



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

Universidad Católica de Valencia

San Vicente Mártir

Facultad de Medicina y Odontología

Grado en Medicina

Trabajo de Fin de Grado

**Estrategia de discontinuación del tratamiento con eltrombopag en
pacientes con trombocitopenia inmune primaria crónica**

Una revisión sistemática

Autor:

Carlos Masquefa Baixauli

Directora:

Isabel Picón Roig

Valencia a 9 de mayo de 2023



RESUMEN

Fundamentos: *La trombocitopenia inmune primaria, es una enfermedad adquirida caracterizada por una destrucción acelerada de las plaquetas y una producción deficiente de las mismas. Como tratamiento de segunda línea están indicados los análogos del receptor de la trombopoyetina (aTPO), como eltrombopag. Las altas tasas de respuestas duraderas obligan a considerar la posibilidad de discontinuación manteniendo una respuesta sostenida.*

Objetivos: *Analizar la producción científica sobre los resultados obtenidos de la bibliografía acerca de la posibilidad de realizar una discontinuación en el tratamiento con eltrombopag en pacientes con PTI crónica*

Material y métodos: *Se realiza una revisión sistemática de estudios cuyo objetivo principal sea valorar la discontinuación del tratamiento con eltrombopag. La búsqueda bibliográfica se realiza a través de Medline(Pubmed), MedlinePlus y Google Scholar. Partiendo de 205 registros, se examina el título y resumen de cada uno conforme a los criterios, y se analiza si cumplen los criterios de elección.*

Resultados: *En total se incluyen 25 artículos de los cuales 22 versan sobre la proporción de pacientes que logran una remisión sostenida tras la interrupción del fármaco y los posibles factores que pronostiquen una buena respuesta y 3 de ellos sobre recomendaciones a seguir a la hora de realizar una discontinuación.*

Conclusiones: *En función de los datos recogidos de la literatura, parece que una proporción de pacientes con eltrombopag podrían mantener una respuesta sostenida tras su discontinuación.*

Palabras clave: *ELTROMBOPAG, ITP, tratamiento, reducción, discontinuación, sistema inmune y remisión.*

ABSTRACT

Background: *Chronic immune thrombocytopenia is an acquired disease characterized by an accelerated platelet destruction and their deficient production. Thromboprotein receptor agonists, such as eltrombopag, are indicated as second-line treatment. However, the high and durable response rates force us to think about the possibility of discontinuation.*

Objective: *The objective of this work is to analyze the results obtained from scientific production about the possibility of discontinuing treatment with eltrombopag in patients with chronic ITP.*

Methods: *A systematic review of studies whose main objective is the possibility of discontinuing treatment with eltrombopag is carried out. The bibliographic research was carried out through Medline (Pubmed), MedlinePlus and Google Scholar. Starting from 205 records, the title and abstract of each of them are examined according to the selected criteria.*

Results: *A total of 25 articles are included, of which 22 of them deal with the proportion of patients who achieve sustained remission after discontinuation of the drug and the possible factors that predict a good response and 3 of them on recommendations to follow in order to achieve a successful discontinuation.*

Conclusions: *Based on the data, it seems that a proportion of patients treated with eltrombopag could maintain a sustained response after its discontinuation.*

Keywords: *ELTROMBOPAG, ITP, treatment, tapering, discontinuation, immune system, remission.*



Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN	1
1.1 Trombocitopenia inmune primaria	1
1.1.1 Definición y Epidemiología	1
1.1.2 Fisiopatología de la enfermedad	4
1.1.3 Presentación clínica.....	6
1.1.4 Diagnóstico	7
1.1.5 Pronóstico de la PTI.....	14
1.2 Tratamiento de la PTI	14
1.2.1 Tratamiento de primera línea	15
1.2.2 Tratamiento de segunda línea.....	15
1.3 Discontinuación del tratamiento de la PTI	19
2. JUSTIFICACIÓN	21
3. OBJETIVOS	22
4. MATERIAL Y MÉTODOS	23
4.1 Planteamiento metodológico	23
4.2 Estrategias de búsqueda	23
4.3 Criterios de inclusión y exclusión	24
4.3.1 Criterios de inclusión	24
4.3.2 Criterios de exclusión.....	24
4.4 Selección de documentos	24
4.5 Limitaciones del estudio	24
5. RESULTADOS	25
5.1 Artículos incluidos en la revisión	25
5.2 Tablas de resultados	27
6. DISCUSIÓN	37
7. CONCLUSIONES	43
8. BIBLIOGRAFÍA	44

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Definiciones de los tipos de PTI según la causa y las diferentes fases de la enfermedad (6).....	3
Tabla 2 Diagnóstico inicial y manejo ante la sospecha de clínica de PTI (24)	9
Tabla 3 Principales condiciones a descartar en el diagnóstico diferencial de la PTI (24) ..	11
Tabla 4 Recomendaciones de estudio en pacientes con sospecha de PTI según la actualización de 2019 del grupo de consenso internacional (30)	13
Tabla 5 Recomendaciones sobre las principales alternativas terapéuticas de segunda línea en la PTI (46).....	16
Tabla 6: Análisis de los principales estudios sobre la discontinuación de eltrombopag	27
Tabla 7 Análisis de las recomendaciones del consenso de expertos sobre cuando considerar la discontinuación del tratamiento con eltrombopag	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Mecanismos inmunológicos involucrados en la fisiopatología de la PTI con la consecuente producción de trombocitopenia y falta de producción de plaquetas (9)	4
Figura 2 Resumen de la patogenia de la PTI: activación del sistema inmunitario y producción de autoanticuerpos (16)	6
Figura 3 Diagrama de Flujo. Proceso esquematizado de los registros válidos para la revisión. Elaborado a partir de la guía PRISMA 2020	25

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

PTI: Púrpura trombocitopénica inmune

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VHC: Virus de la hepatitis C

TPO: trombopoyetina

SRE: Sistema reticuloendotelial

TEV: tromboembolismo venoso

ANA: anticuerpos antinucleares

TPO-RA: agonistas del receptor de la trombopoyetina

EDTA: etilendiaminotetraacetato

VHB: virus de la hepatitis B

VEB: virus de Epstein-Barr

SHH: síndrome hemolítico urémico

PTT: púrpura trombótica trombocitopénica

CID: coagulación intravascular diseminada

SROT: *sustained response off-treatment* (respuesta sostenida en ausencia de tratamiento)

RC: respuesta completa

R: respuesta

HP: Helicobacter Pylori

GPIIB/IIIa: glicoproteína IIB/IIA

GPIb-IX-V: glicoproteína Ib-IX-V

Fc-Re: receptor específico de superficie celular

INTRODUCCIÓN

1.1 Trombocitopenia inmune primaria

1.1.1 Definición y Epidemiología

La trombocitopenia inmune primaria, conocida habitualmente por el acrónimo PTI, es una enfermedad adquirida caracterizada por una destrucción acelerada de las plaquetas y una producción deficiente de las mismas. Esto provoca un recuento reducido de plaquetas, púrpura y manifestaciones hemorrágicas. Principalmente, esta destrucción de plaquetas se debe a la producción de anticuerpos anti-plaquetarios. (1) Se trata de una enfermedad relativamente común, que llega a afectar a pacientes de cualquier edad, género y raza.

Inicialmente, esta patología era conocida como “púrpura trombocitopénica idiopática o inmune”, de donde procede el acrónimo PTI. Sin embargo, en la declaración de consenso del grupo de trabajo internacional de PTI publicado en 2009 se adoptó el término “trombocitopenia inmune primaria” debido a que un buen número de pacientes no llegan a desarrollar púrpura ni manifestaciones hemorrágicas, además de reconocer la causa patogénica principal de la enfermedad: la inmunológica. (2)

La PTI se define como un recuento de plaquetas de menos de $100 \times 10^9/L$ sin evidencia de otras causas que puedan asociarse a trombocitopenia y sin otras citopenias asociadas. Diversas condiciones pueden provocar trombocitopenia inmune secundaria como: infecciones víricas (VIH o VHC) o bacterianas (*Helicobacter pylori*), enfermedades malignas (adenocarcinoma o linfoma) o enfermedades autoinflamatorias (lupus eritematoso sistémico y enfermedades tiroideas autoinmunes) (1) La trombocitopenia inmune secundaria ocurre aproximadamente en el 20% de los pacientes diagnosticados de PTI. (3)

En cuanto a la epidemiología, la incidencia tanto en adultos como en niños es de 0,2-0,4 casos por cada 100.000 habitantes y año. Sin embargo, esta enfermedad tiene mayor tendencia a la cronificación en adultos que en la edad pediátrica por lo que la prevalencia es de 0,4-0,5 y 0,9-2,6 por 10.000 habitantes en edad pediátrica y adultos respectivamente. (4) Por eso la PTI es considerada una enfermedad relativamente rara tanto en las formas agudas

como en las crónicas. Sin embargo, puesto que alrededor de un tercio de los pacientes están asintomáticos al diagnóstico, es decir, se identifican por un hallazgo analítico casual, es posible que la incidencia y prevalencia sean mayores que las reflejadas.

En relación con las fases de la enfermedad, la PTI se clasifica como PTI de reciente diagnóstico (hasta 3 meses desde el diagnóstico), persistente (de 3 a 12 meses) o crónica (más de 12 meses). La PTI suele tener un curso crónico en adultos mientras que en la edad pediátrica el 80%-90% de los pacientes consiguen una remisión espontánea de la enfermedad. (5) En los adultos es típica una distribución bimodal, con un pico en jóvenes que predomina en el sexo femenino y también un aumento de incidencia posterior en ancianos. (4-5). Las principales definiciones de la PTI según su etiología y su duración clínica se exponen en la (*Tabla 1*). (6)

Aparte de estas tres fases, también podemos definir la PTI como grave cuando se presenta con síntomas hemorrágicos que requieren inicio de tratamiento. Normalmente, ante un recuento de plaquetas inferior a $20 \times 10^9/L$ o ante la presencia de nuevos síntomas hemorrágicos a pesar del inicio del tratamiento, que lleguen a requerir un aumento de dosis o cambios en el tratamiento. (6) Hablamos de casos refractarios en los que hay ausencia de respuesta o recaída a la esplenectomía.

Tabla 1 Definiciones de los tipos de PTI según la causa y las diferentes fases de la enfermedad (6)

PTI PRIMARIA	Enfermedad caracterizada por una trombocitopenia aislada (menos de $100 \times 10^9/L$ sin evidencia de otras causas que puedan asociarse a trombocitopenia. El diagnóstico sigue siendo de exclusión ya que sigue sin haber parámetros analíticos o clínicos que permitan diagnosticar la enfermedad con certeza. Las principales manifestaciones clínicas asociadas son la púrpura y el riesgo de hemorragia.
PTI SECUNDARIA	El resto de las formas de trombocitopenia inmuno-mediada excepto la PTI primaria. Tiene una causa conocida desencadenante.
FASES DE LA ENFERMEDAD	<u>PTI DE RECIENTE DIAGNÓSTICO</u> : hasta 3 meses desde el diagnóstico
	<u>PTI PERSISTENTE</u> : de 3 a 12 meses desde el momento del diagnóstico incluyendo los pacientes que no alcanzan la remisión espontánea o que no logran mantener una respuesta completa con el tratamiento
	<u>PTI CRÓNICA</u> : más de 12 meses desde el diagnóstico
	<u>PTI GRAVE</u> : Aquella que cursa con síntomas hemorrágicos suficientes para la indicación de tratamiento, que típicamente ocurre con un recuento inferior a $20 \times 10^9/L$ o la presencia de nuevos eventos hemorrágicos que requieran tratamiento adicional con cambio de fármacos o incremento de dosis.

