

Púrpura trombocitopénica inmune: tratamiento de segunda línea, experiencia en el Sanatorio Güemes centrada en trombomiméticos.

Inmune thrombocytopenic purpura: second line treatment,
experience in Sanatorio Güemes based on thrombopoietin
receptor agonist.

Petro, Kira¹; Sgromo, Mariana¹; Boedo, Lucía¹; Mandrile, Araceli¹;
Almeida, Lautaro².

¹ Sanatorio Güemes.

² Asesor médico área hematología, Laboratorio Raffo.

kirapetro@gmail.com

Fecha recepción: 22/11/2020

Fecha aprobación: 2/12/2020

TRABAJO INTEGRADOR FINAL DESTACADO EN EL MARCO DEL CURSO DE LA CARRERA DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA 2017-2019.



ARTICULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 24 n° 3: 19-24
Septiembre - Diciembre 2020

Palabras claves: trombocitopenia,
trombopoyetina,
romiplostim,
eltrombopag.

Keywords: thrombocytopenia,
trombopoietin,
romiplostim,
eltrombopag.

Introducción

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) se define como la disminución del recuento de plaquetas por debajo de 100000/ μ l, no asociado a otras citopenias y cuyo mecanismo de origen es autoinmune. Desde el año 2009, el Grupo de Trabajo Internacional (*International Working Group*: IWG) sobre PTI, estandarizó la terminología, definiciones y criterios para el manejo de estos pacientes y, estableció el término trombocitopenia inmune, por la presentación clínica y fisiopatología de la enfermedad⁽²⁾.

El diagnóstico de PTI primaria se establece por exclusión de otras causas que pudieran producir trombocitopenia aislada. Entre ellas están: el lupus

eritematoso sistémico, la leucemia linfática crónica, la infección por virus de la hepatitis C, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la infección por *Helicobacter pylori*. Además, debe descartarse la exposición a drogas que inducen producción de anticuerpos que median la destrucción plaquetaria: heparina, abciximab, paracetamol, alemtuzumab, amiodarona, rifampicina, ceftriaxona, carbamacepina, fenitoína y ácido valproico⁽²⁾.

La presentación de los pacientes con PTI primaria puede ser variable: desde la trombocitopenia como único hallazgo de laboratorio hasta el sangrado severo. En cuanto al curso clínico, el 75% de pacientes adultos progresan a la cronicidad⁽³⁾.

Con respecto a su fisiopatología, inicialmente se describió como causa principal la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra las plaquetas. El descubrimiento de la trombopoyetina (TPO), principal regulador de la producción plaquetaria, permitió mejorar el conocimiento acerca de la fisiopatología de la enfermedad: a la destrucción plaquetaria se sumó la incapacidad en su producción⁽⁴⁾.

Desde el punto de vista terapéutico la primera línea incluye la utilización de corticoides e inmunoglobulina. La segunda línea de tratamiento comprende tres estrategias: la esplenectomía, la inmunosupresión (principalmente con rituximab) y, en los últimos años, los agonistas de los receptores de trombopoyetina: romiplostim y eltrombopag. Estos últimos han cambiado el manejo de la PTI crónica, minimizando el riesgo de sangrado y logrando una respuesta duradera con menos efectos secundarios⁽¹⁾.

En términos generales, tanto la esplenectomía como el rituximab logran respuestas sostenidas a largo plazo. La primera otorgaría remisiones más duraderas, alcanzando tasas del 85%, pero al cabo de 10 años se observa un 30% de recaídas⁽⁵⁾. Aquellos pacientes que fallan a la esplenectomía pueden ser tratados con bajas dosis de corticoides nuevamente. Si bien la esplenectomía resulta costo-efectiva para la mayoría de los sistemas de salud, es un tratamiento irreversible, invasivo, que resulta en la pérdida de las funciones esplénicas y cuyo tiempo de respuesta no puede predecirse con exactitud. Teniendo en cuenta estos motivos, y por la mayor frecuencia de comorbilidades asociadas con la edad, no se recomienda en pacientes mayores a 60-70 años⁽¹⁵⁾.

