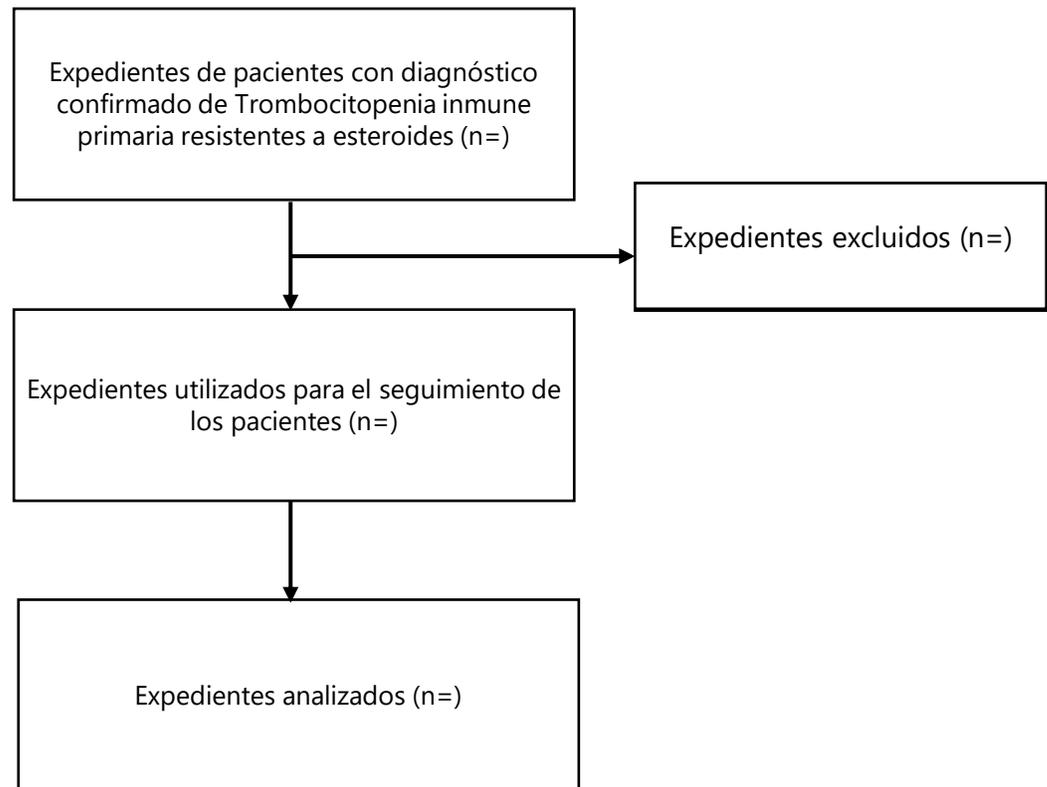
## **VIII. Descripción operativa del estudio**

Se revisarán de manera retrospectiva los expedientes de pacientes atendidos en la clínica de hemostasia y trombosis del servicio de Hematología U-111D del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” ingresados de junio de 2020 a junio de 2023 con diagnóstico confirmado de Trombocitopenia Inmune Primaria acorde a los criterios diagnósticos establecidos por la Asociación Americana de Hematología.

Las características demográficas de los pacientes, la información clínica, sus análisis de biometría hemática, y su seguimiento se obtendrán de los expedientes físicos y electrónicos del hospital, verificando que cumplan con los criterios de inclusión. Posteriormente se capturarán las variables en una base de datos. Los datos demográficos que serán recopilados serán edad y sexo; para los datos clínicos se recopilará el estado del paciente al ingreso y sus datos bioquímicos obtenidos mediante una biometría hemática; los factores de riesgo se evaluarán de acuerdo con las características clínicas que presente el paciente al momento del diagnóstico como sangrado y/o púrpura y trombocitopenia severa.

Para evaluar la respuesta se recopilará la información acerca de si tuvieron recaída, su respuesta post-intervención y la supervivencia global. Una vez capturada la información se realizará un análisis estadístico en SPSS como se describe a continuación y se presentarán los resultados en forma de tesis para la titulación del Residente de hematología Mauricio Servín Casio.

## IX. Flujograma



**Figura 2.** Diagrama de flujo

- **Análisis estadístico**

Se realizarán pruebas de correlación de Pearson y Razón de Momios sobre las principales variables dependientes y factores de riesgo y la respuesta al tratamiento de los pacientes.

Para la descripción de las características demográficas de los pacientes se utilizará estadística descriptiva compuesta por pruebas T de Student para variables cuantitativas, pruebas de Chi cuadrada para variables cualitativas y medidas de tendencia central.

Para el análisis de la supervivencia de los pacientes se realizará un análisis de supervivencia no paramétrico Kaplan-Meier (Log-rank) junto con una prueba análisis de regresión de COX. El análisis estadístico se hará por medio del software SPSS (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp). Para el diseño de las figuras se utilizará el software GraphPad prisma versión 7.



## IX. Cronograma de actividades

Actividad	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Búsqueda bibliográfica	X	X	X	X			
Diseño del protocolo y sometimiento al Comité de Posgrado	X	X	X				
Selección de registros clínicos			X	X			
Recolección de datos			X	X			
Análisis de datos obtenidos			X	X			
Redacción de resultados y conclusión de proyecto			X	X			
Escritura de Tesis y publicación de artículo científico				X	X	X	X

## X. Aspectos éticos y de bioseguridad

En caso de ser aprobado este protocolo, se llevará a cabo de acuerdo con el marco jurídico de la Ley General en Salud que clasifica la investigación como sin riesgo.

Además, el estudio se apegará a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Río de Janeiro (2014). Se toma en consideración la actualización de 2016 de la declaración de Helsinki en donde se agregaron cláusulas sobre biobancos y manejo de datos.

Se hará uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de estos.

## XI. Relevancia y expectativas

Dado que se dispone de pocos datos sobre el uso de Eltrombopag en esquemas de segunda línea para el tratamiento de trombocitopenia inmune primaria en la población mexicana, la realización del presente estudio es relevante y contribuirá a la mejora del conocimiento del comportamiento y el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria. Además, fomentará la investigación por medio de una publicación en una revista indexada para enriquecer los



conocimientos de estas patologías a nivel nacional. Se espera un aumento del 25% en la respuesta completa al añadir Eltrombopag al esquema de segunda línea.

## **XII. Recursos disponibles**

Recursos materiales:

Computadora personal. Programa Microsoft® Office Word 2017, Microsoft® Office Excel 2017. Expedientes clínicos. Programa SPSS versión 27 para análisis estadístico. Estación de trabajo con acceso a expediente clínico en unidad de Hematología del Hospital General de México.