PTI (púrpura trombocitopénica inmune)

1.1.2 Fisiopatología de la enfermedad

Todavía no se conoce con exactitud cómo se produce la desregulación inmune que causa esta enfermedad. (7) Lo que sí se conoce es que uno de los mecanismos fundamentales durante la fisiopatología de la PTI es la pérdida de tolerancia inmunológica a los autoantígenos de las plaquetas propias. (8) La PTI es el resultado de la destrucción periférica de las plaquetas en la sangre, el bazo y el hígado junto con una producción inadecuada de plaquetas en la médula ósea con niveles insuficientes de TPO. A continuación, vemos todos los posibles mecanismos que conducen a la trombocitopenia en la PTI en la *Figura 1*(9)

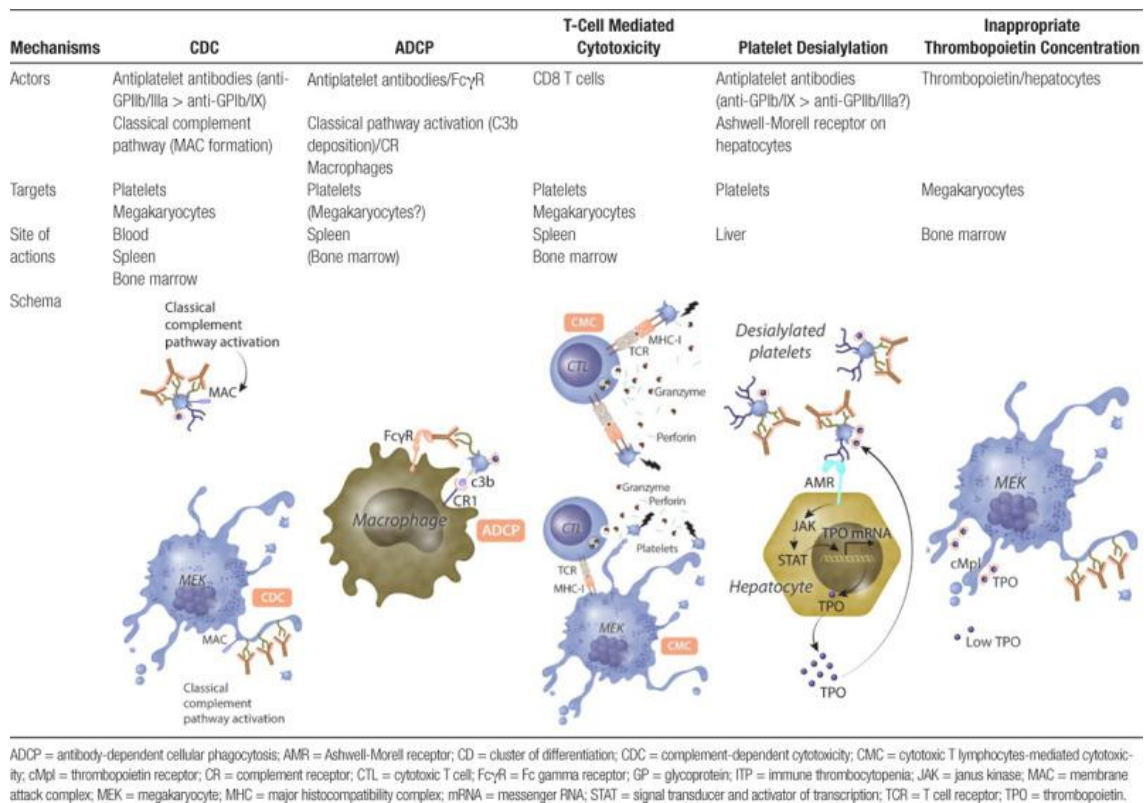


Figura 1 Mecanismos inmunológicos involucrados en la fisiopatología de la PTI con la consecuente producción de trombocitopenia y falta de producción de plaquetas (9)

Los pacientes con PTI producen fundamentalmente anticuerpos IgG, siendo estos más frecuentes que los de tipo IgM o IgA cuyo papel principal es el de “marcar” las plaquetas para su descomposición fagocítica en el bazo y en el hígado. (10) Estos anticuerpos se unen principalmente a glicoproteínas que son muy abundantes en la superficie de las plaquetas, como son: la GPIIB/IIIa y las moléculas GPIb-IX-V. (11, 12) Aun así, en hasta en el 30-40 % de los pacientes no se encuentran anticuerpos detectables (12).

Actualmente, se sabe que la destrucción de plaquetas es proporcional a la cantidad de anticuerpos que hay fijados a su membrana. (13). Lo normal es que el paciente al diagnóstico ya tenga anticuerpos antiplaquetarios específicos contra un solo antígeno y unidos a las plaquetas. Estos complejos antígeno-anticuerpo son reconocidos por los macrófagos y monocitos (SRE) mediante sus receptores Fc que se encargarán de fagocitarlos y procesarlos, además de generar también nuevos péptidos antigénicos. Estos nuevos péptidos antigénicos (por ejemplo, las glicoproteínas) conducirán al reclutamiento y activación de nuevas células T CD4+ específicas que a su vez producirán la estimulación de células B con la consecuente diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas productoras de anticuerpos. (13-14). También se ha demostrado que las células T CD8+ circulantes podrían participar directamente en la destrucción directa de plaquetas, así como también disminuir el número o la función de los linfocitos T reguladores que impediría el control de la respuesta inmune. (15) Este proceso de activación del sistema inmunitario se muestra en la **Figura 2.** (16)

Otro de los mecanismos patogénicos se basa en el defecto de producción de plaquetas por parte de los megacariocitos. Esto es consecuencia de los anticuerpos antiplaquetarios unidos a las glicoproteínas expresadas por los megacariocitos que pueden ser tóxico-inhibitorios, bloqueando la trombopoyesis. También puede ser consecuencia del daño directo de los linfocitos T CD8+. (15) Cabe destacar, que, a diferencia de otras trombocitopenias, los niveles de trombopoyetina (TPO), que es el principal factor de maduración y proliferación de los megacariocitos, son inapropiados (deficiencia relativa) y por tanto contribuyen también a la producción insuficiente de plaquetas.

En cuanto a la PTI secundaria, cabe mencionar que constituye una enfermedad multifactorial, donde las alteraciones surgen de estímulos que pueden ser adquiridos o genéticos. Dentro de las adquiridas están todas las patologías comentadas anteriormente (infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes).

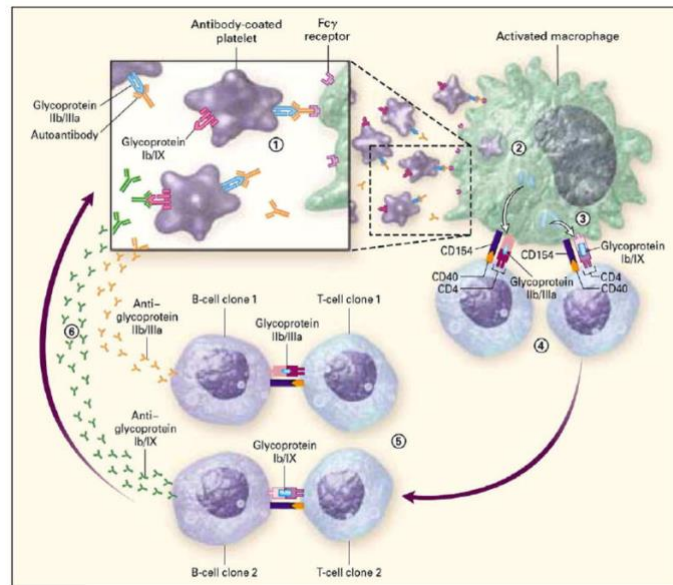


Figura 2 Resumen de la patogénesis de la PTI: activación del sistema inmunitario y producción de autoanticuerpos (16)

1.1.3 Presentación clínica

1.1.3.1 Manifestaciones hemorrágicas

En cuanto a la clínica de la PTI, la presentación más habitual es en forma de sangrado, que puede ser: epistaxis, sangrado muco-cutáneo (en forma de púrpura) o equimosis que suelen desencadenarse ante un recuento de plaquetas inferior a $20 \times 10^9/L$. Sin embargo, como se comentó anteriormente, muchos de los pacientes no manifiestan clínica hemorrágica incluso con recuentos de plaquetas inferiores a $5 \times 10^9/L$. En general, los pacientes con PTI suelen presentar manifestaciones hemorrágicas menos frecuentes e intensas en comparación con otras situaciones clínicas que presentan similares recuentos plaquetarios. (17)

En cuanto a los factores de riesgo de las manifestaciones hemorrágicas, no solo está el bajo recuento de plaquetas. El factor de riesgo más importante es la edad avanzada, que aumenta fundamentalmente el riesgo de hemorragia cerebral y, sobre todo, de hemorragia digestiva. (18) Por tanto, se desconoce si la predisposición al sangrado se debe al tamaño, reactividad de las plaquetas, autoanticuerpos u otros factores, pero sí se sabe que los principales predictores de sangrado grave son la trombocitopenia grave ($<10-20 \times 10^9/L$), la edad avanzada y los sangrados menores previos. (19)

1.1.3.2 Riesgo de trombosis

Los pacientes con PTI no solo presentan riesgo hemorrágico, sino que tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y trombosis arterial. (17,18,19). Sin embargo, la fisiopatología que relaciona la PTI con estos eventos trombóticos sigue sin estar aclarada.

Dentro de los posibles factores de riesgo se encuentran: partículas circulantes procoagulantes, plaquetas que son más inmaduras y apoptóticas, el estado proinflamatorio y, sobre todo, otros factores clínicos que predisponen a la trombosis, especialmente en pacientes de más de 60 años con hipercolesterolemia, HTA, tabaquismo, obesidad o inmovilización. (20) Asimismo, dos marcadores biológicos que pueden relacionarse con el desarrollo de episodios vasculares son el anticoagulante lúpico y los ANA. (21)

El tratamiento también puede contribuir al riesgo trombótico ya que tanto las inmunoglobulinas intravenosas y los corticoides son agentes protrombóticos reconocidos y la esplenectomía, aumenta el riesgo de TEV. En cuanto a los TPO-RA, el riesgo de episodios trombóticos es más reducido que cuando son administrados en otras enfermedades. (22).

1.1.3.3 Otros síntomas

Los pacientes con PTI pueden presentar complicaciones infecciosas, principalmente relacionadas con la terapia inmunosupresora. Cabe reseñar que las plaquetas son células inmunes y cooperan en la defensa ante las infecciones y, por tanto, el bajo recuento de plaquetas incrementa el riesgo de infección. (23)

Otras manifestaciones pueden ser la anemia ferropénica debido a los episodios hemorrágicos repetidos y la fatiga, agotamiento y trastornos depresivos.

1.1.4 Diagnóstico

Es importante recalcar que, aunque la PTI es la causa más común de trombocitopenia aislada, actualmente no se dispone de ninguna prueba que sea suficientemente específica o sensible que confirme el diagnóstico. Por lo tanto, el diagnóstico de la PTI sigue siendo de exclusión.

Los pacientes con PTI sin manifestaciones hemorrágicas a menudo son detectados de forma incidental, mediante exámenes de rutina o en pruebas preoperatorias. Uno de los

pilares fundamentales del diagnóstico es la anamnesis rigurosa, ya que las pruebas diagnósticas complementarias no suelen tener mucha importancia. (24)

Por tanto, debe sospecharse la PTI en pacientes con una trombocitopenia aislada de menos de $100 \times 10^9/L$. (25) En este caso, se realizará una anamnesis, la historia familiar y un examen físico completo con el objetivo fundamental de descartar otras causas inmunes o no inmunes que expliquen la trombocitopenia. La anamnesis debe recoger los antecedentes personales y familiares de manifestación hemorrágica, si el sangrado es cutáneo o mucoso, la intensidad y gravedad. Además, es de gran importancia la identificación de otras condiciones médicas o medicación que pueda explicar el riesgo hemorrágico. (26) En el examen físico se debe realizar una búsqueda de lesiones hemorrágicas y si hay megalias o adenopatías presentes. Todo esto se recoge en la *Tabla 2*. (24)

	<i>DIAGNÓSTICO INICIAL DE LA PTI</i>
Historia	Antecedentes de manifestaciones hemorrágicas, infecciones, medicación (anticoagulantes), embarazo, tóxicos, trombosis, historia familiar y laboral.
EXPLORACIÓN FÍSICA	Detección de lesiones hemorrágicas, sangrado mucoso, esplenomegalia, hepatomegalia, adenopatías y exantemas
FROTIS SANGUÍNEO	Prueba fundamental para descartar otras formas de trombocitopenia hereditaria o una pseudotrombocitopenia inducida por etilendiaminotetraacetato (EDTA)
perfil coagulación	Tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, fibrinógeno
OTROS	Análisis de orina, VIH, VHC Y VHB

Tabla 2 Diagnóstico inicial y manejo ante la sospecha de clínica de PTI (24)

Otro de los pilares fundamentales para la detección de la PTI es la realización de un buen diagnóstico diferencial. Alrededor de un 20% de las trombocitopenias inmunes están asociadas a otros procesos, fundamentalmente la inducida por fármacos. (27) Las principales enfermedades que hay que considerar para el diagnóstico diferencial se resumen en la **Tabla 3.** (24)



Diagnóstico diferencial de la PTI

Pseudotrombocitopenia por EDTA	Ocurre aproximadamente entre el 1-5% de los pacientes
Trombocitopenia hereditaria	Historia familiar, frotis de sangre para ver el tamaño de plaquetas (plaquetas grandes en la enfermedad de Bernard-Soulier y plaquetas muy pequeñas en el síndrome de Wiskott-Aldrich)
Fármacos	Fundamentalmente descartar la inducida por heparina y también alemtuzumab, inhibidores de PD-1, abciximab, valproato
Enfermedad hepática y esplenomegalia	Cirrosis e hipertensión portal. Realizar pruebas de función hepática. Valorar megalias. Ante una esplenomegalia considerable se ha de descartar la enfermedad de Gaucher
Linfomas	Sobre todo, sospechar ante la presencia de adenopatías y síntomas B
Infecciones	Sobre todo: VIH, VHC y VHB, pero también parvovirus B19, CMV, VEB y rubeola. Si sospecha de malaria se debe realizar frotis
Alcohol	Se debe descartar un consumo excesivo de alcohol
Otros trastornos microangiopáticos	Sobre todo, CID (coagulación intravascular diseminada), PTT (púrpura trombótica trombocitopénica), síndrome de Evans o SHU (síndrome hemolítico urémico). Descartar ante fiebre, insuficiencia renal, hemólisis y síntomas neurológicos
Déficits vitamínicos	Déficit grave de vitamina B ₁₂ o ácido fólico