El rituximab representa una alternativa en pacientes no candidatos a esplenectomía, con una mediana de duración de respuesta de 11 meses y mantenimiento de ésta a 5 años del 21%⁽³⁾.

En el caso de los agonistas de receptores de trombopoyetina (TPO), también llamados trombomiméticos, se requiere de su administración continua para mantener recuentos plaquetarios seguros⁽⁶⁾. Estas drogas representan un avance importante en el tratamiento de segunda línea en la práctica clínica. Actualmente se encuentran aprobados eltrombopag y romiplostim como alternativas en pacientes no respondedores, en quienes la esplenectomía puede conllevar complicaciones, en aquellos pacientes con contraindicaciones para el uso de rituximab, o bien

en aquellos casos en los que se requiere normalizar el recuento plaquetario para la realización de algún procedimiento quirúrgico⁽⁷⁾.

Eltrombopag es un agente trombomimético no peptídico que se une al dominio intracelular del receptor MPL en la región H499, activando las tres vías de señalización y permitiendo al megacariocito amplificarse y aumentar el número de plaquetas, a través de la fragmentación del citoplasma. Aprobado en el 2008 por la FDA para el tratamiento de PTI crónica, la dosis inicial recomendada es de 50 mg, con incremento a 75 mg si no se obtiene respuesta adecuada luego de tres semanas de tratamiento. Demostró eficacia y buen perfil de seguridad en el tratamiento de la PTI, siendo también efectivo en otras condiciones clínicas como la plaquetopenia relacionada con la infección por el virus de hepatitis C o la inducida por quimioterapia en pacientes con diagnóstico de aplasia medular severa^(8,9).

El romiplostim es un agonista peptídico que se une al receptor MPL de manera similar a la TPO e induce, con mayor intensidad, la activación de las vías STAT y ERK, permitiendo al megacariocito amplificarse. De esta manera, al competir con la unión del ligando natural, el romiplostim induciría una respuesta trombomimética estable⁽¹⁰⁾. Aprobado en 2008 por la FDA, inicialmente se probó en ensayos fase I en sujetos sanos, encontrándose que, a dosis únicas endovenosas o subcutáneas, producía un aumento en el recuento plaquetario con efecto máximo entre los días 12 y 16, dosis dependiente⁽¹¹⁾.

En el presente trabajo se evaluaron pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune primaria con seguimiento en el Sanatorio Güemes. El objetivo es describir la eficacia y seguridad del tratamiento con trombomiméticos en segunda línea.

Material y métodos

En el presente análisis se evaluaron de forma retrospectiva pacientes asistidos en el Servicio de Hematología del Sanatorio Güemes entre enero 2015 y junio 2018. Los datos se obtuvieron a partir de la revisión de la historia clínica electrónica única disponible en nuestro centro.

Los criterios de inclusión fueron: edad mayor a 18 años, pacientes con diagnóstico de PTI primaria que requirieron trombomiméticos como segunda línea de tratamiento, ya sea por recaída de enfermedad, falta de respuesta a corticoides o requerimiento de

corticoides en altas dosis y durante períodos de tiempo prolongado para mantener una respuesta adecuada.

Se excluyeron los casos con diagnóstico de PTI asociada a otra patología, ya sea infecciosa, oncológica y/o reumatológica.

Se analizaron las características demográficas (sexo y edad), el recuento de plaquetas al diagnóstico, el tiempo de respuesta a los trombomiméticos, la presencia de complicaciones hemorrágicas y los efectos adversos observados.

La respuesta al tratamiento fue evaluada según criterios del IWG⁽²⁾.