Recursos humanos:

- Dr. Mauricio Servín Casio: Conceptualización del protocolo, recolección de datos, escritura del artículo original
- Dr. Carlos Martínez Murillo: Preparación del protocolo, coordinación, análisis y revisión de resultados, preparación del manuscrito para publicación.
- Dr. Juan Francisco Zazueta Pozos: Análisis y revisión de resultados, preparación del manuscrito para publicación.
- Dr. Gilberto Barranco Lampón: Análisis y revisión de resultados, preparación del manuscrito para publicación

Recursos financieros:

No se solicitan recursos para la realización del protocolo de estudio.

Cualquier gasto operativo que se genere será absorbido por los investigadores.

### XIII. Resultados

Los expedientes revisados corresponden de junio 2020 a junio 2023.

#### Edades analizadas:

En las tablas 1 se muestran las frecuencias absolutas y medias de edad, plaquetas al diagnóstico y al final del tratamiento de los pacientes.

La media de edad de los pacientes fue de 37 años. La media de plaquetas al diagnóstico fue de 8972 y de plaquetas al final del tratamiento fue de 171793.

<b>Tabla1. Frecuencias</b>				
		Edad del paciente	Plaquetas al diagnóstico	Plaquetas al final de tratamiento
N	Válido	51	51	51
	Perdidos	0	0	0
Media		37.2745	8972.55	171793.14
Mediana		35.0000	9000.00	100000.00
Moda		23.00	1000	50000

Fuente: Elaboración propia.

De los expedientes analizados, el mayor número de pacientes corresponde a la edad de 23 años, así mismo a pacientes en la tercera década de la vida, como se aprecia en la Tabla 2.



Tabla 2: Edad del paciente					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	18.00	1	2.0	2.0	2.0
	19.00	2	3.9	3.9	5.9
	20.00	2	3.9	3.9	9.8
	23.00	3	5.9	5.9	15.7
	24.00	2	3.9	3.9	19.6
	25.00	1	2.0	2.0	21.6
	26.00	2	3.9	3.9	25.5
	27.00	2	3.9	3.9	29.4
	28.00	2	3.9	3.9	33.3
	29.00	2	3.9	3.9	37.3
	32.00	2	3.9	3.9	41.2
	33.00	1	2.0	2.0	43.1
	34.00	2	3.9	3.9	47.1
	35.00	2	3.9	3.9	51.0
	37.00	2	3.9	3.9	54.9
	38.00	2	3.9	3.9	58.8
	39.00	1	2.0	2.0	60.8
	40.00	2	3.9	3.9	64.7
	41.00	1	2.0	2.0	66.7
	42.00	1	2.0	2.0	68.6
	43.00	2	3.9	3.9	72.5
	44.00	1	2.0	2.0	74.5
	45.00	1	2.0	2.0	76.5
	46.00	1	2.0	2.0	78.4
	48.00	2	3.9	3.9	82.4
	50.00	1	2.0	2.0	84.3
	56.00	1	2.0	2.0	86.3
	58.00	1	2.0	2.0	88.2
	59.00	1	2.0	2.0	90.2
	60.00	1	2.0	2.0	92.2
61.00	1	2.0	2.0	94.1	
63.00	1	2.0	2.0	96.1	
65.00	1	2.0	2.0	98.0	
67.00	1	2.0	2.0	100.0	
	Total	51	100.0	100.0	

Fuente: Elaboración propia.

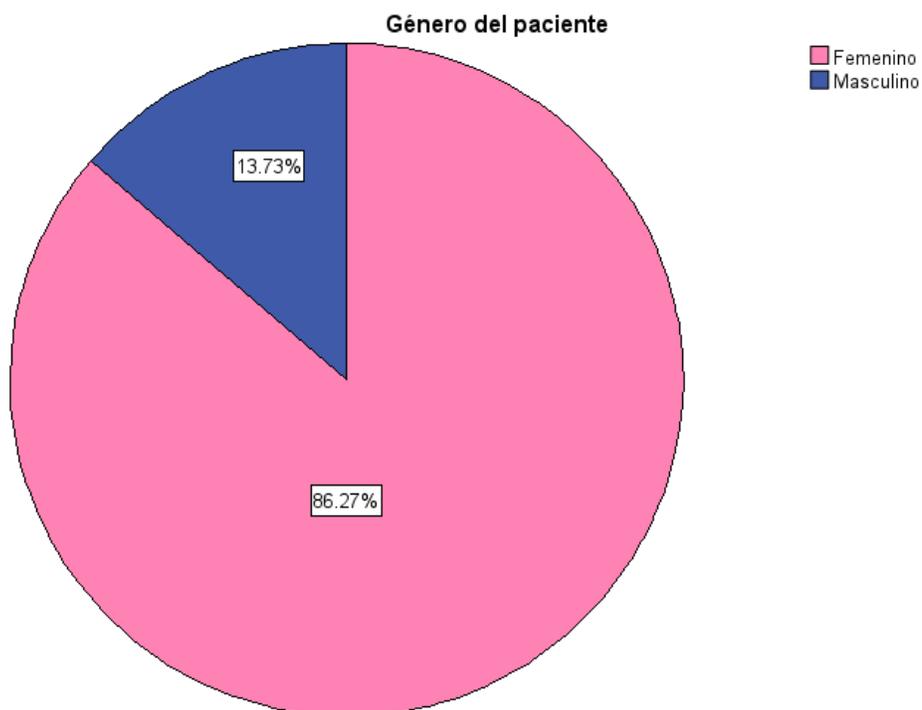
## Género de los pacientes

En la tabla 3 se muestran la frecuencia y porcentaje de género de los pacientes.

Tabla 3: Género del paciente					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Femenino	44	86.3	86.3	86.3
	Masculino	7	13.7	13.7	100.0
	Total	51	100.0	100.0	

Fuente: Elaboración propia.

De los expedientes analizados, el mayor número de pacientes corresponde al género femenino con 86.27% y al sexo masculino le corresponde un 13.73%, como se aprecia en la gráfica 1.



Gráfica 1: Género del paciente.

## Recuento plaquetario al diagnóstico:

En la tabla 4 se muestran la frecuencia y el porcentaje del recuento plaquetario al momento del diagnóstico.

Como se puede apreciar el 52.9% de los pacientes tuvo un recuento menor o igual a 10,000 plaquetas al diagnóstico. El mayor número de pacientes corresponde al recuento de 1000 plaquetas.