Enfermedades de la médula ósea	Incluidos síndromes mielodisplásicos, leucemias, enfermedades metastásicas, anemia aplásica o mielofibrosis
Enfermedades autoinmunes	Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, tiroiditis autoinmune, artritis reumatoide
Transfusiones recientes	Descartar la púrpura postransfusional y vacunas
Otros	Embarazo, hemangiomas gigantes, aneurisma masivo

Tabla 3 Principales condiciones a descartar en el diagnóstico diferencial de la PTI (24)

Como pruebas básicas, se debe solicitar un hemograma completo con reticulocitos y la realización de un frotis que nos ayudará a descartar condiciones como la pseudotrombocitopenia por EDTA o detectar trombocitopenias de causa hereditaria. Esta última es una de las principales causas de error diagnóstico. Los resultados de un análisis retrospectivo mostraron que 15% de los pacientes con sospecha de PTI primaria sufrieron un error diagnóstico y la mayoría debido a esta causa. (28) Otros de los diagnósticos erróneos más comunes es la trombocitopenia inducida por fármacos. (28-29)

En la nueva actualización de 2019 del grupo de consenso internacional, se incrementa el número de pruebas obligatorias y destaca que el estudio de médula ósea (siempre que haya habido refractariedad a los corticoides), la determinación de *Helicobacter pylori* y la prueba de antiglobulina humana son pruebas de potencial utilidad. (30). Además, otras de las condiciones a considerar es la ferropenia, que, aunque suele asociarse a trombocitosis, puede dar en algunos casos trombocitopenia. (24). Las principales recomendaciones de estudio en pacientes con sospecha de PTI se recogen en la **Tabla 4**. (30)

En cuanto al estudio de la médula ósea, no es necesaria su realización de forma rutinaria siempre y cuando no se detecten en las principales pruebas diagnósticas anomalías que no sugieran una trombocitopenia aislada. (31) Las indicaciones son, fundamentalmente, una trombocitopenia con otras citopenias acompañantes (leucopenia y anemia) o síntomas sistémicos que sugieran posible leucemia o linfoma (síntomas B, adenopatías). Los síndromes mielodisplásicos deben considerarse en las personas mayores de 60 años ya que la incidencia es semejante a la de la PTI a esta edad. (31). Ante la indicación de estudio, este debe incluir un aspirado, biopsia y estudio de citometría y citogenética.

Evaluación básica	Utilidad potencial	Beneficio no contrastado
Historia clínica	Anticuerpos antiplaquetarios	Trombopoyetina
Historia familiar	Anticuerpos antifosfolípido	Tiempo de sangrado
Examen físico	Anticuerpos antitiroideos y función tiroidea	Complemento sérico
Recuento sanguíneo completo	Prueba de embarazo en mujeres fértiles	
Frotis de sangre periférica	Anticuerpos antinucleares	
Bioquímica básica con función hepática	PCR para parvovirus y citomegalovirus (CMV)	
Orina: sedimento	Examen de médula ósea	
VHB, VHC y VIH	Prueba de antiglobulina directa	
	<i>Helicobacter pylori</i>	
	Plaquetas reticuladas	

Tabla 4 Recomendaciones de estudio en pacientes con sospecha de PTI según la actualización de 2019 del grupo de consenso internacional (30)

En cuanto al estudio de *Helicobacter pylori*, numerosas publicaciones describen una asociación entre la PTI y la infección de esta bacteria en la mucosa gástrica. (32) Las recomendaciones actuales sugieren que se realice una prueba de detección en adultos con PTI, en niños no, y su erradicación si es positivo. (33-34) Con la erradicación, en nuestro país el único estudio realizado muestra una tasa de respuesta plaquetaria del 13%. (35)

En definitiva, el diagnóstico preciso sigue siendo un reto, y la prueba ideal para llevarlo a cabo aún no está desarrollado, debido que aún no se dispone de una prueba considerada como altamente específica y sensible.

1.1.5 Pronóstico de la PTI

Cabe destacar que la mayoría de los niños y hasta 1/3 de los adultos alcanzarán un recuento de plaquetas superior a $100 \times 10^9/L$ sin medicación o tras la retirada farmacológica dentro de los primeros 6 meses. (36). En cuanto a la muerte en pacientes con PTI suele estar causada fundamentalmente por sangrado y complicaciones en el tratamiento, sobre todo, infecciones. El riesgo en el tratamiento se ha reducido gracias a la disminución en la prescripción de corticoides y la aparición de nuevos fármacos como los TPO-RA. (37)

1.2 Tratamiento de la PTI

Las principales indicaciones para tratar a un paciente con PTI son: las manifestaciones hemorrágicas, el recuento de plaquetas, la etapa de la enfermedad, la edad del paciente, las comorbilidades asociadas y la actividad y estilo de vida. (38). Por lo general, se recomienda tratar a los pacientes con plaquetas inferiores a $20 \times 10^9/L$, aunque existe escasa correlación entre las manifestaciones hemorrágicas y recuentos superiores a $15 \times 10^9/L$ debido a una relación inversa entre el recuento de plaquetas y su activación (30-39) Por tanto, las principales recomendaciones son: (30)

- Siempre tratar los pacientes con PTI y recuentos inferiores a $20 \times 10^9/L$
- Plaquetas entre $20-30 \times 10^9/L$ si son pacientes de nuevo diagnóstico, de edad superior a 65 años o que presenten factores de riesgo para el sangrado.
- Plaquetas entre 30 y $50 \times 10^9/L$: no suelen ser candidatos a no ser que presenten graves manifestaciones hemorrágicas o la necesidad de anticoagulación.
- Plaquetas superiores a $50 \times 10^9/L$: excepcionalmente si el paciente va a ser intervenido de cirugía intracraneal u ocular y descartando siempre otras causas de sangrado.

1.2.1 Tratamiento de primera línea

El tratamiento de primera línea se administra, por lo general, en la presentación inicial en pacientes con trombocitopenia profunda y/o manifestaciones hemorrágicas. Los fármacos más empleados son los corticoides y las inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v) que tienen un inicio de acción rápido. Los corticoides más empleados son los glucocorticoides (prednisona 0,5-1 mg/kg o dexametasona 40 mg/día durante 4 días) con una duración de máximo 8 semanas la prednisona y 3 ciclos la dexametasona. (40).

En cuanto a las Ig i.v deben plantearse ante casos que presenten un sangrado relevante o pacientes que tengan contraindicaciones para el tratamiento con corticoides a altas dosis, como la infección activa. Se recomienda la administración de 1g/kg de Ig i.v 1 o 2 días y repetir según respuesta. (41). En casos de sangrados muy graves se deben plantear tratamiento combinado (corticoides + Ig i.v) o transfusión de plaquetas.

1.2.2 Tratamiento de segunda línea

El tratamiento de segunda línea es frecuentemente necesario principalmente debido a que la mayoría de los pacientes adultos recaen tras el tratamiento de primera línea. Normalmente, aunque muestren respuestas tras la administración de corticoides o IG i.v, no se recomienda su uso de manera prolongada. Se estima que hasta un tercio de los pacientes pueden remitir en un año (42) y hasta el 80% remiten a los 5 años. (43) Previo al comienzo del tratamiento de segunda línea se debe realizar un estudio de médula ósea si no se ha hecho antes en prácticamente la totalidad de los casos.

La reciente actualización de las recomendaciones del consenso internacional y la Sociedad Americana de Hematología ofrecen gran libertad en los tratamientos de segunda línea. (44) A pesar de que históricamente se ha utilizado la esplenectomía, la preferencia del paciente y la gran disponibilidad de nuevas terapias médicas ha reducido su uso. (45) Las principales recomendaciones para la terapia de segunda línea se exponen en la **Tabla 5** (46)

Tabla 5 Recomendaciones sobre las principales alternativas terapéuticas de segunda línea en la PTI (46)

	TPO-RA	ESPLENECTOMÍA	RITUXIMAB	FOSTAMATINIB
Recomendación como tratamiento	Primera estrategia	Segunda estrategia	Segunda estrategia	Segunda estrategia
Vía de administración	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Eltrombopag:</u> oral - <u>Romiplostim:</u> subcutáneo - <u>Avatrombopag:</u> oral 		Administración intravenosa	Oral
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Eltrombopag:</u> 25-75mg/día - <u>Romiplostim:</u> 1-10 µg/kg semana - <u>Avatrombopag:</u> 20mg/día (dosis inicial) 		Infusiones de 375 mg/m ² cada semana durante 4 semanas o 1000 mg cada dos semanas, durante 2 semanas	100-150 mg dos veces al día
Beneficios	Tasas de respuesta de más de 70- 80% y de remisión del 30% con buen perfil de seguridad.	Tasas de respuesta y remisión del 50-70% Bajo coste	Tasas de respuesta entre 50-60% y de remisión del 20%. Buena tolerancia.	Respuestas tempranas y tasas de respuesta del 40%

	TPO-RA	ESPLENECTOMÍA	RITUXIMAB	FOSTAMATINIB
Reacciones adversas	Alto coste	Riesgo de trombosis, infecciones por bacterias encapsuladas, revacunación	Neutropenia e hipogammaglobulinemia	Alto coste y efectos adversos gastrointestinales HTA (hipertensión arterial)

Por tanto, debido al excelente nivel de respuesta y a su gran tolerabilidad y seguridad, los TPO-RA, son la terapia de elección de segunda línea en la mayor parte de los pacientes. (47) Si el paciente no responde a estos fármacos, lo que se recomienda es alternarlo a otro agente de la misma clase. (48) Cuando el paciente no responde a los análogos del receptor de la trombopoyetina, se debe valorar añadir, según preferencias, un inmunosupresor (rituximab o fostamatinib) o realizar una esplenectomía (49)

1.2.2.1 Agonistas del receptor de la trombopoyetina

Como bien hemos comentado previamente, los TPO-RA son los fármacos de elección en el tratamiento de segunda línea de la PTI, por su mayor eficacia y menor toxicidad. Su objetivo fundamental es aumentar la producción de plaquetas al estimular el receptor de la trombopoyetina. Su introducción supuso un cambio de paradigma en el tratamiento de la PTI. (50) Los principales fármacos empleados son: eltrombopag y romiplostim, que presentan una eficacia bastante similar entre ellos. (51) Recientemente se ha aprobado avatrombopag con las mismas indicaciones.

Su mecanismo de acción se basa en la unión al receptor de la trombopoyetina (TPO) provocando un cambio conformacional en él, la activación de la vía JAK2/STAT5 y un aumento resultante de la proliferación del progenitor de megacariocitos. (52). Todo ello provoca el aumento de producción de plaquetas. Romiplostim y eltrombopag se diferencian principalmente porque activan el receptor de manera diferente. Romiplostim se une al receptor de manera competitiva con la trombopoyetina endógena y eltrombopag se une al dominio transmembrana del receptor. Eltrombopag es quelante tanto de calcio como de hierro extracelular causando efectos antiproliferativos en las líneas de células leucémicas. (53). Estas diferencias podrían explicar por qué algunas personas responden a un agente y

no a otro. (54) Aunque se cree que el principal mecanismo de acción se debe al aumento de la producción de plaquetas, también se ha descrito que estos fármacos poseen efectos inmunomoduladores, con aumento de los efectos reguladores de las células T y B. (55) Esto adquiere una gran importancia para el tema del trabajo, ya que podría ser una de las causas que explicaran el porqué de la posibilidad de discontinuación.

Como se expone en la tabla anterior, en más del 80% de los pacientes se logra una respuesta, siendo estos agentes eficaces en pacientes con y sin esplenectomía, a cualquier edad y sin mostrar resistencia cruzada. (56)

En cuanto a las reacciones adversas, estos fármacos suelen tener una gran tolerabilidad, siendo la cefalea el principal efecto secundario. Es recomendable la monitorización de la función hepática en el tratamiento con eltrombopag. (57) En cuanto al efecto leucemógeno y a la fibrosis de la médula ósea (mielofibrosis), los estudios no han encontrado riesgo elevado. (58, 59, 60) Lo que sí se ha visto es el posible aumento de riesgo de tromboembolismo venoso y arterial. (61)

Aproximadamente un tercio de los pacientes interrumpen el tratamiento con estos fármacos por falta de respuesta, pero cuando un TPO-RA no funciona, el cambio a otro TPO-RA puede ser sorprendentemente efectivo. (62) Aun así, también se ha visto que hasta un 30% de los pacientes podrán interrumpir el tratamiento con TPO-RA y mantener esa respuesta tras la interrupción. Esta posibilidad de discontinuar el tratamiento crónico con estos fármacos es lo que se analizará a lo largo de este trabajo, especialmente centrado en eltrombopag.