Resultados

Se incluyeron 44 pacientes con diagnóstico de PTI primaria que fueron tratados en primera línea con corticoides, 29 (65%) mujeres y 15 (35%) hombres, con una mediana de edad al diagnóstico de 61 años. La mediana del recuento plaquetario al ingreso a la institución fue de 12000 plaquetas/mm³ (Tabla 1).

De los 44 pacientes evaluados, 15 (34%) requirieron uso concomitante de inmunoglobulina además de corticoides en la primera línea de tratamiento, por presencia de hemorragias severas.

Segundas líneas de tratamiento fueron requeridas en el 36% (n: 16) de los casos. Los tratamientos de segunda línea utilizados fueron: esplenectomía (n: 1), rituximab (n: 2), agonistas del receptor de trombopoyetina: eltrombopag (n: 6) y romiplostim (n: 7). Las circunstancias clínicas que llevaron a emplear segundas líneas incluyeron: la refractariedad, en 4 casos, la recaída luego de la suspensión de corticoides y/o el requerimiento de altas dosis en forma prolongada, en 12 casos.

Dentro de los 16 pacientes que recibieron segunda línea, 13 utilizaron trombomiméticos, entre los cuales 61% (n: 8) fueron mujeres y 39% (n: 5) fueron hombres. La mediana de edad fue 58 años, con un

mínimo de 20 y un máximo de 79 años.

La respuesta global a los trombomiméticos fue del 70%. El 15% (n: 2) resultaron refractarios y requirieron tercera línea con esplenectomía; y en otro 15% (n: 2) no fue posible continuar el seguimiento, ya que fueron derivados a otra institución luego de iniciar el tratamiento.

En los dos pacientes que resultaron refractarios a trombomiméticos (uno a romiplostim y uno a eltrombopag) se realizó esplenectomía y se reinició el mismo trombomimético que habían recibido inicialmente, obteniendo respuesta en ambos casos. Estos dos casos no fueron incluidos en el análisis del tiempo de respuesta por considerarse inicialmente refractarios.

El tiempo de respuesta global fue de 14 días, con un mínimo de 7 y un máximo de 21 días. Al discriminar según el tipo de trombomimético las medianas de tiempo de respuesta fueron de 12 días (10 a 15 días) para romiplostim y 21 días (7 a 21 días) para eltrombopag. A pesar de observarse una diferencia, la misma no puede considerarse estadísticamente significativa por el bajo número de pacientes evaluados. Respecto de los eventos adversos más frecuentemente presentados se registraron hemorragias leves en 57% de pacientes que recibieron romiplostim y 33% de los que recibieron eltrombopag; y trombocitosis en 28% de los que fueron tratados con romiplostim y 16% con eltrombopag.

La totalidad de eventos adversos (EA) en orden de frecuencia se enumera en la Tabla 2.

Cabe destacar que en uno de los pacientes que presentó trombocitosis bajo tratamiento con romiplostim se debió descender y prolongar los intervalos entre dosis, evidenciando una respuesta sostenida, por lo cual se decidió suspender el trombomimético. En una evaluación a 6 meses de la última aplicación de romiplostim, mantenía un recuento de plaquetas normal.

Tabla 1. Mediana de edad y recuento de plaquetas al ingreso.

N: 44	29 (65%) mujeres
	15 (35%) hombres
Mediana de edad:	61 años (de 20 a 86 años)
Mediana recuento:	12000 plaquetas/mm ³ (de 3000 a 72000 plaquetas/mm ³)

Tabla 2. EA romiplostim y eltrombopag

	Romiplostim	Eltrombopag
Sangrado leve	57%	33%
Sangrado severo	28%	0%
Trombocitosis	28%	16%
Trombosis	28%	0%
Insuficiencia renal	14%	0%
Toxicidad gastrointestinal	0%	16%
Cefalea	0%	0%
Toxicidad hepática	0%	0%

Discusión

La PTI es un desorden autoinmune adquirido, definido por trombocitopenia aislada en ausencia de otras causas demostrables, siendo un desafío en la práctica médica hematológica.