Tabla 4: Plaquetas al diagnóstico					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	700	1	2.0	2.0	2.0
	1000	5	9.8	9.8	11.8
	1400	1	2.0	2.0	13.7
	1500	2	3.9	3.9	17.6
	2000	2	3.9	3.9	21.6
	3000	2	3.9	3.9	25.5
	3500	1	2.0	2.0	27.5
	4500	2	3.9	3.9	31.4
	4600	1	2.0	2.0	33.3
	5000	2	3.9	3.9	37.3
	6000	2	3.9	3.9	41.2
	7000	2	3.9	3.9	45.1
	7800	1	2.0	2.0	47.1
	8200	1	2.0	2.0	49.0
	9000	1	2.0	2.0	51.0
	10000	1	2.0	2.0	52.9
	10500	2	3.9	3.9	56.9
	11000	3	5.9	5.9	62.7
	11200	1	2.0	2.0	64.7
	12000	3	5.9	5.9	70.6
12500	1	2.0	2.0	72.5	
13000	1	2.0	2.0	74.5	
13500	1	2.0	2.0	76.5	
14000	2	3.9	3.9	80.4	
14300	1	2.0	2.0	82.4	
15000	1	2.0	2.0	84.3	
15400	1	2.0	2.0	86.3	
17000	2	3.9	3.9	90.2	



	17500	1	2.0	2.0	92.2
	18000	2	3.9	3.9	96.1
	19000	1	2.0	2.0	98.0
	30000	1	2.0	2.0	100.0
	Total	51	100.0	100.0	

Fuente: Elaboración propia.

### Recuento plaquetario al final del tratamiento.

En la tabla 5 se muestran la frecuencia y el porcentaje del recuento plaquetario al final del tratamiento.

Como se puede apreciar el 51% de los pacientes tuvo un recuento igual o mayor a 100,000 plaquetas al final de tratamiento con Eltrombopag.

**Tabla 5: Plaquetas al final de tratamiento**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	4000	1	2.0	2.0	2.0
	5700	1	2.0	2.0	3.9
	9000	1	2.0	2.0	5.9
	10000	1	2.0	2.0	7.8
	15000	1	2.0	2.0	9.8
	30000	1	2.0	2.0	11.8
	32000	1	2.0	2.0	13.7
	34000	1	2.0	2.0	15.7
	36000	1	2.0	2.0	17.6
	40000	2	3.9	3.9	21.6
	41000	1	2.0	2.0	23.5
	50000	3	5.9	5.9	29.4
	56000	1	2.0	2.0	31.4
	60000	1	2.0	2.0	33.3
	60500	1	2.0	2.0	35.3
	70000	2	3.9	3.9	39.2
	80000	2	3.9	3.9	43.1
	87000	1	2.0	2.0	45.1
	90000	1	2.0	2.0	47.1
	97000	1	2.0	2.0	49.0
100000	1	2.0	2.0	51.0	
100550	1	2.0	2.0	52.9	



113000	1	2.0	2.0	54.9
117000	1	2.0	2.0	56.9
120000	1	2.0	2.0	58.8
140000	1	2.0	2.0	60.8
150000	1	2.0	2.0	62.7
156000	1	2.0	2.0	64.7
165000	1	2.0	2.0	66.7
190000	1	2.0	2.0	68.6
200000	1	2.0	2.0	70.6
200700	1	2.0	2.0	72.5
210000	1	2.0	2.0	74.5
251000	1	2.0	2.0	76.5
270000	1	2.0	2.0	78.4
310000	1	2.0	2.0	80.4
340000	1	2.0	2.0	82.4
390000	1	2.0	2.0	84.3
400000	1	2.0	2.0	86.3
420000	1	2.0	2.0	88.2
430000	1	2.0	2.0	90.2
460000	1	2.0	2.0	92.2
470000	1	2.0	2.0	94.1
500000	1	2.0	2.0	96.1
561000	1	2.0	2.0	98.0
800000	1	2.0	2.0	100.0
Total	51	100.0	100.0	

Fuente: Elaboración propia.

### Respuesta al tratamiento con Eltrombopag.

En la tabla 6 se muestran la frecuencia y el porcentaje del tipo de respuesta obtenida.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Completa	26	51.0	51.0	51.0
	Parcial	20	39.2	39.2	90.2
	Sin respuesta	5	9.8	9.8	100.0
	Total	51	100.0	100.0	

Fuente: Elaboración propia.

De los expedientes analizados, el 50.98% de los pacientes obtuvo una respuesta completa posterior al tratamiento con Eltrombopag, el 39.22% obtuvo una respuesta parcial y el 9.8% no integró ningún tipo de respuesta, como se aprecia en la gráfica 2.

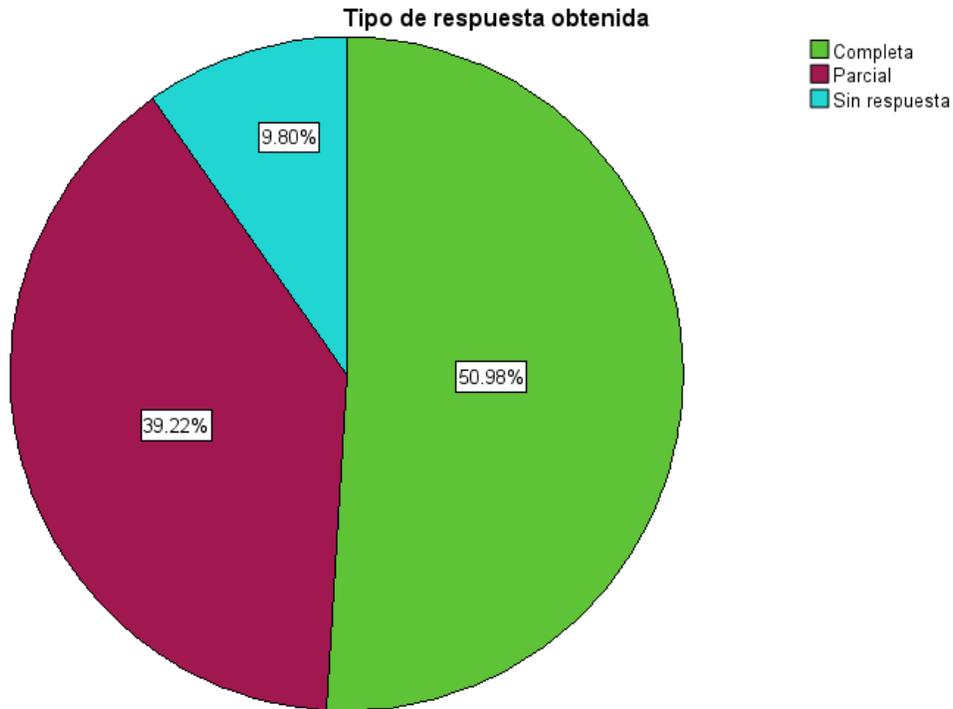


Gráfico 2: Tipo de respuesta obtenida.