1.2.2.2. Otros tratamientos de segunda línea

Dentro de los otros tratamientos disponibles tenemos: la esplenectomía, el rituximab y el fostamatinib. En cuanto a la esplenectomía, se realiza debido a que el bazo es un órgano que regula la destrucción de plaquetas y es básico para la producción de anticuerpos. La esplenectomía una respuesta duradera en el 50-70% de los pacientes, manteniendo una cifra de plaquetas normales a los 5 años en el 60% de los casos. (63,64) Su indicación debe hacerse en función de la preferencia del paciente además de tener en cuenta sus comorbilidades y su estilo de vida. (65). No existen factores predictivos de respuesta claramente definidos, pero parecen demostrar mejores resultados los pacientes más jóvenes y de menor peso. (66) Entre

las principales reacciones adversas, se encuentran las del acto quirúrgico (laceración de órganos y hemorragias) (67), el aumento de riesgo de infecciones (precisa vacunación frente a bacterias encapsuladas y gripe) (68) y necesidad de anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular. (69)

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico frente al antígeno CD20 presente en los linfocitos B. A pesar de que las tasas iniciales de respuesta son altas, después solo el 20-30% de los pacientes logran una remisión a largo plazo. (70) Las respuestas con rituximab parecen ser mejores si se emplea tras la esplenectomía. (71). Respecto a los efectos secundarios, cabe destacar el riesgo de infección y reactivaciones de infecciones latentes (VHB, virus JC).

Por último, el fostamatinib es un fármaco que inhibe la tirosinasa esplénica (SyK), y consigue una reducción de la eliminación por parte del bazo de las plaquetas con autoanticuerpos. Sus efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales. (72)

1.3 Discontinuación del tratamiento de la PTI

Como se ha comentado previamente, el uso de los TPO-RA consigue tasas de respuesta del 60-80% a largo plazo. Sin embargo, cada vez hay más publicaciones de casos en los que tras la discontinuación del tratamiento, se observa una respuesta mantenida. Por supuesto, la interrupción de estos fármacos debe realizarse con cautela, teniendo en cuenta factores adicionales como el estilo de vida y la predisposición a fenómenos hemorrágicos.

A pesar de que estos fármacos consiguen su principal objetivo de manera eficaz (estimular la trombopoyesis), se ha visto también que en ciertos pacientes produce otros beneficios, sobre todo con eltrombopag. Según unos resultados preclínicos y evidencias in vivo, se ha demostrado como estos fármacos pueden llegar a provocar una respuesta inmunomoduladora, lo que explica que algunos pacientes con respuesta al tratamiento con eltrombopag podrían ser candidatos a una discontinuación del tratamiento, tras conseguir una remisión sostenida.

A pesar de ser fármacos con buena tolerabilidad, suponen un tratamiento caro, por lo que la posibilidad de discontinuación es de gran interés. Además, el uso crónico de estos fármacos en personas relativamente jóvenes, aunque presenten un buen perfil de seguridad,

puede tener cierto nivel de toxicidad a medio-largo plazo, con aumento de riesgo trombótico y posible alteración del funcionamiento de la médula ósea. (73)

Dentro de los numerosos estudios realizados, tanto prospectivos como retrospectivos, se estima que aproximadamente un 30-40% de los pacientes en tratamiento pueden beneficiarse de una discontinuación con remisión sostenida. A lo largo de este trabajo, nos centraremos en el análisis de los estudios recientes sobre la discontinuación en el tratamiento de eltrombopag, analizando los pacientes candidatos a la interrupción y las características que nos ayuden a pronosticar una remisión sostenida.

2. JUSTIFICACIÓN

La PTI es una enfermedad caracterizada por una destrucción inmunomediada de las plaquetas provocando disminución del recuento plaquetario. Para los pacientes que recaen o son refractarios a corticoides están indicados los análogos del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO), que son opciones atractivas frente a otras más invasivas o con efecto inmunosupresor. Uno de los TPO-RA más utilizado es eltrombopag, obteniendo unas tasas de respuesta completa (RC) mantenida altas con buena tolerancia y aceptable perfil de toxicidad. Sin embargo, la necesidad de tratamiento indefinido o hasta que se evidencie nueva progresión de enfermedad obliga a pensar en la posibilidad de discontinuación en los pacientes con estabilidad del recuento de plaquetas y ausencia de complicaciones hemorrágicas. Las razones esgrimidas para valorar suspensión del tratamiento tienen que ver con los potenciales efectos adversos a medio y largo plazo de estas moléculas tales como aumento de riesgo tromboembólico, mayor probabilidad de fibrosis reticulínica en médula ósea, así como evolución clonal y aparición de síndromes mielodisplásicos. Considerando además criterios farmacoeconómicos que contribuyen de manera inequívoca a la sostenibilidad de Sistema Sanitario, el establecer la posibilidad de acotar la duración de un tratamiento inicialmente diseñado para tratamiento continuo puede ser de gran beneficio.

Cuestiones para plantear

1. ¿Es posible la discontinuación del tratamiento de eltrombopag en un número significativo de pacientes con PTI crónica en nuestro medio?
2. ¿Podemos identificar en práctica real el perfil de paciente candidato a discontinuación?
3. ¿Existen mecanismos inmunológicos que favorezcan la respuesta mantenida?

3. OBJETIVOS

Para dar respuesta a las preguntas de la investigación planteadas, se definen los siguientes objetivos:

Objetivo principal:

Determinar la producción científica mediante una revisión sistemática sobre los resultados que se encuentren en la bibliografía acerca de la posibilidad de realizar una discontinuación del tratamiento con eltrombopag en pacientes con PTI crónica y conocer que parámetros clínicos e inmunológicos pueden predecir una respuesta eficaz y sostenida tras la retirada.

Objetivos específicos:

- Estudiar los principales beneficios que tiene el poder discontinuar el tratamiento
- Estudiar las características clínicas y analíticas que puedan ser factores predictores de buena respuesta sostenida tras la discontinuación
- Analizar los parámetros inmunológicos que expliquen el porqué de la posibilidad de retirada del tratamiento con eltrombopag
- Analizar las últimas evidencias sobre casos en los que se haya realizado la discontinuación con eltrombopag.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Planteamiento metodológico

Estudio descriptivo transversal bibliográfico de los trabajos recuperados mediante revisión bibliográfica.

Todos los datos que se han obtenido y que se utilizan en este trabajo se han obtenido de la consulta directa y acceso, vía Internet, a la literatura científica recogida en las Bases de Datos Bibliográficas Medline (PubMed) y Google Scholar de acuerdo con las siguientes estrategias de búsqueda.

4.2 Estrategias de búsqueda.

Se elaboraron estrategias de búsqueda de perfil sensible, combinando vocabulario controlado (tesauro MESH) con el texto libre en los campos “título” y “resumen”.

Los términos en inglés y en español fueron: “ELTROMBOPAG”, “ITP”, “treatment” (tratamiento), “tapering” (reducción), “discontinuation” (descontinuación), “immune system” (sistema inmune) y “remission” (remisión): Se combinaron los términos de las palabras clave mediante operadores booleanos (AND) y (OR).

De forma paralela y a medida que se fueron incluyendo los estudios según los criterios marcados, también se realizaron búsquedas manuales sobre las referencias bibliográficas de los registros incluidos para estudiar documentos relevantes sobre el tema de la investigación.

La búsqueda y selección de los artículos ha sido llevada a cabo desde noviembre de 2022 hasta enero de 2023.

4.3 Criterios de inclusión y exclusión

4.3.1 Criterios de inclusión

- Artículos que traten sobre la discontinuación del tratamiento con eltrombopag en la PTI refractaria
- Artículos publicados en inglés y/o español
- Artículos recientes, publicados en los últimos 10 años

4.3.2 Criterios de exclusión

- Artículos que no estuvieran actualizados sobre el tema
- Artículos que trataran exclusivamente de romiplostim
- Artículos que no ayudaran al logro de los objetivos de la revisión sistemática.

4.4 Selección de documentos

Se realizó una búsqueda de manera conjunta entre el autor de este trabajo (el investigador principal) y la tutora de este trabajo, para evaluar los títulos y los resúmenes de los artículos recuperados mediante revisión bibliográfica para evaluar si eran relevantes respecto a los criterios de inclusión que definimos al comienzo y eliminando los artículos que cumplieran algún criterio de exclusión, obteniendo un total de 25 artículos.

4.5 Limitaciones del estudio

Debido a las estrategias de búsqueda acordadas y a los criterios de inclusión y exclusión definidos, es posible que no se hayan detectado estudios relevantes que contribuyan al objetivo marcado de este trabajo. Fundamentalmente, debido a que uno de los objetivos ha sido centrarnos en la posibilidad de discontinuar uno de los fármacos análogos de la trombopoyetina (eltrombopag) y no de romiplostim, es posible que, en la selección de artículos, se haya pasado por alto estudios significativos para el tema. No obstante, dado que ha participado en esta selección un grupo de investigadores expertos en el tema y haber revisado con exhaustividad la búsqueda, se estima haber minimizado esta posibilidad.

5. RESULTADOS

5.1 Artículos incluidos en la revisión

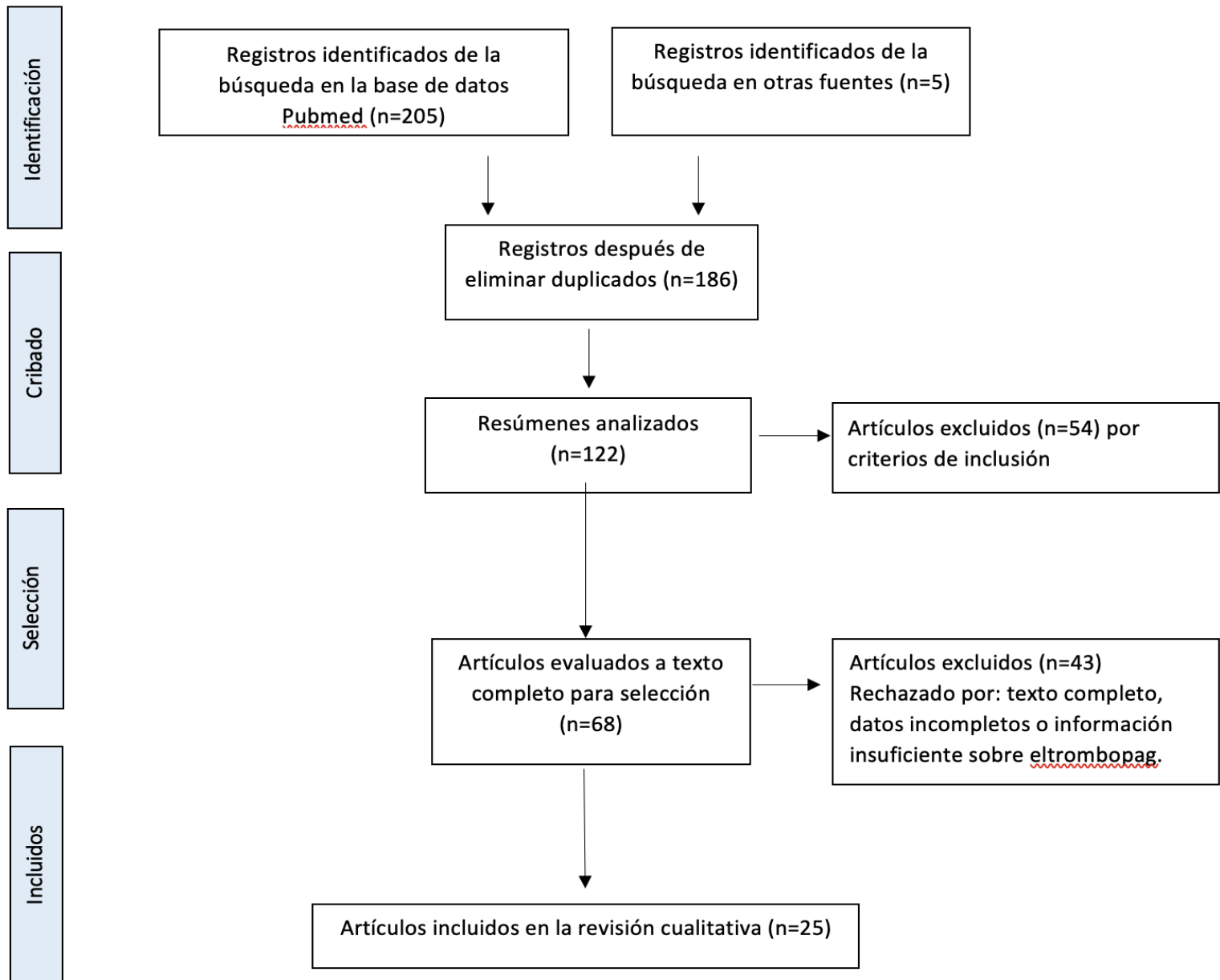


Figura 3 Diagrama de Flujo. Proceso esquematizado de los registros válidos para la revisión. Elaborado a partir la guía PRISMA 2020

Como se ha expuesto en el diagrama de flujo, para esta revisión bibliográfica se han incluido 25 artículos. Cada uno se ha analizado individualmente. Por otro lado, se han incluido de forma resumida los resultados y conclusiones de cada uno de ellos y se han representado en las tablas que vienen a continuación.

Todos los artículos incluidos tratan sobre la posibilidad de discontinuación de eltrombopag. En el apartado de tablas de resultados se han dividido los artículos en 2 grupos: los estudios que analizan el porcentaje de remisión sostenida en un grupo determinado de pacientes, y los estudios que utilizan un método Delphi modificado para desarrollar declaraciones de consenso sobre la discontinuación de los TPO-RA.