Las manifestaciones clínicas son altamente heterogéneas, pudiendo observarse desde pacientes asintomáticos hasta complicaciones hemorrágicas de severidad variable. Si bien la primera línea de tratamiento con corticoides logra respuestas en la mayoría de los pacientes, existe una proporción de pacientes adultos que evolucionan hacia la cronicidad, requiriendo una segunda línea terapéutica^(1,12). Históricamente, el tratamiento de estos pacientes tenía como objetivo disminuir o evitar la destrucción plaquetaria, para lo cual se utilizaba la esplenectomía que, si bien tenía altas tasas de respuesta a largo plazo, se asociaba a alta morbilidad⁽¹³⁾.

Otras estrategias de segunda línea se basaban en la inmunosupresión, con menores tasas de respuesta y/o mayor recaída y con mayor mortalidad por complicaciones infecciosas que hemorrágicas⁽¹⁾.

Con el descubrimiento del rol de la trombopoyetina en la megacariopoyesis y el mantenimiento del recuento plaquetario, el enfoque del tratamiento fue redirigido hacia el aumento en la producción de plaquetas mediante el uso de agonistas de la trombopoyetina.

Eltrombopag y romiplostim, con sus diferentes mecanismos de acción, fueron hasta el momento de realización de este análisis los trombomiméticos aprobados para su utilización en PTI. Evaluados en ensayos clínicos fase III, demostraron seguridad y eficacia a largo plazo en comparación con otras estrategias de segunda línea utilizadas clásicamente,

por lo que la esplenectomía se realiza con menor frecuencia^(1,3).

En nuestra población se observaron características demográficas similares a las descritas en la literatura, con predominio femenino y una mediana de edad en la sexta década de vida. Las tasas de respuesta y de requerimiento de segundas líneas también mostraron resultados similares, con un perfil de eficacia y seguridad de los trombomiméticos acorde a lo reportado en la literatura.

Dentro de los efectos secundarios, el resultado de los estudios sugiere una asociación entre el uso continuo de trombomiméticos y el desarrollo de fibrosis reticulínica en médula ósea, siendo reversible en algunos casos al discontinuar el tratamiento. Su impacto clínico al momento no está dilucidado, no existiendo recomendaciones formales para su manejo.

En nuestra población se realizó biopsia de médula ósea en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento de segunda línea con trombomiméticos. Durante el seguimiento ningún paciente presentó hallazgos clínicos o de laboratorio que pudieran vincularse al desarrollo de mielofibrosis.

El desarrollo de mielofibrosis en pacientes con PTI que reciben trombomiméticos representa un efecto adverso de baja frecuencia pero grave, una sugerencia posible sería realizar biopsia de médula ósea ante la aparición de nuevas citopenias, discontinuando el tratamiento en aquellos pacientes con fibrosis reticulínica grado 2 o 3⁽¹⁴⁾. Se aguardan resultados de ensayos con mayor seguimiento para aclarar su verdadera trascendencia.

Respecto al riesgo de trombosis, existe evidencia de aumento de trombosis arterial y venosa en pacientes con PTI, con un riesgo acumulativo a 5 años de

1,4% para eventos venosos y de 3,2% para eventos arteriales⁽¹⁵⁾.

Se ha reportado su asociación con el uso de ambos trombomiméticos, ocurriendo con mayor frecuencia en pacientes con esplenectomía previa o factores de riesgo cardiovascular. La mayoría de los eventos se resolvieron favorablemente, pudiendo continuar el tratamiento.

En nuestros pacientes se produjo en un bajo porcentaje (n: 2) en el grupo tratado con romiplostim, en quienes se realizó tratamiento anticoagulante sin complicaciones, manteniendo el tratamiento trombomimético con un recuento seguro de plaquetas.

El uso de trombomiméticos en pacientes con riesgo trombótico aumentado debe ser individualizado, debiendo utilizarse con precaución de acuerdo con la presencia o riesgo de hemorragias. En aquéllos que desarrollan eventos trombóticos, el tratamiento anticoagulante debe indicarse monitorizando frecuentemente el recuento de plaquetas.