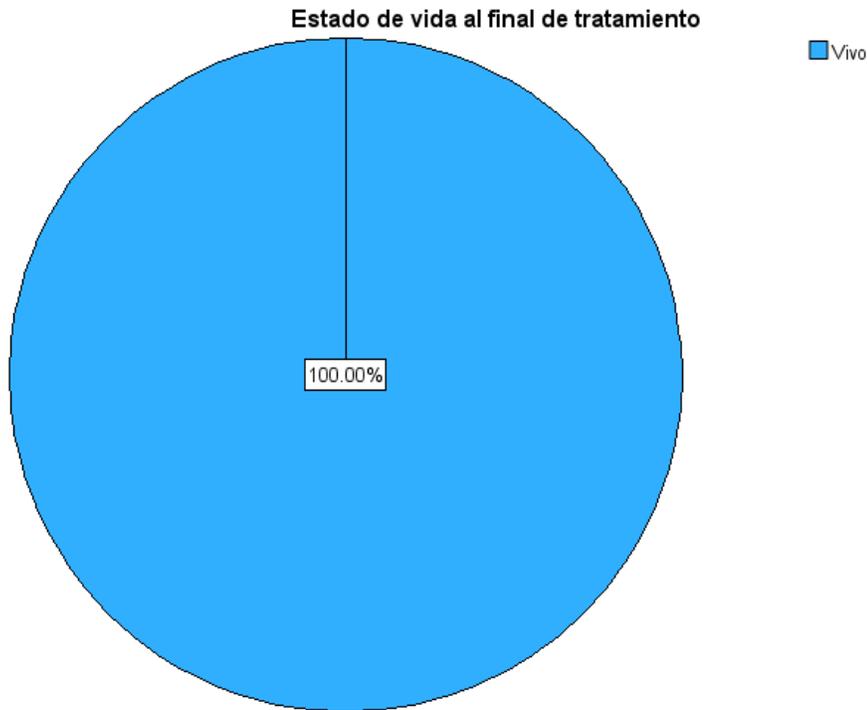
### Supervivencia.

En la tabla 7 se muestran la frecuencia y el porcentaje de supervivencia de los pacientes.

Tabla 7: Supervivencia					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Vivo	51	100.0	100.0	100.0

Fuente: Elaboración propia.

De los expedientes analizados, el 100% de los pacientes se mantuvo con vida posterior al tratamiento con Eltrombopag, como se aprecia en la gráfica 3.



Gráfica 3: Supervivencia (estado de vida al final del tratamiento).

## Análisis de Correlación.

El valor del estadístico r de Pearson es de  $-.665$ , además esta correlación es Muy significativa. Por lo que se puede afirmar con un 99% de confianza, que en el ámbito de estudio hay una correlación negativa, porque el valor de Sig (bilateral) es menor que  $.001$ , que se encuentra por debajo del  $.01$ , como se aprecia en la tabla 8.

**Tabla 8: Correlaciones**

		VI	VD
VI	Correlación de Pearson	1	-.665**
	Sig. (bilateral)		<.001
	N	51	51
VD	Correlación de Pearson	-.665**	1
	Sig. (bilateral)	<.001	
	N	51	51

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Fuente: Elaboración propia.

## Prueba T

La muestra evaluada reportó mayores puntuaciones medias de plaquetas al final del tratamiento ( $M= 171,793.14$ ,  $DE= 175,696.36$ ) que la muestra normativa con sus mismas características ( $t(50)= 2.918$ ,  $p$  menor que  $.003$ , como se muestra en la tabla 9.

**Tabla 9. Prueba para una muestra**

	Valor de prueba = 100000						
	t	gl	Significación		Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
			P de un factor	P de dos factores		Inferior	Superior
Plaquetas al final de tratamiento	2.918	50	.003	.005	71793.137	22377.74	121208.53

Fuente: Elaboración propia.



### Tiempo de recurrencia.

En las tablas 10 se muestra que 4 pacientes tuvieron recaída de la enfermedad.

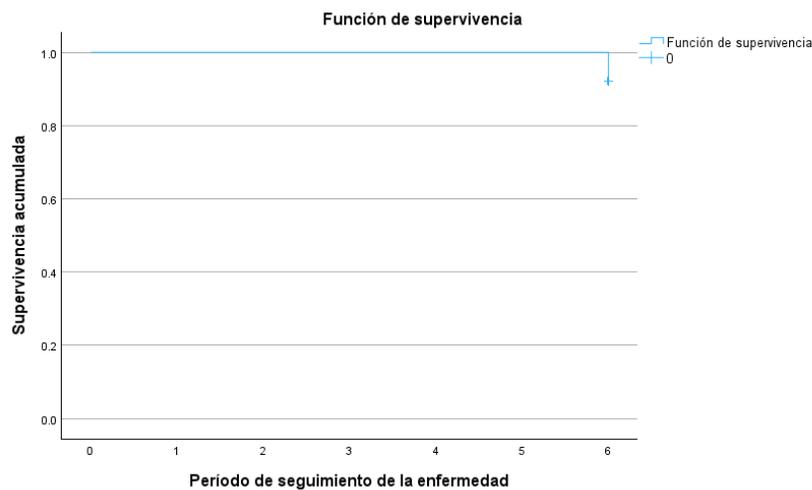
<b>Tabla 10: Resumen de procesamiento de casos</b>			
N total	N de eventos	Censurado	
		N	Porcentaje
51	4	47	92.2%

Fuente: Elaboración propia.

En la tabla 11 y gráfica 4 se muestra que el tiempo de recurrencia de estos pacientes fue a los 6 meses de seguimiento.

<b>Tabla 11. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia</b>			
Media <sup>a</sup>			
6.000	.000	6.000	6.000
a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.			

Fuente: Elaboración propia.



Gráfica 4: Tiempo de recurrencia



## **XIV. Discusión**

En el presente estudio se observó que el 50.98% de los pacientes obtuvieron una respuesta completa al tratamiento de 2da línea con Eltrombopag.

Los pacientes estudiados se encontraron en un rango de edad de los 18 a 67 años.

De acuerdo a la literatura el porcentaje de pacientes que integran respuesta completa al esquema de primera línea es del 70%, por lo que el 30% restante necesita un esquema de 2da línea como Eltrombopag.

La hipótesis de que la adición de Eltrombopag al esquema de 2da línea en paciente con trombocitopenia inmune primaria resistentes a esteroides incrementa el 25% la proporción de respuesta completa si se cumple. Esto fundamentado en los resultados obtenidos.

La trombocitopenia inmune primaria sigue siendo una entidad heterogénea y un diagnóstico de descarte, por lo que se deberá seguir reforzando el diagnóstico oportuno y el inicio precoz del tratamiento de primera línea.

El mayor problema que se encontró fue el tiempo de seguimiento de estos pacientes. Aunque la gran mayoría posterior al inicio del tratamiento de Eltrombopag se citaban a la consulta externa en 3 semanas con una nueva biometría hemática para decidir si continuar o retirar el fármaco. La dosis de Eltrombopag se retiraba con un recuento plaquetario igual o mayor de 100,000, o si presentaba algún indicio de evento trombótico. De lo contrario se continuaba el tratamiento un mínimo de 3 meses o si el paciente aún se encontraba en respuesta parcial.

Los pacientes de la tercera década de la vida presentaron una frecuencia mayor de la enfermedad. La supervivencia a los 6 meses fue del 100% con sólo 4 pacientes (7.8%) que tuvieron recaída de la enfermedad, con las limitantes antes mencionadas.