5.2 Tablas de resultados.

Tabla 6: Análisis de los principales estudios sobre la discontinuación de eltrombopag

Autor	Año	Tipo de estudio	Muestra (n)	Tipo de TPO-RA	Duración del tratamiento	Pacientes en remisión sostenida	Conclusiones
Ghadaki et al (73)	2013	Estudio observacional retrospectivo	31 pacientes	Eltrombopag Romiplostim	48 semanas	SROT: 9 pacientes 3 de ellos lograron SROT definitivo (10%)	La posibilidad de discontinuación se basa en la capacidad de estos fármacos de restaurar la tolerancia inmune a los antígenos plaquetarios. Esto se basa en la disminución gradual de los anticuerpos antiplaquetarios a medida que se avanzaba con el tratamiento con TPO-RA.
Mahevas et al (74)	2014	Estudio observacional retrospectivo	54 pacientes	18 Eltrombopag 22 Romiplostim 14 Ambos	10 meses (1-70)	Respuesta completa: 20 pacientes. SROT: 8 pacientes. (15%) 3 con eltrombopag 2 rompiplostim	La mayoría de los pacientes que lograron SROT tenían una cifra de plaquetas de más de $300 \times 10^9/L$ previo a la retirada. Un factor importante para considerar la discontinuación es lograr una RC inicial a los TPO-RA.

Gonzalez-Lopez et al (75)	2015	Estudio retrospectivo	N.A	Eltrombopag	5 meses	SROT: 12 pacientes	<p>La principal razón para la discontinuación fue lograr un nivel de plaquetas homeostáticas. Todos los pacientes el nivel de plaquetas era $> 100 \times 10^9/L$ previo a la retirada.</p> <p>Este estudio no logró identificar ningún factor que predijera la posibilidad de discontinuar.</p>
Gonzalez-Lopez et al (76)	2015	Estudio observacional retrospectivo	260 pacientes	Eltrombopag	6 meses	<p>Respuesta completa: 201 pacientes</p> <p>Descontinuación: 80 pacientes</p> <p>SROT: 26 pacientes (10%)</p>	<p>Una buena proporción de pacientes pueden lograr una remisión sostenida tras la retirada de eltrombopag. Sin embargo, matiza que no se han encontrado factores predictores de respuesta durante el estudio, y que esto es uno de los principales retos a conseguir.</p>

Cervinek et al (77)	2015	Estudio observacional retrospectivo	46 pacientes	Eltrombopag Romiplostim	12 meses	Descontinuación: 11 pacientes. SROT: 11 pacientes (24%) 7 con Romiplostim 4 con Eltrombopag	Los pacientes que lograron una remisión sostenida cumplían los siguientes criterios: haber respondido completamente al TPO-RA y haber sido tratado con dosis más bajas de las publicadas.
Mingot-Castellano et al (78)	2018	Estudio observacional retrospectivo	122 pacientes	Eltrombopag 63 Romiplostin 59	25 semanas (8-60)	SROT: 14 pacientes (11,5%) 11 tratados con romiplostim y 3 con eltrombopag.	Si hay ausencia de respuesta a uno de los TPO-RA, la probabilidad de respuesta a un segundo TPO-RA es del 50-80% No se encontraron factores predictores de respuesta en el tipo de TPO-RA usado, esplenectomía, tratamientos previos o el momento de inicio de tratamiento con estos fármacos.

Wang et al (79)	2019	Estudio de caso	1	Eltrombopag	15 semanas	SROT: 1 (100%)	Eltrombopag se considera un fármaco de gran tolerabilidad en pacientes pediátricos y la respuesta debería mantenerse tras su discontinuación.
Lozano et al (80)	2019	Estudio observacional retrospectivo	121 pacientes	67 Eltrombopag 54 Romiplostin	35,2 meses (1 a 67,3)	Eltrombopag: Respuesta completa: 41 pacientes. Descontinuación: 10 pacientes. (24%) Cambio a Romiplostin: 7,7% SROT.	Si bien en este estudio el TPO-RA específico que se suspendió no influyó en la probabilidad de lograr SROT, recibir romiplostin como primer TPO-RA se asoció positivamente con una probabilidad 3 veces mayor de lograr SROT, mientras que el cambio de TPO-RA predijo negativamente las respuestas plaquetas sostenidas.

Lino et al (81)	2020	Estudio observacional retrospectivo	77	Eltrombopag (n=64) Romiplostin (n= 13)	28 días (4-385)	SROT: 32 pacientes (42%) De estos 32 pacientes, 27 eran de reciente diagnóstico. En 8 de ellos hubo una recaída posterior con descenso en el recuento de plaquetas.	Se consideran factores predictores de SROT: La administración de TPO-RA en etapa temprana, un recuento de plaquetas más alto al inicio del tratamiento con TPO-RA y la erradicación de HP en pacientes infectados.
Lucchini et al (82)	2021	Estudio observacional prospectivo	51 Nuevo diagnóstico (22) Persistente (29)	Eltrombopag	24 semanas (reducción dosis hasta semana 32)	Descontinuación: 34 pacientes SROT: 13 pacientes (25%)	La dosis necesaria de TPO-Ra y la cifra de plaquetas diana para conseguir SROT sigue siendo desconocida. Los pacientes que responden a los TPO-RA poseen niveles mayores de TGF-B1 y células T reguladoras, una inhibición de la capacidad fagocítica y mayor número de micropartículas plaquetarias con capacidad antiinflamatoria e inmunomoduladora.

Mahevas et al (83)	2021	Estudio prospectivo	48 pacientes	Eltrombopag 40 Romiplostim 9	24 semanas	Respuesta completa: 27 pacientes. SROT: 25 pacientes (58%)	<p>Los resultados de este estudio demuestran una inesperada y elevada cifra de pacientes que consiguen SROT.</p> <p>La discontinuación es posible en pacientes que consiguen una respuesta completa. Aunque no se encuentra ningún factor predictivo de respuesta, este estudio apoya fuertemente la discontinuación progresiva de los TPO-RA en los pacientes que consigan una respuesta completa.</p>
Oka S et al (84)	2021	Estudio observacional retrospectivo	56 pacientes	Eltrombopag	48 meses	Respuesta completa: 38 pacientes Descontinuación: 28 pacientes SROT: 16 pacientes (29%)	<p>No se encontraron parámetros predictores de respuesta significativos en cuanto a dosis, edad, duración de PTI o tratamientos previos</p> <p>Si se vio como el número absoluto de linfocitos B y NK en el momento de la discontinuación era más alto en los pacientes que consiguieron SROT que en aquellos que sufrieron recaídas.</p>

Cuker et al (85)	2022	Estudio observacional retrospectivo	207 pacientes	Eltrombopag 48 Romiplostim 89	185 días	Descontinuación: 57 pacientes SROT: 36 pacientes (26%)	En este estudio se ve como de todos los pacientes analizados, casi 2/3 sufren una discontinuación del tratamiento. EL motivo más frecuente de retirada del fármaco (42%) fue una mejoría notable de la PTI.
Cooper et al (86)	2022	Estudio observacional prospectivo	105 pacientes	Eltrombopag	5.6 meses	Respuesta completa: 89 pacientes Descontinuación: 44 pacientes SROT: 32 pacientes (30,5%) tras 12 meses.	Este estudio concluye que a pesar de utilizar un tratamiento con eltrombopag de pocos meses, una gran proporción de los pacientes estudiados consiguieron una respuesta sostenida siendo bien tolerado y sin efectos adversos inesperados.

Andres Ramirez et al (87)	2022	Estudio observacional retrospectivo	133 pacientes	Eltrombopag: 75 Romiplostim: 13 Ambos: 45	N.A	Eltrombopag: Descontinuación: 45 pacientes SROT: 25 pacientes (33) Ambos fármacos: Descontinuación: 17 pacientes SROT: 10 pacientes	Este estudio concluye que en 39 de 113 (29%) se logró una respuesta sostenida tras la interrupción del tratamiento tras un seguimiento medio de 28,4 meses tras la interrupción.
Wang et al (88)	2023	Estudio observacional retrospectivo	143 pacientes	Eltrombopag	2 meses	Respuesta completa: 99 pacientes SROT: 25 pacientes (17,5%)	Los pacientes que lograron la RC y comenzaron el tratamiento con eltrombopag lo antes posible, con una duración más larga del tratamiento y una reducción más lenta, tenían una mayor probabilidad de SROT.

Tabla 7 Análisis de las recomendaciones del consenso de expertos sobre cuando considerar la discontinuación del tratamiento con eltrombopag

Artículo	Objetivo	Resultados
Cooper et al (2021) (89)	Hematólogos de Reino Unido completaron una encuesta, mediante la cual, usando un panel Delphi modificado, se buscó desarrollar declaraciones de consenso sobre la discontinuación de los TPO-RA	<p>Estimaron que el 30-35% de sus pacientes eran adecuados para la reducción e interrupción del tratamiento.</p> <p>Esta interrupción debe considerarse tras 6-12 meses de tratamiento en pacientes que desarrollen una respuesta con recuento de plaquetas superior a 50,000 en más del 75% de controles analíticos de los últimos 6 meses.</p> <p>Aun así, concluyen que es necesario más estudios para predecir mejor aquellos pacientes que logren con mayor probabilidad una respuesta sostenida.</p>
Carpenedo et al (2021) (90)	Se utilizó el método Delphi para obtener un acuerdo sobre cinco declaraciones con respecto al inicio de la discontinuación de los TPO-RA. Se consideró el acuerdo cuando el 75% de los expertos aprobaban la declaración. 11 expertos participaron en la votación.	<p>Todos concluyeron que se puede considerar la reducción de la dosis de TPO-RA en pacientes con una respuesta estable y un recuento de plaquetas $>100 \times 10^9/L$ que se mantiene durante al menos 6 meses en ausencia de tratamientos concomitantes.</p> <p>El tratamiento temprano con un TPO-RA está asociado con un aumento de la respuesta parcial o completa significativa. Los expertos también estuvieron de acuerdo en que la interrupción de la terapia con TPO-RA en pacientes seleccionados puede mejorar la calidad de vida.</p>

<p>Cooker et al (2020) (91)</p>	<p>Se realizó este estudio con el objetivo de desarrollar un consenso de expertos sobre cuando es apropiado considerar la discontinuación de los TPO-RA, como reducir el tratamiento y como controlar a los pacientes tras la interrupción. Para ellos se utilizó un método de Panel Delphi modificado por RAND/UCLA.</p>	<p>Este trabajo concluye que es apropiado reducir las TPO-RA en pacientes que tienen recuentos de plaquetas normales o por encima de lo normal, no tienen antecedentes de sangrado mayor y no han requerido una intensificación del tratamiento en los últimos 6 meses.</p> <p>Es inapropiado reducir las TPO-RA en pacientes con recuentos bajos de plaquetas. La duración de la ITP, los meses de TPO-RA o el momento de la respuesta plaquetaria a TPO-RA no tuvo un impacto en la orientación del panel sobre la idoneidad para disminuir.</p>
---------------------------------	---	--

6. DISCUSIÓN

El agente trombopoyético eltrombopag tiene un papel fundamental en el tratamiento de segunda línea de la PTI. La constatación de que una proporción considerable de pacientes pueden beneficiarse de una interrupción del tratamiento con eltrombopag manteniendo la respuesta plaquetaria permite plantearse uno de los objetivos más interesantes en el tratamiento de la PTI, tanto desde una perspectiva farmacoeconómica como el de evitar los efectos potencialmente perjudiciales de un tratamiento crónico.

En primer lugar, hay que tener en cuenta los potenciales efectos adversos del fármaco a medio-largo plazo. Uno de los más importantes y preocupantes es el riesgo tromboembólico por su capacidad de estimulación de la formación de plaquetas y de micropartículas hemostáticamente más activas. En el ensayo aleatorizado RAISE (n=197), la incidencia de trombosis fue del 2% en los pacientes tratados con eltrombopag frente al 0% del grupo control. (92) En el estudio EXTEND (n=302), la tasa global de eventos tromboembólicos fue del 6%. (93). En un metaanálisis se observó que, la mayoría de las ratios de riesgo relativo mostraron una clara relación directa entre el tratamiento con TPO-RA y la trombosis. (94)

Un estudio publicado por Wang et al en 2019 señaló que a pesar de que eltrombopag era un fármaco muy bien tolerado, el riesgo de eventos tromboembólicos era aproximadamente de 3%. No solo esto, sino que señalaba que la mielofibrosis era un efecto adverso potencialmente grave ante la toma de eltrombopag a largo plazo, debido fundamentalmente a la estimulación de megacariocitos que liberan diversos factores de crecimiento y citoquinas que promueven la síntesis de colágeno de los fibroblastos. (79) Ghanima et al observaron que la fibrosis de la médula ósea estaba presente en la mayoría de los pacientes tratados con TPO-RA durante al menos dos años. Aun así, es cierto que no se han documentado alteraciones a nivel de la médula ósea o trastornos mielodisplásicos clínicamente relevantes. (97) No obstante, eltrombopag no deja de ser un fármaco que requiere de estrecho seguimiento clínico para vigilar su seguridad.