El Consenso Internacional para manejo de PTI y la Guía de la ASH de los años 2010 y 2011 respectivamente, contemplan el uso de esplenectomía, inmunosupresión (fundamentalmente rituximab) y trombomiméticos con diferentes niveles de evidencia⁽⁶⁾ (Tabla 3).

Tabla 3. Evidencia en tratamiento de segunda línea.

Tratamiento de segunda línea	Nivel de recomendación	
	Consenso Internacional	Guía ASH
Esplenectomía	C	2C
Rituximab	B	2C
Trombomiméticos	A	1B

Estas recomendaciones fueron realizadas con poca evidencia sobre la eficacia y seguridad a largo plazo disponible en el momento de su publicación.

Las Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología en su edición 2017/2019, sugieren agonistas de TPO sobre rituximab (grado 2A); trombomiméticos o rituximab por sobre esplenectomía antes del año del diagnóstico (grado 2A) y esplenectomía por sobre tratamiento médico en PTI crónica (grado 2B)(16,17).

A pesar de las limitaciones de nuestro análisis por el bajo número de pacientes, pudimos observar que los trombomiméticos resultaron ser una estrategia

eficaz y segura en el manejo de segunda línea de pacientes con PTI crónica. En nuestra experiencia la esplenectomía fue realizada en un bajo número de pacientes por su morbimortalidad, fundamentalmente ante el fracaso terapéutico con eltrombopag o romiplostim.

Consideramos que la elección de tratamiento de segunda línea debe individualizarse, centrando al paciente como protagonista en la elección de éste, teniendo en cuenta el curso crónico de la enfermedad, la edad, la presencia o riesgo de hemorragia, el riesgo quirúrgico y la inmunosupresión.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

References

1. Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: Challenges and best practices. *American Journal of Hematology*. 2018; 93(6):816-823.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113:2386.
3. Michele P, Lambert, Gernsheimer T. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017; 129:2829-2835.
4. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *British Journal of Haematology*. 2011 153(4), 437-450.
5. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012; 120:960.
6. George JN. Sequence of treatments for adults with primary immune thrombocytopenia. *American Journal of Hematology*. 2012; 87(S1), S12-S15.
7. Neunert C, Lim W, Crowther M et al. The American Society of Hematology evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117:4190.
8. Raymond S et al. Eltrombopag (EPAG) Treatment Improved Platelet Counts in Patients with Persistent or Chronic Immune Thrombocytopenia during a 2-Year, Phase IV, Open-Label Study. *Blood*. 2017; 130:3628.
9. Cheng G, Saleh MN, Marcher C et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *The Lancet*. 2011; 377(9763), 393-402.
10. Raslova H, Vainchenker W & Plo I. Eltrombopag, a potent stimulator of megakaryopoiesis. *Haematologica*. 2016; 101(12), 1443-1445.
11. Wang B, Nichol J, Sullivan T. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Dec;76(6):628-38.
12. Provan D, Stasi R, Newland AC et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2):168.
13. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *British Journal of Haematology*. 2018; 181(2), 183-195.
14. Ghanima W, Geyer JT, Lee CS et al. Bone marrow fibrosis in 66 Immune Thrombocytopenia patients treated with thrombopoietin receptor agonists: a single center long-term follow-up. *Haematologica*. 2014 May;99(5):937-44.
15. Ruggeri M, Tosetto A, Palandri F et al. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014; 12(8), 1266-1273.
16. Rapetti M, Donato H, Fassi D y col. Trombocitopenia Inmune. Guías de diagnóstico y tratamiento, Sociedad Argentina de Hematología. 2017; 213-227.
17. Donato, H, Fassi D y col, Trombocitopenia Inmune. Guías de diagnóstico y tratamiento, Sociedad Argentina de Hematología. 2019; 219-235.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.