La vía de administración (vía oral) y la preferencia de los pacientes a un tratamiento no quirúrgico puede ser clave y un factor determinante para el buen apego y la mejor respuesta a Eltrombopag.



## **XV. Conclusiones**

Con los hallazgos de este estudio se demostró que la adición de Eltrombopag como fármaco en el tratamiento de 2da línea en pacientes con trombocitopenia inmune primaria resistentes a esteroides es una buena opción para lograr una respuesta completa.

El alto costo del fármaco también puede ser una limitante de la respuesta en el tratamiento de pacientes que no tienen acceso a la gratuidad.

Sería importante llevar y realizar un estudio prospectivo de pacientes con trombocitopenia inmune primaria en tratamiento con Eltrombopag o algún otro análogo de la trombopoyetina para poder observar el porcentaje de recaídas, de eventos trombóticos y del impacto en la calidad de vida.



## XVI. Referencias bibliográficas

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* [Internet]. 2009 [cited 2023 May 3];113(11):2386–93. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/113/11/2386/109971/Standardization-of-terminology-definitions-and>
2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* [Internet]. 2019 [cited 2023 May 3];3(22):3780–817. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/22/3780/428877/Updated-international-consensus-report-on-the>
3. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* [Internet]. 2019 [cited 2023 May 3];3(23):3829–66. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/23/3829/429213/American-Society-of-Hematology-2019-guidelines-for>
4. Al-Samkari H, Kuter DJ. Immune thrombocytopenia in adults: Modern approaches to diagnosis and treatment. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2020;46(3):275–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1700512>
5. Gafter-Gvili A. Current approaches for the diagnosis and management of immune thrombocytopenia. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2023;108:18–24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620522004125>
6. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol* [Internet]. 2006;133(4):364–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06024.x>
7. Mahévas M, Fain O, Ebbo M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Khellaf M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic

immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol* [Internet]. 2014;165(6):865–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12888>

8. McKenzie CGJ, Guo L, Freedman J, Semple JW. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jun 8];163(1):10–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23937260/>

9. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol* [Internet]. 2009 [cited 2023 Jun 8];146(6):585–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19466980/>

10. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* [Internet]. 2009 [cited 2023 Jun 8];83(2):83–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245532/>

11. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* [Internet]. 2010 [cited 2023 Jun 8];85(3):174–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20131303/>

12. Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am J Hematol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jun 8];87(9):848–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22674643/>

13. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immune thrombocytopenia - current diagnostics and therapy: Recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 8];41 Suppl 5(Suppl. 5):1–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30235458/>

14. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 8];13(3):457–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25495497/>



15. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, Viallard J-F, Adoue D, Magy-Bertrand N, et al. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 8];101(9):1039–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27229715/>
16. Nørgaard M, Cetin K, Maegbaek ML, Kristensen NR, Ghanima W, Bahmanyar S, et al. Risk of arterial thrombotic and venous thromboembolic events in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Scandinavian population-based cohort study. *Br J Haematol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 8];174(4):639–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26456477/>
17. Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, Parker CS, Boulet SL, Ortel TL. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: A study among a U.S. cohort of commercial insurance enrollees. *Thromb Res* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 8];135(1):50–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25456001/>
18. Ibrahim R, Alhilli JA, Cooper TT, Dashkova I, Guy J, Gandhi A, et al. Idiopathic thrombocytopenia with iron deficiency anemia. *Clin Med Insights Blood Disord* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jun 8];6:1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.4137/CMBD.S11371>
19. Mishra VA, Harbada R, Sharma A. Vitamin B12 and vitamin d deficiencies: an unusual cause of Fever, severe hemolytic anemia and thrombocytopenia. *J Family Med Prim Care* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 8];4(1):145–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/2249-4863.152276>
20. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* [Internet]. 2009 [cited 2023 Jun 8];145(1):24–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19222477/>
21. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* [Internet]. 2009 [cited 2023 Jun 8];113(6):1231–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18945961/>



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23140198/>

22. Mak YK, Yu PH, Chan CH, Chu YC. The management of isolated thrombocytopenia in Chinese adults: does bone marrow examination have a role at presentation? Clin Lab Haematol [Internet]. 2000 [cited 2023 Jun 8];22(6):355–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11318802/>

23. Cheung E, Liebman HA. Thyroid disease in patients with immune thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am [Internet]. 2009 [cited 2023 Jun 8];23(6):1251–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19932432/>

24. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort: Moulis et al. Am J Hematol [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 8];92(6):493–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240787/>

25. Arnal C, Piette J-C, Léone J, Taillan B, Hachulla E, Roudot-Thoraval F, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. J Rheumatol [Internet]. 2002 [cited 2023 Jun 8];29(1):75–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11824975/>

26. Cines DB, Liebman HA. The immune thrombocytopenia syndrome: a disorder of diverse pathogenesis and clinical presentation. Hematol Oncol Clin North Am [Internet]. 2009 [cited 2023 Jun 8];23(6):1155–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19932425/>

27. Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2012 [cited 2023 Jun 8];2012(1):306–12. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2012/1/306/83846/Pathogenesis-in-immune-thrombocytopenia-new>

28. Al-Samkari H, Kuter DJ. Relative potency of the thrombopoietin receptor agonists eltrombopag, avatrombopag and romiplostim in a patient with chronic immune



- thrombocytopenia. Br J Haematol [Internet]. 2018;183(2):168. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.15432>
29. Boccia R, Cooper N, Ghanima W, Boxer MA, Hill QA, Sholzberg M, et al. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia: Fostamatinib as Second-Line Therapy in ITP. Br J Haematol [Internet]. 2020;190(6):933–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16959>
30. Kuter DJ. Novel therapies for immune thrombocytopenia. Br J Haematol [Internet]. 2022;196(6):1311–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.17872>
31. Lucchini E, Palandri F, Volpetti S, Vianelli N, Auteri G, Rossi E, et al. Eltrombopag second-line therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia in an attempt to achieve sustained remission off-treatment: results of a phase II, multicentre, prospective study. Br J Haematol [Internet]. 2021;193(2):386–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.17334>
32. Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T, Liebman H, Lee S, Wojdyla M, et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study. Br J Haematol [Internet]. 2022;197(3):359–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.18081>
33. Cabrera, Magaldi G, Lucero, Bressan, Salvano, Gazzoni. Trombocitopenia inmune primaria: reporte de casos no respondedores al tratamiento. Methodo Investig Apl Las Cienc Biol [Internet]. 2022 [cited 2023 May 3];7(1):37–41. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8254324>
34. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet [Internet]. 2011;377(9763):393–402. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673610609592>
35. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, Crowther MA, Ghanima W, Wang G, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol [Internet]. 2015;2(2):e75-81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352302615000034>