Otro punto de controversia debe ser la obligación que tenemos los sanitarios de aplicar criterios de sostenibilidad siempre y cuando sea seguro. En todos los países de

nuestro entorno, el gasto sanitario ha crecido durante los últimos años de forma progresiva, con una tasa de aumento que en ocasiones es superior al crecimiento del producto interior bruto del propio país. Un mayor acceso de la población a la sanidad, una pirámide poblacional especialmente envejecida, sobre todo en España que consume más recursos y la aparición de nuevos fármacos que son más seguros y eficaces, pero más costosos, contribuyen al gran aumento de gasto sanitario actual. Eltrombopag es un ejemplo perfecto de lo comentado anteriormente. Se trata de un fármaco bien tolerado, eficaz y seguro, pero económicamente costoso. Tras la realización de un modelo coste-consecuencia realizado en 2021 se concluyó que el coste medio del tratamiento con eltrombopag por paciente respondedor era de 14.732,65 euros. (98) Además, un ensayo aleatorizado controlado con placebo (RAISE) junto a dos ensayos complementarios determinaron que, aunque eltrombopag fuera un tratamiento seguro y eficaz para la PTI, no se considera un uso rentable de los recursos del NHS para el tratamiento de la PTI crónica. (99) Por eso, la suspensión del fármaco puede contribuir de forma beneficiosa a la reducción del gasto sanitario.

Sin embargo, la decisión de discontinuar el tratamiento debe ser cuidadosamente evaluada ya que puede no tener éxito, lo que podría requerir la reintroducción del fármaco. Por tanto, al disponer de una reciente evidencia que señala que una proporción de enfermos tratados con eltrombopag pueden beneficiarse de una discontinuación logrando remisiones sostenidas a largo plazo, cobra gran importancia considerar la retirada del fármaco en pacientes que tengan elevadas posibilidades de mantener una respuesta a largo plazo.

Como se ha analizado en este trabajo, se dispone de numerosos artículos que demuestran que una proporción de pacientes es candidata a una discontinuación y a una remisión sostenida.

En los primeros estudios analizados en este trabajo, del año 2013 por Ghadaki et al, se realizó un estudio retrospectivo con 31 pacientes de los cuales todos ellos lograron una respuesta completa al TPO-RA. Esto demuestra como estos fármacos no solo son bien tolerados, sino que presentan una gran eficacia clínica a los pocos meses de tratamiento, concretamente tras 48 semanas. (73). De estos 31 pacientes fueron 3 de ellos los que lograron una respuesta sostenida a largo plazo. En este estudio ya se llegó a la conclusión de que la posibilidad de discontinuar está bastante relacionada con la capacidad que tiene eltrombopag

de restaurar la tolerancia inmune, ya que objetivaron un claro descenso de los anticuerpos antiplaquetarios a medida que avanzaba el tratamiento.

Otro estudio analizado como es el de Mehevas et al en 2014, apunta como característica esencial lograr una respuesta completa al fármaco previo a la realización de la discontinuación. De los 28 pacientes que lograron una respuesta completa en este estudio, 20 fueron candidatos a la discontinuación. A pesar de ello, un 15% logró una respuesta sostenida en el tiempo. Aun así, este estudio concluyó que un factor fundamental para lograr una discontinuación efectiva era que los pacientes debían lograr una RC, ya que un 30% de ellos fueron los que consiguieron SROT. (74)

Este mismo autor, en la actualización del estudio publicado en 2021, sorprendentemente consiguió una tasa de remisión sostenida del 52%. Con los resultados y las limitaciones de este estudio retrospectivo, se concluyó que es más que posible lograr remisiones sostenidas tras la interrupción con eltrombopag, siempre que se haya conseguido una RC plaquetaria antes de la discontinuación. (83)

En cuanto a la duración óptima de tratamiento, hay estudios como el de Cooper et al en 2022, que sugieren que se puede lograr una remisión efectiva sin la necesidad de tratamientos prolongados. En este estudio, se analizaron 105 pacientes de los cuales 89 lograron una respuesta completa al tratamiento. De todos ellos un 30% lograron SROT con una media de duración de tratamiento de 5-6 meses. Con estos datos, el estudio pudo concluir que a pesar de que la duración de tratamiento fuera corta, se logró un porcentaje de remisión del 30% y apoya de nuevo la importancia de lograr RC. (86)

En el estudio más reciente publicado hasta la fecha por Wang et al (2023) se analizó el porcentaje de remisión sostenida en la población pediátrica. Este estudio resaltó la importancia que tenía la respuesta completa al fármaco y, sobre todo, pudo concluir que los pacientes que comenzaron el tratamiento con eltrombopag lo antes posible, con una duración de tratamiento más larga y una reducción más lenta, tenían más probabilidades de lograr SROT. (88)

En el estudio de Zaja et al (2020) se propone un algoritmo a seguir para la discontinuación del fármaco. En este estudio, se recomienda un periodo de tratamiento de 24 semanas con eltrombopag evaluando la respuesta al finalizar el periodo. Si no hay respuesta completa al fármaco no se aconseja la discontinuación. Si el paciente responde, se indicaría una reducción de dosis de 25 mg cada dos semanas entre la semana 25 y 32. Por último, se indicaría una interrupción del fármaco con un periodo de observación de la semana 33 a la 52. (95)

Una vez revisada toda la evidencia científica publicada, puede concluirse que sigue sin haber claros factores predictores de respuesta. Sin embargo, algunos datos señalan ciertos parámetros importantes a la hora de predecir la posibilidad de lograr una respuesta sostenida.

El más importante actualmente, según la bibliografía hasta la fecha, es sin duda el recuento de plaquetas. Pacientes que presenten un nivel de plaquetas estable o similar al basal previo ($>50 \times 10^9/L$ / $>100 \times 10^9/L$) tienen una probabilidad mayor de conseguir una remisión duradera, especialmente al inicio del tratamiento. (89,90,91) Otro de los factores predictivos de buena respuesta es el momento de inicio de tratamiento, ya que se ha visto que estos fármacos podrían tener cierta capacidad inmunomoduladora, y, por tanto, cuanto antes se utilizan en el curso de la enfermedad, más reversible puede llegar a ser. Otros factores señalados son: la esplenectomía previa al tratamiento con TPO-RA, el sexo femenino y la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes previamente infectados. (81,95)

En cambio, deberíamos tener posibles factores predictivos negativos, como pueden ser:

- Niveles de plaquetas inestables ($<30 \times 10^9/L$ o $<50 \times 10^9/L$ con síntomas hemorrágicos).
- Pacientes con dosis máximas de eltrombopag durante un periodo prolongado de tiempo sin respuesta
- Pacientes con otras comorbilidades o terapias concomitantes donde la cumplimentación del tratamiento es deficiente. (95)

Por último, también se ha podido analizar la relación entre la TPO endógena y la respuesta a los TPO-RA, identificándose en un estudio un punto de corte de <95 pg/ml como valor que podría discriminar respondedores y no respondedores. Se comentó la posible relación proporcionalmente inversa entre los niveles séricos de TPO y la respuesta a los TPO-RA. A pesar de todo, en la actualidad se sigue investigando para poder encontrar un recuento de plaquetas y una dosis “diana” que sirva de punto de corte para poder predecir el éxito de la discontinuación. (82)

El segundo de los grandes objetivos de los estudios hasta ahora ha sido entender los mecanismos inmunológicos que puedan estar involucrados en la estabilidad de la enfermedad tras el tratamiento con estos fármacos.

Se sabe que lo que se logra tras el tratamiento trombopoyético es una regulación inmune. En primer lugar, los TPO-RA podrían reducir significativamente los anticuerpos antiplaquetarios séricos debido a un “rescate” de los T-CD4+, que son células reguladoras. Este desequilibrio de los linfocitos reguladores T-CD4+ está claramente presente en los pacientes con PTI. Otra de las posibles causas de la consecución de una respuesta prolongada podría estar relacionada con el propio mecanismo de acción de los fármacos, puesto que podría darse gracias a esa continua activación de la vía JAK2/STAT5 quinasas. Con estas hipótesis, se han planteado ya posibles tratamientos combinados con TPO-RA y terapias dirigidas hacia células B y T para conseguir la auto-tolerancia plaquetaria. (74)

La situación inmunitaria también se ha considerado como posible factor predictivo en algunos estudios en los que se explica como el número tanto de linfocitos B como de NK eran más elevados a la discontinuación que previo al inicio del tratamiento. Se reconoce fundamentalmente la importancia de las células NK, las cuales se encuentran disminuidas en enfermedades autoinmunes como la PTI. Se describe la importancia de sus efectos inmunosupresores y control de la excesiva formación de Ac ya que también se encargan de regular a los linfocitos B. Por ello, se considera que niveles elevados de células B y NK podrían ser buenos factores predictivos. (84)

Determinadas sustancias liberadas por las plaquetas proliferantes podrían tener cierta relevancia. Entre ellas la TFG-Beta1 (una citoquina antiinflamatoria) y ciertos ectosomas y vacuolas con mucha importancia en la comunicación intracelular con posible acción inmunorreguladora. (82)

Otro de los mecanismos inmunológicos estudiados es el de los receptores Fc gamma que presentan tres variantes activadoras del sistema inmunitario (I, IIa y III) y una inhibidora (IIb). Un estudio biológico reciente señala que, mediante el tratamiento con eltrombopag, se estimularía la acción de la variante inhibidora, provocando una acción inmunomoduladora que llegue a antagonizar la estimulación anormal producida en la PTI. Esto podría explicar, por qué el comienzo temprano de los TPO-RA puede ser importante para lograr una respuesta estable sin tratamiento. (95)

Por tanto, estos fármacos lo que logran es un incremento en la exposición a antígenos plaquetarios, que pueden llegar a restaurar la tolerancia a las propias plaquetas, de una manera similar a como se produce en la hemofilia y los anticuerpos inhibidores del factor VIII. En la actualidad sigue cobrando gran importancia entender estos mecanismos para poder desarrollar nuevos factores predictores de respuesta. (75)

A pesar de todos los artículos evaluados en este trabajo, todavía queda mucha investigación para poder determinar de manera clara los candidatos a una discontinuación del tratamiento. Fundamentalmente, la realización de más estudios prospectivos es necesaria con el fin de poder realizar unas recomendaciones precisas sobre los factores predictores de respuesta. Aun así, queda claro que la posibilidad de discontinuación es una realidad y considerarla en un grupo de pacientes es fundamental, sobre todo en aquellos que respondan completamente al fármaco y logran cifras de plaquetas estables. Otra consideración a plantear es evaluar también los estudios que específicamente estudien las respuestas a romiplostim y más adelante a avatrombopag.

7. CONCLUSIONES

1. Alrededor de 30% de los pacientes tratados con eltrombopag son candidatos a una discontinuación del tratamiento y logran remisiones sostenidas exitosas ayudando a evitar efectos secundarios a largo plazo.
2. La capacidad inmunomoduladora de eltrombopag mediante diferentes mecanismos es la principal razón patogénica que avala la discontinuación y nos abre el camino para buscar nuevos factores inmunológicos predictores de respuesta.
3. Un inicio temprano en el tratamiento con eltrombopag está asociado a mejores tasas de respuesta siendo esta completa y estable.
4. La discontinuación debe ser paulatina. Consideramos características favorables para indicarla aquel que mantenga recuentos de plaquetas entre $50-100 \times 10^9/L$ durante al menos 6 meses sin necesidad de tratamientos concomitantes, ausencia de factores de riesgo hemorrágico y respuesta inicial precoz.
5. Son necesarios más estudios prospectivos que avalen esta estrategia de manejo en pacientes con PTI con el fin de tener mayor conocimiento a la hora de plantearnos la discontinuación y definir claros factores predictores de respuesta

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Vaillant J, Gupta AA. ITP-Immune Thrombocytopenic Purpura. StatPearls [Internet] Treasure Island. 2022
2. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2013;27(3):495–520. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2013.03.001>
3. McKenzie CGJ, Guo L, Freedman J, Semple JW. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol* [Internet]. 2013;163(1):10–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12480>
4. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* [Internet]. 2009;145(2):235–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x>
5. Heitink-Pollé K, Uiterwaal C, Porcelijn L, Tamminga R, Smiers FJ, Van Woerden NL. Intravenous immunoglobulin vs. observation in childhood immune thrombocytopenia: A randomized controlled trial. *Blood*. 2018;132:883–91.
6. 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;113(11):2386–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>
7. 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;3(23):3829–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>
8. Bakchoul T, Sachs UJ. Destrucción de plaquetas en la trombocitopenia inmune. Comprender los mecanismos. *Hemostasiado*. 2016;36:187–94.
9. Audia S, Mahévas M, Nivet M, Ouandji S, Ciudad M, Bonnotte B. Trombocitopenia inmunitaria: Avances recientes en la patogénesis y los tratamientos. *Hemasfera*. 2021;5.
10. Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, Gernsheimer T, Adamson JW, Slichter S. Mecanismos de trombocitopenia en la púrpura trombocitopénica autoinmune crónica.



- Evidencia de deterioro de la producción de plaquetas y aumento del aclaramiento plaquetario. *J Clin Investig*. 1987;80:33–40.
11. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman N. Espectro de clases de Ig, especificidades y títulos de antiglicoproteínas séricas en púrpura trombocitopénica idiopática crónica. *Sangre*. 1994;83:1024–32.
 12. Boylan B, Chen H, Rathore V, Paddock C, Salacz M, Friedman KD, et al. Anti-GPVI-associated ITP: an acquired platelet disorder caused by autoantibody-mediated clearance of the GPVI/FcRgamma-chain complex from the human platelet surface. *Blood* [Internet]. 2004;104(5):1350–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-03-0896>
 13. Berchtold P, Wenger M. Autoantibodies against platelet glycoproteins in autoimmune thrombocytopenic purpura: Their clinical significance and response to treatment. *Blood*. 1993;81:1246–50.
 14. Jhonsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *Hematology*. 2012;2012:306–12.
 15. 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;146(6):585–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07717.x>
 16. Thota S, Kistangari G, Daw H, Spiro T. Immune thrombocytopenia in adults: an update. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2012;79(9):641–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.79a.11027>
 17. Rodeghiero F. ITP and thrombosis: an intriguing association. *Blood Adv* [Internet]. 2017;1(24):2280. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2017007989>
 18. Neunert C, Arnold DM. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review: reply. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2015;13(8):1522–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.13019>
 19. Arnold DM. Complicaciones hemorrágicas en la trombocitopenia inmune. *Hematología Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:237–42.
 20. Sanz J, Manzano M, Bello F, Álvarez Román T, Salces M, Pollmar R. Platelet Apoptosis and PAI-1 are Involved in the Pro-Coagulant State of Immune Thrombocytopaenia

- Patients Treated with Thrombopoietin Receptor Agonists. *Thromb Haemost.* 2019;119(4):645–59.
21. Hollenhorst MA, Al-Samkari H, Kuter DJ. Markers of autoimmunity in immune thrombocytopenia: prevalence and prognostic significance. *Blood Adv* [Internet]. 2019;3(22):3515–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000400>
 22. Conde D, Cruz I, Zhang MA, López H, Afshar-Kharghan V. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J Exp Med.* 2005;201(6):871–9
 23. Qu M, Liu Q, Zhao HG. Bajo recuento de plaquetas como factor de riesgo de infecciones en pacientes con trombocitopenia inmune primaria: una evaluación retrospectiva. *Ann Hematol.* 2018;97:1701–6.
 24. 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;41 Suppl 5(Suppl. 5):1–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000492187>
 25. Zhao Y-Q. Advances in diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2009;31(5):517–21.
 26. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* [Internet]. 2009;113(26):6511–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-01-129155>
 27. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B. 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.* 2017;92(6):493–500.
 28. Arnold DM, Nazy I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N, et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv* [Internet]. 2017;1(25):2414–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010942>
 29. Bussel JB, Tomiyama Y, Michel M, Provan D, Hou M, Santoro C. Physicians' perceptions on causes of primary and secondary ITP and leading causes of misdiagnosis: Results from the ITP World Impact Survey (I-WISH). *HemaSphere.* 2019;

30. 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;3(22):3780–817. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>
31. Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2002;8(1):73–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/107602960200800110>
32. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N. Efectos de la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune: una revisión sistemática. *Sangre*. 2009;113:1231–40.
33. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. Guía clínica de ACG: Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:212–39.
34. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. directriz de práctica basada en la evidencia para la trombocitopenia inmune. *Sangre*. 2011;117:4190–207.
35. Jarque I, Andreu R, Llopis I, De La Rubia J, Gomis F, Senent L. Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: Short Report. *Br J Haematol* [Internet]. 2001;115(4):1002–3.
36. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. El riesgo de sangrado y la historia natural de púrpura trombocitopénica idiopática en pacientes con recuentos de plaquetas bajos persistentes. *Arch Intern Med*. 2000;160:1630–8.
37. Ekstrand C, Linder M, Cherif H, Kieler H, Bahmanyar S. Mayor susceptibilidad a las infecciones antes del diagnóstico de trombocitopenia inmune. *J Thromb Haemost*. 2016;14:807–14
38. Miltiados O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood* [Internet]. 2020;135(7):472–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2019003599>
39. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*

- [Internet]. 2010;362(7):600–13. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0904084>
40. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* [Internet]. 2016;3(10):e489–96. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30109-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30109-0)
41. Zhou Z, Qiao Z, Li H, Luo N, Zhang X, Xue F, et al. Different dosages of intravenous immunoglobulin (IVIg) in treating immune thrombocytopenia with long-term follow-up of three years: Results of a prospective study including 167 cases. *Autoimmunity* [Internet]. 2016;49(1):50–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/08916934.2015.1104671>
42. Newland A, Godeau B, Priego V, Viallard J-F, López Fernández MF, Orejudos A, et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol* [Internet]. 2016;172(2):262–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13827>
43. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* [Internet]. 2008;99(1):4–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1160/TH07-08-0513>
44. Eshghi P, Abolghasemi H, Akhlaghi AA, Ashrafi F, Bordbar M, Hajifathali A, et al. Patient and physician perspectives in the management of immune thrombocytopenia in Iran: Responses from the ITP World Impact Survey (I-WISh). *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2023;29:10760296221130336. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/10760296221130335>
45. Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood* [Internet]. 2013;121(23):4782–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-12-467068>

46. Ghanima W, Gernsheimer T, Kuter DJ. How I treat primary ITP in adult patients who are unresponsive to or dependent on corticosteroid treatment. *Blood* [Internet]. 2021;137(20):2736–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2021010968>
47. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica* [Internet]. 2019;104(6):1112–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2018.212845>
48. González KJ, Zuluaga SO, DaRos CV, Rodríguez PP, Martí AC. Sequential treatment with thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): experience in our center. *Ann Hematol* [Internet]. 2017;96(3):507–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-016-2896-3>
49. Piccin A, Amadii G, Natolino F, Billio A, Cortelazzo S. Idiopathic thrombocytopenic purpura resistant to eltrombopag, but cured with romiplostim. *Blood Transfus* [Internet]. 2014;12 Suppl 1:s149-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2450/2013.0289-12>
50. Mazza P, Minoia C, Melpignano A, Polimeno G, Cascavilla N, Di Renzo N, et al. The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a “real life” retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol* [Internet]. 2016;95(2):239–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-015-2556-z>
51. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* [Internet]. 2012;119(25):5989–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-11-393975>
52. Vlachodimitropoulou E, Chen Y-L, Garbowski M, Koonyosying P, Psaila B, Sola-Visner M, et al. Eltrombopag: a powerful chelator of cellular or extracellular iron(III) alone or combined with a second chelator. *Blood* [Internet]. 2017;130(17):1923–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-10-740241>
53. D’Arena G, Guariglia R, Mansueto G, Martorelli MC, Pietrantuono G, Villani O, et al. No cross-resistance after sequential use of romiplostim and eltrombopag in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* [Internet]. 2013;121(7):1240–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-11-465575>

54. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, Desmond R, Tang Y, Dumitriu B, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;367(1):11–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1200931>
55. Bao W, Bussel JB, Heck S, He W, Karpoff M, Boulad N, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood* [Internet]. 2010;116(22):4639–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-04-281717>
56. González-Porras JR, Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol* [Internet]. 2019;10:2040620719837906. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2040620719837906>
57. Gibiansky E, Zhang J, Williams D, Wang Z, Ouellet D. Population pharmacokinetics of eltrombopag in healthy subjects and patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2011;51(6):842–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0091270010375427>
58. Janssens A, Rodeghiero F, Anderson D, Chong BH, Boda Z, Pabinger I, et al. Changes in bone marrow morphology in adults receiving romiplostim for the treatment of thrombocytopenia associated with primary immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* [Internet]. 2016;95(7):1077–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-016-2682-2>
59. Ghanima W, Geyer JT, Lee CS, Boiocchi L, Imahiyerobo AA, Orazi A, et al. Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: a single-center, long-term follow-up. *Haematologica* [Internet]. 2014;99(5):937–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2013.098921>
60. Brynes RK, Wong RSM, Thein MM, Bakshi KK, Burgess P, Theodore D, et al. A 2-year, longitudinal, prospective study of the effects of eltrombopag on bone marrow in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Acta Haematol* [Internet]. 2017;137(2):66–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000452992>
61. Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? Thrombosis in ITP. *Am J Hematol*. 2016;91(1):39–45

62. Khellaf M, Michel M, Quittet P, Viallard J-F, Alexis M, Roudot-Thoraval F, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* [Internet]. 2011;118(16):4338–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-03-340166>
63. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* [Internet]. 2004;104(9):2623–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-03-1168>
64. Kumar S, Diehn FE, Gertz MA, Tefferi A. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. *Ann Hematol* [Internet]. 2002;81(6):312–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-002-0461-8>
65. Gonzalez-Porras JR, Escalante F, Pardal E, Sierra M, Garcia-Frade LJ, Redondo S, et al. Hemostasia de Castilla y León. Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yrs-old patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013;91(3):236–41.
66. Zychowicz A, Radkowiak D, Lasek A, Małczak P, Witowski J, Major P, et al. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia in patients with a very low platelet count. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne* [Internet]. 2018;13(2):157–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5114/wiitm.2018.7584>
67. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* [Internet]. 2001;97(9):2549–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v97.9.2549>
68. Yong M, Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Fryzek JP, et al. Mortality risk in splenectomised patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2010;21(1):12–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2009.10.003>
69. Enger C, Bennett D, Forssen U, Fogarty PF, McAfee AT. Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* [Internet]. 2010;92(2):289–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-010-0636-3>

70. Peñalver FJ, Jiménez-Yuste V, Almagro M, Alvarez-Larrán A, Rodríguez L, Casado M. Multi-institutional Retrospective Spanish Study Group on the Use of Rituximab in Refractory ITP. Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients. *Ann Hematol*. 2006;85(6):400–6.
71. Hammond WA, Vishnu P, Rodriguez EM, Li Z, Dholaria B, Shreders AJ, et al. Sequence of splenectomy and rituximab for the treatment of steroid-refractory immune thrombocytopenia: Does it matter? *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2019;94(11):2199–208. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.05.024>
72. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelínski 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;93(7):921–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25125>
73. Ghadaki B, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists: Sustained ITP Remissions after TPO Receptor Agonists. *Transfusion* [Internet]. 2013;53(11):2807–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/trf.12139>
74. 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. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12888>
75. González-López TJ, Sánchez-González B, Pascual C, Arefi M, de Cabo E, Alonso A, et al. Sustained response after discontinuation of short-and medium-term treatment with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia. *Platelets* [Internet]. 2015;26(1):83–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/09537104.2013.870987>
76. González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, Fernández-Fuertes F, Sánchez-González B, Caparrós I. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia: Discontinuation of Eltrombopag in Primary ITP. *Am J Hematol*. 2015;90(3):E40-43.

77. Červinek L, Mayer J, Doubek M. Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults. *Int J Hematol* [Internet]. 2015;102(1):7–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-015-1793-1>
78. Mingot-Castellano ME, Caparrós IS, Fernández F, Perera-Alvarez MDM, Jimenez-Bárcenas R, Casaus García A, et al. Treatment characteristics, efficacy and safety of thrombopoietin analogues in routine management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 2018;29(4):374–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0000000000000726>
79. Wang X, Liu X, Wang L, Wang J-Y, Li A. Successful discontinuation of eltrombopag in one child with refractory primary immune thrombocytopenia and literature review. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 2019;30(2):71–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mbc.0000000000000794>
80. 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;9(1):16680. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-53209-y>
81. 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. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-020-02893-y>
82. 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. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.17334>
83. Mahevas M, Guillet S, Viallard J-F, Gobert D, Malphettes M, Cheze S, et al. Rate of prolonged response after stopping thrombopoietin-receptor agonists treatment in primary immune thrombocytopenia (ITP): Results from a nationwide prospective multicenter

- interventional study (STOPAGO). *Blood* [Internet]. 2021;138(Supplement 1):583–583. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-152767>
84. Oka S, Ono K, Nohgawa M. The association of lymphocyte phenotypes and outcomes after discontinuing eltrombopag in immune thrombocytopenia. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021;75(5):e14057. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.14057>
85. Cuker A, Lal L, Roy A, Elliott C, Carlyle M, Martin C, et al. Thrombopoietin receptor agonist discontinuation rates and reasons among patients with immune thrombocytopenia: a study of administrative claims linked with medical chart review. *Ann Hematol* [Internet]. 2022;101(9):1915–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-022-04888-7>
86. Cooper N, Ghanima W, Vianelli N, Valcárcel D, Yavaşoğlu I, Melikyan A, et al. S292: Sustained response off treatment in eltrombopag-treated patients with itp who are refractory or relapsed after first-line steroids: Primary analysis of the phase ii taper trial. *HemaSphere* [Internet]. 2022;6:193–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.hs9.0000844060.38812.e6>
87. Lopez R, Román A, Pollmar R, Salces M, Gutierrez M, Perez G. Discontinuation of thrombopoietin receptor agonists: A 10 year real-world experience from an academic hospital in Madrid. *Blood*. 140:2676–7.
88. Wang Z, Wang L, Liu Y, Meng J, Dong S, Ma J, et al. Sustained response off treatment in eltrombopag for children with persistent/chronic primary immune thrombocytopenia: A multicentre observational retrospective study in China. *Br J Haematol* [Internet]. 2023; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.18842>
89. Cooper N, Hill QA, Grainger J, Westwood J-P, Bradbury C, Provan D, et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonist therapy in patients with immune thrombocytopenia: Results from a modified Delphi panel. *Acta Haematol* [Internet]. 2021;144(4):418–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000510676>
90. Carpenedo M, Baldacci E, Baratè C, Borchellini A, Buccisano F, Calvaruso G, et al. Second-line administration of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Italian Delphi-based consensus recommendations. *Ther Adv Hematol* [Internet]. 2021;12:20406207211048360. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/20406207211048361>