36. Li X, Zhu W, Bao J, Li J, Zhou Y. Efficacy and safety of cyclosporine-based regimens for primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* [Internet]. 2023;51(1):3000605221149870. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/03000605221149870>
37. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;381(10):945–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1810479>
38. Campos-Cabrera G, Lozano-Garcidueñas M, Martínez-Murillo C. Trombocitopenia inmune primaria. Tratamiento y recomendaciones ante la pandemia por COVID-19. *Gac Med Mex* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 3];157(93):S104–11. Available from: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132021000900015](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132021000900015)
39. Li J, Hua M, Hu X, Zhang Y, Feng Q, Qiu J, et al. Dexamethasone suppresses the Th17/1 cell polarization in the CD4+ T cells from patients with primary immune thrombocytopenia. *Thromb Res* [Internet]. 2020;190:26–34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384820301110>
40. Wang J, Li Y, Wang C, Zhang Y, Gao C, Lang H, et al. Efficacy and safety of the combination treatment of rituximab and dexamethasone for adults with primary immune thrombocytopenia (ITP): A meta-analysis. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018 [cited 2023 May 3];2018:1–12. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/1316096/>
41. Di Buduo CA, Currao M, Pecci A, Kaplan DL, Balduini CL, Balduini A. Revealing eltrombopags promotion of human megakaryopoiesis through AKT/ERK-dependent pathway activation. *Haematologica* [Internet]. 2016 [cited 2023 May 3];101(12):1479–88. Available from: <https://haematologica.org/article/view/7904>
42. Moulis G, Germain J, Rueter M, Lafaurie M, Aroichane M, Comont T, et al. Eltrombopag in adult patients with immune thrombocytopenia in the real-world in France, including off-label use before 6 months of disease duration: The multicenter, prospective ELEXTRA study. *Am J Hematol* [Internet]. 2022;97(2):E40–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.26404>
43. Fattizzo B, Levati G, Cassin R, Barcellini W. Eltrombopag in immune thrombocytopenia, aplastic anemia, and myelodysplastic syndrome: From megakaryopoiesis to immunomodulation.



Drugs [Internet]. 2019;79(12):1305–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-019-01159-0>

44. Dou X, Yang R. Current and emerging treatments for immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2019;12(9):723–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2019.1636644>

45. Sacristán Rodríguez PA, Sánchez Gutiérrez SM, Bonilla Cortés L. Trombocitopenia inmune primaria refractaria en el embarazo. A propósito de un caso. *Rev Med* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 3];29(1):105–9. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-52562021000100105](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562021000100105)

46. Song F, Al-Samkari H. Management of adult patients with immune thrombocytopenia (ITP): A review on current guidance and experience from clinical practice. *J Blood Med* [Internet]. 2021;12:653–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/JBM.S259101>

47. Xiao Q, Lin B, Wang H, Zhan W, Chen P. The efficacy of high-dose dexamethasone vs. Other treatments for newly diagnosed Immune Thrombocytopenia: A meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021;8:656792. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.656792>

48. Iino M, Sakamoto Y, Sato T. Treatment-free remission after thrombopoietin receptor agonist discontinuation in patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia: an observational retrospective analysis in real-world clinical practice. *Int J Hematol* [Internet]. 2020;112(2):159–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-020-02893-y>

49. Bussel J, Cooper N, Boccia R, Zaja F, Newland A. Immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2021;14(11):1013–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2021.1995347>

50. Piel-Julian M-L, Mahévas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2018;16(9):1830–42. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538783622023649>



51. Mithoowani S, Cervi A, Shah N, Ejaz R, Sirotich E, Barty R, et al. Management of major bleeds in patients with immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020;18(7):1783–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538783622013277>
52. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2009;373(9664):641–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609604025>
53. Kashiwagi H, Kuwana M, Hato T, Takafuta T, Fujimura K, Kurata Y, et al. Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision. *Int J Hematol* [Internet]. 2020;111(3):329–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-019-02790-z>
54. Di Paola A, Palumbo G, Merli P, Argenziano M, Tortora C, Strocchio L, et al. Effects of eltrombopag on in vitro macrophage polarization in pediatric immune Thrombocytopenia. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 3];22(1):97. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/1/97>
55. Mingot-Castellano ME, Bastida JM, Caballero-Navarro G, Entrena Ureña L, González-López TJ, González-Porrás JR, et al. Novel therapies to address unmet needs in ITP. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 3];15(7):779. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/7/779>
56. Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (iWISH): Patient and physician perceptions of diagnosis, signs and symptoms, and treatment. *Am J Hematol* [Internet]. 2021;96(2):188–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.26045>
57. Al-Samkari H, Rosovsky RP, Karp Leaf RS, Smith DB, Goodarzi K, Fogerty AE, et al. A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia. *Blood Adv* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 3];4(1):9–18. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/1/9/430028/A-modern-reassessment-of-glycoprotein-specific>



58. Weycker D, Hanau A, Hatfield M, Wu H, Sharma A, Bensink ME, et al. Primary immune thrombocytopenia in US clinical practice: incidence and healthcare burden in first 12 months following diagnosis. *J Med Econ* [Internet]. 2020;23(2):184–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13696998.2019.1669329>
59. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* [Internet]. 2010 [cited 2023 May 3];115(2):168–86. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/115/2/168/26966/International-consensus-report-on-the>
60. PROSPECTO PARA PRESCRIBIR Novartis REVOLADE ® ELTROMBOPAG [Internet]. Novartis.com. [cited 2023 May 3]. Available from: [https://www.novartis.com/ar-es/sites/novartis\\_ar/files/Revolade.pdf](https://www.novartis.com/ar-es/sites/novartis_ar/files/Revolade.pdf)
61. Rodeghiero F. Recent progress in ITP treatment. *Int J Hematol* [Internet]. 2023;117(3):316–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-022-03527-1>
62. 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* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 3];12(8). Available from: <https://www.cureus.com/articles/38585-romiplostim-and-eltrombopag-in-immune-thrombocytopenia-as-a-second-line-treatment#!/>
63. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Meddeb B, Bailey C, Stone NL, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with oral eltrombopag for chronic idiopathic thrombocytopenic Purpura. *Blood* [Internet]. 2008;112(11):3432–3432. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497119507224>
64. Kewan T, Gunaratne TN, Mushtaq K, Alayan D, Daw H, Haddad A. Outcomes and management of immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: Cleveland clinic experience. *Transfusion* [Internet]. 2021;61(7):2014–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/trf.16368>
65. Thabet AF, Moeen SM. More about the combination of rituximab, cyclosporine and dexamethasone in the treatment of chronic ITP. A useful option on an environment with limited



resources. Platelets [Internet]. 2020;31(6):784–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/09537104.2019.1678121>

66. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica* [Internet]. 2019 [cited 2023 May 3];104(6):1112–23. Available from: <https://haematologica.org/article/view/8925>

67. Meyer O, Richter H, Lebioda A, Schill M. Treatment patterns in adults with immune thrombocytopenia before, during and after use of thrombopoietin receptor agonists: a longitudinal prescription database study from Germany. *Hematology* [Internet]. 2021;26(1):697–708. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/16078454.2021.1974203>