91. Cuker A, Despotovic JM, Grace RF, Kruse C, Lambert MP, Liebman HA. Aqueo de los agonistas del receptor de trombopoyetina en la trombocitopenia inmune primaria: consenso de expertos basado en el método del panel Delphi modificado por RAND/UCLA. *Res Pract Thromb Haemost.* 8:69–80.
92. 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. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60959-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60959-2)
93. 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;130(23):2527–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-04-748707>
94. Tjepkema M, Amini S, Schipperus M. Risk of thrombosis with thrombopoietin receptor agonists for ITP patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2022;171(103581):103581. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103581>
95. Zaja F, Carpenedo M, Baratè C, Borchiellini A, Chiurazzi F, Finazzi G, et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Real-world recommendations. *Blood Rev* [Internet]. 2020;41(100647):100647. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2019.100647>
96. Taylor A, Westwood JP, Laskou F, McGuckin S, Scully M. Thrombopoietin receptor agonist therapy in thrombocytopenia: ITP and beyond. *Br J Haematol* [Internet]. 2017;177(3):475–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14564>
97. Ghanima W, Junker P, Hasselbalch HC, Boiocchi L, Geyer JT, Feng X, et al. Fibroproliferative activity in patients with immune thrombocytopenia (ITP) treated with thrombopoietic agents: Bone Marrow in ITP Treated with Thrombopoietic Agents. *Br J Haematol* [Internet]. 2011;155(2):248–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08845.x>
98. González-Porras JR, Parrondo García FJ, Anguita E. Cost-per-responder analysis for eltrombopag and rituximab in the treatment of primary immune thrombocytopenia in

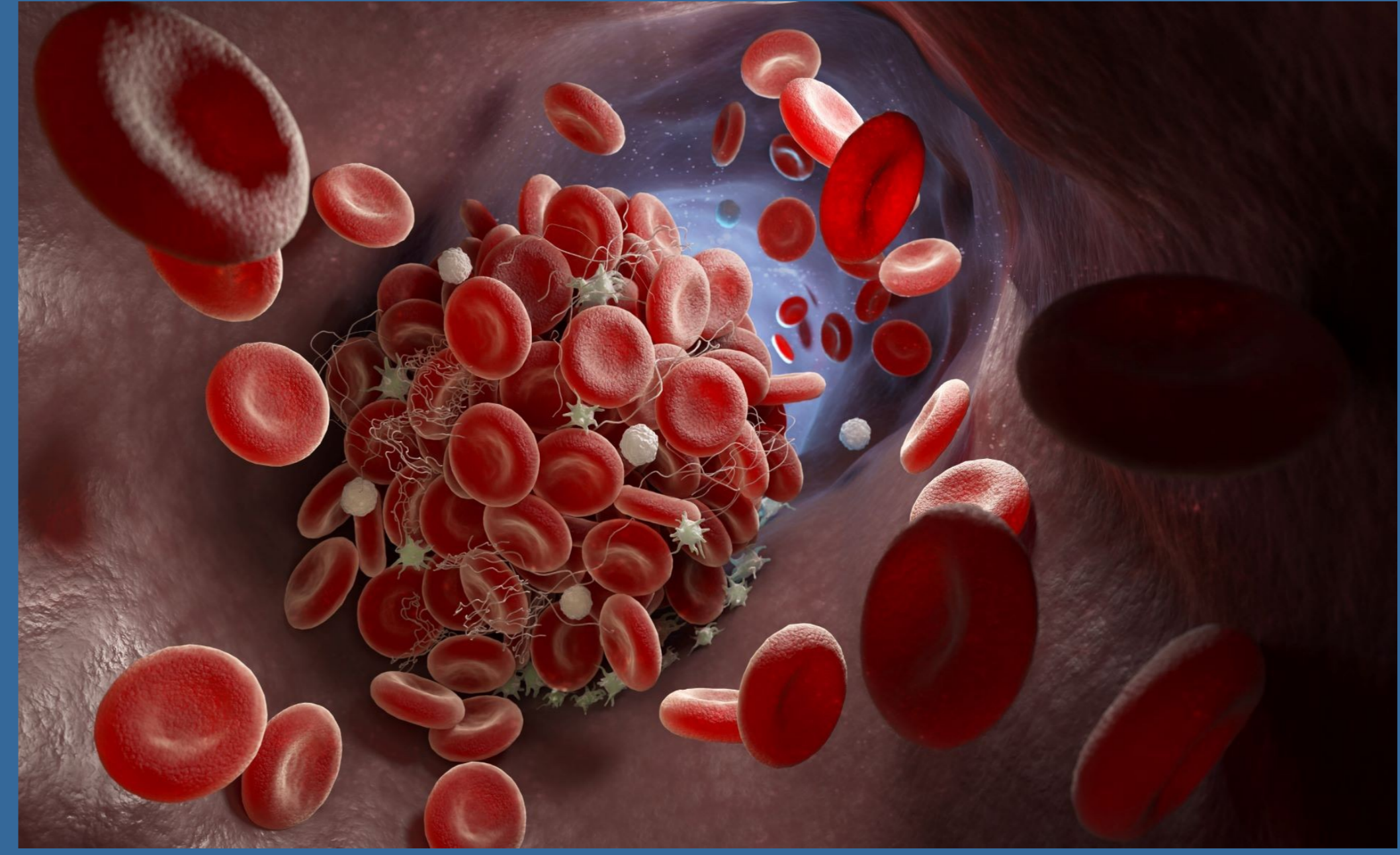


Spain. Farm Hosp [Internet]. 2020;44(6):279–87. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.7399/fh.11525>

99. Boyers D, Jia X, Jenkinson D, Mowatt G. Eltrombopag for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a NICE single technology appraisal: A NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2012;30(6):483–95

Estrategia de discontinuación con Eltrombopag en la trombocitopenia inmune primaria crónica

Revisión Bibliográfica
CARLOS MASQUEFA BAIXAULI
Tutor: Isabel Picón Roig



Introducción

La trombocitopenia inmune primaria, es una enfermedad adquirida caracterizada por una destrucción acelerada de las plaquetas y una producción deficiente de las mismas.

Para los pacientes que recaen o son refractarios a corticoides están indicados los análogos del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO), que son opciones atractivas frente a otras más invasivas o con efecto inmunosupresor. Uno de los TPO-RA más utilizado es eltrombopag, obteniendo unas tasas de respuesta completa (RC) mantenida altas con buena tolerancia y aceptable perfil de toxicidad.

Las altas tasas de respuestas duraderas obligan a pensar en la posibilidad de discontinuación manteniendo una respuesta sostenida.

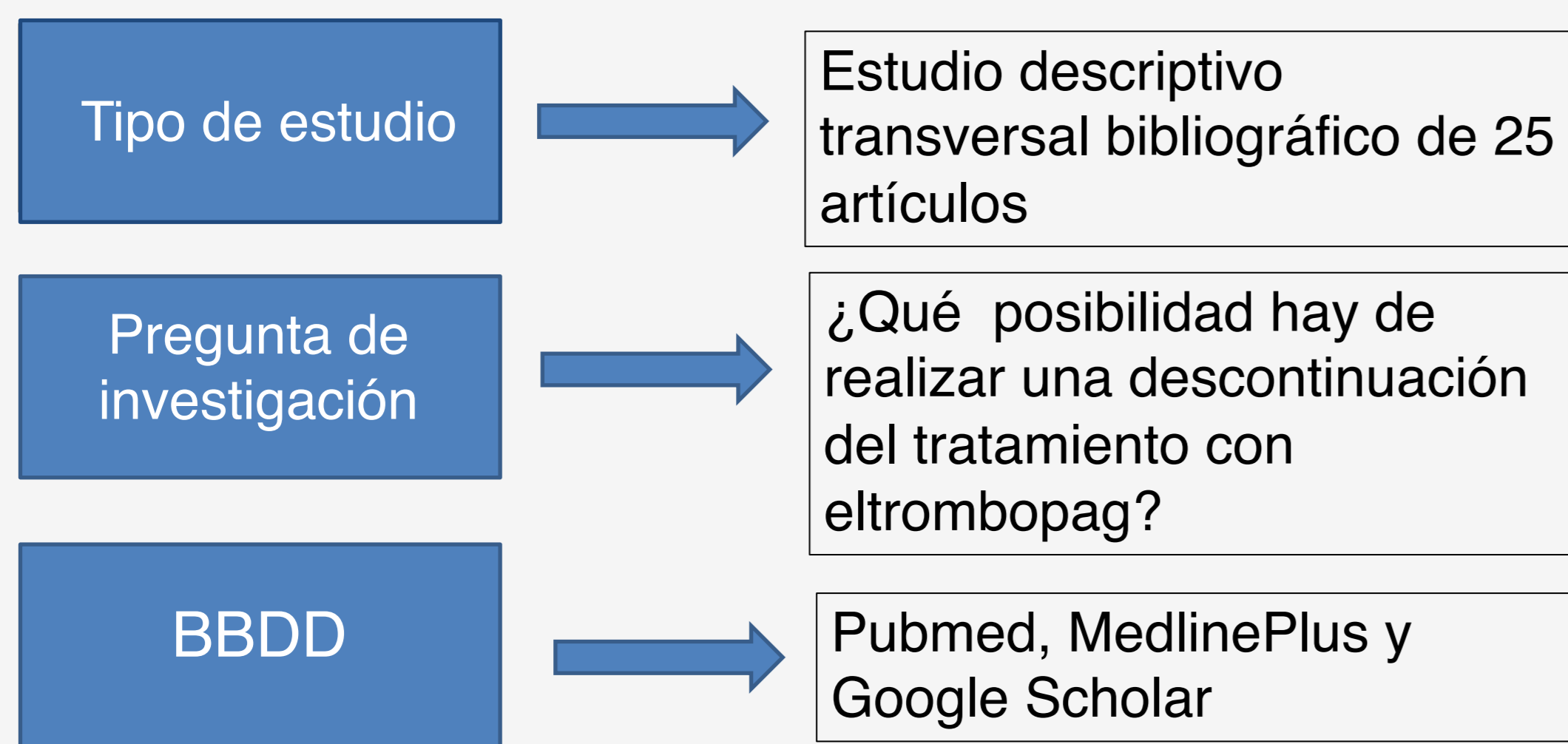
Objetivos

Objetivo principal: Analizar la posibilidad de realizar una discontinuación en el tratamiento con eltrombopag en pacientes con PTI crónica.

Objetivos específicos:

- Estudiar las características clínicas y analíticas que puedan ser factores predictores de buena respuesta sostenida tras la discontinuación
- Analizar los parámetros inmunológicos que expliquen el porqué de la posibilidad de retirada del tratamiento con eltrombopag
- Analizar las últimas evidencias sobre casos en los que se haya realizado la discontinuación con eltrombopag.

Material y Métodos



Criterios de Inclusión

- Artículos que traten sobre la discontinuación del tratamiento con eltrombopag en la PTI refractaria
- Artículos publicados en inglés y/o español
- Artículos recientes, publicados en los últimos 10 años

Criterios de Exclusión

- Artículos que no estuvieran actualizados sobre el tema
- Artículos que trataran exclusivamente de romiplostim
- Artículos que no ayudaran al logro de los objetivos de la revisión sistemática

Resultados



Según los artículos analizados:

- Tras la discontinuación de eltrombopag se obtienen respuestas sostenidas entre 10-40% de media tras una mediana de 1-10 meses de tratamiento.
- La respuesta completa precoz a eltrombopag es el indicador más relevante en la mayoría de estudios para iniciar la discontinuación siendo el mantenimiento de una respuesta estable de plaquetas de $>100 \times 10^9/L$ durante 6 meses un posible factor favorable de respuesta
- En algún estudio tener mayores niveles de TGF- $\beta 1$, células T reguladoras, linfocitos B y NK previo a discontinuar puede ayudar a predecir el éxito de la misma

Conclusiones

1. Alrededor de 30% de los pacientes tratados con eltrombopag son candidatos a una discontinuación del tratamiento y logran remisiones sostenidas exitosas ayudando a evitar efectos secundarios a largo plazo.
2. La capacidad inmunomoduladora de eltrombopag mediante diferentes mecanismos es la principal razón patogénica que avala la discontinuación y nos abre el camino para buscar nuevos factores inmunológicos predictores de respuesta.
3. Un inicio temprano en el tratamiento con eltrombopag está asociado a mejores tasas de respuesta siendo esta completa y estable.
4. La discontinuación debe ser paulatina. Consideramos características favorables para indicarla aquel que mantenga recuentos de plaquetas entre $50-100 \times 10^9/L$ durante al menos 6 meses sin necesidad de tratamientos concomitantes, ausencia de factores de riesgo hemorrágico y respuesta inicial precoz.