68. Tu X, Xue A, Wu S, Jin M, Zhao P, Zhang H. Case report: Successful avatrombopag treatment for two cases of anti-PD-1 antibody-induced acquired amegakaryocytic thrombocytopenia. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021;12:795884. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.795884>

69. Wang Y, Sheng L, Han F, Guo Q, Zhang Z, Hou Y, et al. Efficacy and safety of treatments in newly diagnosed adult primary immune thrombocytopenia: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2023;56(101777):101777. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537022005065>

70. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12e [Internet]. Mhmedical.com. [cited 2023 May 8]. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1882&sectionid=138600981>

71. Zhang L, Zhang M, Du X, Cheng Y, Cheng G. Safety and efficacy of eltrombopag plus pulsed dexamethasone as first-line therapy for immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* [Internet]. 2020;189(2):369–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16327>

72. Zhang J, Ma D, Zhu X, Qu X, Ji C, Hou M. Elevated profile of Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* [Internet]. 2009 [cited 2023 Jun 8];94(9):1326–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2009.007823>

73. Wang Y, Chen W, Zhang W, Lee-Sundlov MM, Casari C, Berndt MC, et al. Desialylation of O-glycans on glycoprotein Ib $\alpha$  drives receptor signaling and platelet clearance.



Haematologica [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 8];106(1):220–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2019.240440>

74. Li Y, Fu J, Ling Y, Yago T, McDaniel JM, Song J, et al. Sialylation on O-glycans protects platelets from clearance by liver Kupffer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 8];114(31):8360–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716912/>

75. Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary immune thrombocytopenia: Novel insights into pathophysiology and disease management. *J Clin Med* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 8];10(4):789. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33669423/>

76. Lozano ML, Sanz MA, Vicente V, Grupo Español de PTI (GEPTI). Recomendaciones del Grupo Español de PTI para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con trombocitopenia inmune. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 8];157(4):191–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34088525/>

77. Kuter DJ. New drugs for familiar therapeutic targets: thrombopoietin receptor agonists and immune thrombocytopenic purpura: Thrombopoietin receptor agonists and ITP. *Eur J Haematol Suppl* [Internet]. 2008 [cited 2023 Jun 8];80(69):9–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18211568/>

78. Tortolani PJ, Johnston JA, Bacon CM, McVicar DW, Shimosaka A, Linnekin D, et al. Thrombopoietin induces tyrosine phosphorylation and activation of the Janus kinase, JAK2. *Blood* [Internet]. 1995 [cited 2023 Jun 8];85(12):3444–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7780132/>

79. Stasi R, Bosworth J, Rhodes E, Shannon MS, Willis F, Gordon-Smith EC. Thrombopoietic agents. *Blood Rev* [Internet]. 2010 [cited 2023 Jun 8];24(4–5):179–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20493600/>

80. Neunert CE. Thrombopoietin receptor agonist use for immune thrombocytopaenia. *Hamostaseologie* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 8];39(3):272–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30646404/>



81. Pulanić D, Bátorová A, Bodó I, Červinek L, Ionita I, Lissitchkov T, et al. Use of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and Central European expert consensus. *Ann Hematol* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 8];102(4):715–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-023-05114-8>
82. Lozano ML, Mingot-Castellano ME, Perera MM, Jarque I, Campos-Alvarez RM, González-López TJ, et al. Deciphering predictive factors for choice of thrombopoietin receptor agonist, treatment free responses, and thrombotic events in immune thrombocytopenia. *Sci Rep* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 8];9(1):16680. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723222/>
83. 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* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 8];183(3):479–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191972/>
84. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use PROMACTA safely and effectively. See full prescribing information for PROMACTA. PROMACTA (eltrombopag) tablets, for oral use PROMACTA (eltrombopag) for oral suspension Initial U.S. Approval: 2008 WARNING: RISK FOR HEPATIC DECOMPENSATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C See full prescribing information for complete boxed warning [Internet]. Fda.gov. [cited 2023 Jun 8]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/207027s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207027s000lbl.pdf)
85. Mei H, Liu X, Li Y, Zhou H, Feng Y, Gao G, et al. Dose tapering to withdrawal stage and long-term efficacy and safety of hetrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia: Results from an open-label extension study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 8];20(3):716–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34821020/>
86. Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*

[Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 8];166(2):260–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24690142/>

87. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, Gouault M, Intrator L, Bierling P, et al. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura: APL in Adults with ITP. *Br J Haematol* [Internet]. 2008;142(4):638–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07228.x>

88. Sirotych E, Guyatt G, Gabe C, Ye Z, Beck CE, Breakey V, et al. Definition of a critical bleed in patients with immune thrombocytopenia: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 8];19(8):2082–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34327824/>

89. Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, Battista ML, Defina M, Palmieri S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia: Low-dose rituximab in ITP. *Eur J Haematol* [Internet]. 2010 [cited 2023 Jun 8];85(4):329–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20546023/>

90. Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, Puglisi S, Isola M, Buttignol S, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jun 8];87(9):886–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22718483/>

91. Roche [Internet]. Roche.com. [cited 2023 Jun 8]. Available from: <https://www.roche.com/solutions/pharma/productid-b0eb216f-addf-4ed1-b01e-0b12fe0b1ef6/>

92. Fattizzo B, Bortolotti M, Giannotta JA, Consonni D, Cantoni S, Barcellini W. Seroconversion to mRNA SARS-CoV-2 vaccines in patients with autoimmune cytopenias and bone marrow failures. *Sci Rep* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 8];12(1):7743. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-11857-7>

93. Newland A, Lee E-J, McDonald V, Bussel JB. Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. *Immunotherapy* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 8];10(1):9–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28967793/>



94. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 8];93(7):921–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29696684/>
95. van Eeuwijk JMM, Stegner D, Lamb DJ, Kraft P, Beck S, Thielmann I, et al. The novel oral Syk inhibitor, BI1002494, protects mice from arterial thrombosis and thromboinflammatory brain infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 8];36(6):1247–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27102960/>
96. Taylor A, Neave L, Solanki S, Westwood JP, Terrinonive I, McGuckin S, et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 8];171(4):625–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26250874/>
97. Zaja F, Marin L, Chiozzotto M, Puglisi S, Volpetti S, Fanin R. Dapsone salvage therapy for adult patients with immune thrombocytopenia relapsed or refractory to steroid and rituximab. *Am J Hematol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jun 8];87(3):321–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22190262/>
98. Liu W, Gu X, Fu R, Li Y, Lv M, Sun T, et al. The effect of danazol in primary immune thrombocytopenia: An analysis of a large cohort from a single center in China: An analysis of a large cohort from a single center in China. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 8];22(8):727–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681745/>
99. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 8];130(23):2527–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042367/>
100. Bradbury CA, Pell J, Hill Q, Bagot C, Cooper N, Ingram J, et al. Mycophenolate mofetil for first-line treatment of immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 9];385(10):885–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34469646/>



101. Kiessling P, Lledo-Garcia R, Watanabe S, Langdon G, Tran D, Bari M, et al. The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: A randomized phase 1 study. *Sci Transl Med* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 9];9(414):eaan1208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29093180/>
102. Lambris JD, Ricklin D, Geisbrecht BV. Complement evasion by human pathogens. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2008 [cited 2023 Jun 9];6(2):132–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18197169/>
103. PRTX-100-202 Open-Label, Dose Escalation Study in Adult Patients With ITP [Internet]. *Clinicaltrials.gov*. [cited 2023 Jun 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02401061>
104. Bagnoli F, Bertholet S, Grandi G. Inferring reasons for the failure of *Staphylococcus aureus* vaccines in clinical trials. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jun 9];2:16. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2012.00016>
105. Debré M, Griscelli C, Bonnet M-C, Carosella E, Philippe N, Reinert P, et al. Infusion of Fcγ fragments for treatment of children with acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* [Internet]. 1993 [cited 2023 Jun 9];342(8877):945–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8105212/>
106. Li J, van der Wal DE, Zhu G, Xu M, Yougbare I, Ma L, et al. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia. *Nat Commun* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 9];6(1):7737. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26185093/>
107. Li J, van der Wal DE, Zhu G, Xu M, Yougbare I, Ma L, et al. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia. *Nat Commun* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 9];6(1):7737. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26185093/>
108. Sun L, Wang J, Shao L, Yuan C, Zhao H, Li D, et al. Dexamethasone plus oseltamivir versus dexamethasone in treatment-naive primary immune thrombocytopenia: a multicentre,



randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 9];8(4):e289–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33770484/>

109. Muñoz P, Mittelbrunn M, de la Fuente H, Pérez-Martínez M, García-Pérez A, Ariza-Veguillas A, et al. Antigen-induced clustering of surface CD38 and recruitment of intracellular CD38 to the immunologic synapse. *Blood* [Internet]. 2008;111(7):3653–64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120430897>

110. Tsykunova G, Holme PA, Thi Thyuet Tran H, Tvedt THA, Munthe L, Michel M, et al. Pb2313: Daratumumab as a treatment for adult immune thrombocytopenia: A phase ii study with safety run-in (the dart study). *HemaSphere* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 9];6(Suppl):2182–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.hs9.0000852076.33574.89>

111. Alanazi F, Kwa FAA, Burchall G, Jackson DE. New generation drugs for treatment of multiple myeloma. *Drug Discov Today* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 9];25(2):367–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31765717/>

112. Feist E, Burmester G-R, Krüger E. The proteasome - victim or culprit in autoimmunity. *Clin Immunol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 9];172:83–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27475228/>

113. Beckman JD, Rollins-Raval MA, Raval JS, Park YA, Mazepa M, Ma A. Bortezomib for refractory immune-mediated thrombocytopenia Purpura. *Am J Ther* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 9];25(2):e270–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29293474/>

114. Ku F-C, Tsai C-R, Der Wang J-, Wang CH, Chang T-K, Hwang W-L. Stromal-derived factor-1 gene variations in pediatric patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jun 23];90(1):25–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23078136/>

115. Rank A, Weigert O, Ostermann H. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura: targeting insufficient megakaryopoiesis as a novel therapeutic principle. *Biologics* [Internet]. 2010 [cited 2023 Jun 23];4:139–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/btt.s3436>



116. D’Orazio JA, Neely J, Farhoudi N. ITP in children: Pathophysiology and current treatment approaches. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jun 23];35(1):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23073045/>
117. Sachs U, Bakchoul T. Thrombozytenzerstörung bei ITP: Den Mechanismus verstehen. *Hamostaseologie* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 23];36(03):187–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982994/>
118. Ji X, Zhang L, Peng J, Hou M. T cell immune abnormalities in immune thrombocytopenia. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2014;7(1):72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-014-0072-6>
119. Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jun 23];98(1):24–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23702914/>
120. Zhang Q, Dong T, Li P, Wu MX. Noninvasive low-level laser therapy for thrombocytopenia. *Sci Transl Med* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 25];8(349):349ra101-349ra101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27464749/>
121. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 25];6(2):16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28208757/>
122. Purpura thrombopénique immunologique de l’enfant et de l’adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2023 Jun 25]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2772874/fr/purpura-thrombopenique-immunologique-de-l-enfant-et-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2772874/fr/purpura-thrombopenique-immunologique-de-l-enfant-et-de-l-adulte)
123. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* [Internet]. 1991 [cited 2023 Jun 25];77(1):31–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1984800/>
124. Cooper N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 25];177(1):39–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28295192/>

125. Care A, Pavord S, Knight M, Alfirovic Z. Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study. *BJOG* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 25];125(5):604–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28432736/>
126. Gilmore KS, McLintock C. Maternal and fetal outcomes of primary immune thrombocytopenia during pregnancy: A retrospective study. *Obstet Med* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 25];11(1):12–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29636808/>
127. Rosa María RN, Laura RL, Ángeles PB, Laura LB. Use of Romiplostim during pregnancy as a rescue therapy in primary immune thrombocytopenia: Literature review and case description. *Platelets* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 25];31(3):403–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31116059/>
128. Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitaine F, Bailly L, Khellaf M, Touboul C, et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *Br J Haematol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 25];166(6):929–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24957165/>
129. Decroocq J, Marcellin L, Le Ray C, Willems L. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 25];124(2 Pt 2 Suppl 1):481–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25004319/>
130. Perera M, Garrido T. Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia. *Hematology* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 25];22(1):41–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27670221/>
131. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(18):1708–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
132. Garabet L, Ghanima W, Hellum M, Sandset PM, Bussell JB, Tran H, et al. Increased microvesicle-associated thrombin generation in patients with immune thrombocytopenia after initiation of thrombopoietin receptor agonists. *Platelets* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 25];31(3):322–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31280643/>



133. Merli M, Ageno W, Sessa F, Salvini M, Caramazza D, Mora B, et al. Recurrence of immune thrombocytopenia at the time of SARS-CoV-2 infection. *Ann Hematol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 25];99(8):1951–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-020-04130-2>
- 134 .Zulfiqar A-A, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrès E. Immune thrombocytopenic Purpura in a patient with covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 25];382(18):e43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294340/>
135. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 25];50(1):72–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32440883/>



## XVII. Anexos

### Hoja de recolección de datos

<b>Edad</b>	
<b>Género</b>	
<b>Número de expediente</b>	
<b>Fecha de diagnóstico</b>	
<b>Fecha de tratamiento</b>	
<b>Plaquetas iniciales</b>	
<b>Plaquetas finales</b>	
<b>Tipo de respuesta</b>	
<b>Supervivencia</b>	
<b>Recaída</b>	