

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Análisis de resultados del uso de agonistas del receptor de la trombopoyetina en pacientes con PTI en las áreas de salud de Elda y Alicante.

AUTOR: Tárraga Ruiz, Antonio

TUTOR: Dr. Pascual Marco Vera

COTUTOR. Dr. Javier Bernabéu Gutiérrez

Departamento de Medicina Clínica

Curso académico 2023 - 2024

Convocatoria de junio

DEDICATORIA

A mi hematóloga:

Por haberme ayudado a seguir adelante en los que fueron los momentos más difíciles de mi vida y haber encendido en mí la llama de la Medicina.

A mi familia:

Por estar ahí. Por lograr que esa llama se mantuviese encendida tanto tiempo y que hoy por fin brille más que nunca.

Gracias

Antonio Tárraga Ruiz



ABSTRACT	3
RESUMEN	5
1. INTRODUCCIÓN	6
HIPÓTESIS	11
OBJETIVOS	11
2. MATERIAL Y MÉTODOS	11
DISEÑO DEL ESTUDIO.	11
MÉTODOS	12
VARIABLES A ESTUDIO	13
ASPECTOS ÉTICOS	15
3. RESULTADOS	15
SELECCIÓN DE PACIENTES.	15
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, PTI PRIMARIA/SECUNDARIA, VALORES ANALÍTICOS AL DIAGNÓSTICO.	16
CLÍNICA DURANTE EL SEGUIMIENTO, AUTOINMUNIDAD, SEROLOGÍAS Y <i>H. PILORY</i> .	17
PREDNISONA Y DEXAMETASONA.	18
TPO-RA: RESPUESTA Y RAM.	19
4. DISCUSIÓN	22
REPRESENTATIVIDAD DE LA POBLACIÓN PTI.	22
RESPUESTA A PREDNISONA Y DEXAMETASONA.	23
EFICACIA DE LOS TPO-RA.	23
SEGURIDAD DE LOS TPO-RA.	24
5. CONCLUSIONES	25
6. LIMITACIONES	25
7. BIBLIOGRAFÍA	26

Abstract

Introduction: *Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is an acquired autoimmune disease that usually manifests with cutaneous-mucosal bleeding associated with thrombocytopenia due to platelet destruction and insufficient platelet production. The chronic form is one of the main causes of thrombocytopenia in adults, with an incidence of 1-6 cases/100,000 adults/year. The diagnosis is one of exclusion and it is crucial to differentiate primary from secondary ITP, as it may benefit from specific treatment. Hemorrhagic risk and platelet count determine treatment, with emergency treatment being important in the event of critical bleeding and control of platelet count in all cases. The main first-line treatment is glucocorticoids, but corticoreistance and corticodependence make it necessary to switch to another line of treatment. Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA) are the second-line treatment of choice and the three existing options (Romiplostin, Eltrombopag and Avatrombopag) have shown efficacy with response in >80% of cases and an acceptable safety profile, although there is a small increase in thromboembolic risk.*

Material and methods: *the main objective of this study is to evaluate the response to TPO-RA in patients refractory to first-line therapy with glucocorticoids or in relapse. For this purpose, a retrospective observational study was carried out to analyze the follow-up of patients with ITP who started treatment with thrombopoietin receptor agonists in the health areas of Alicante and Elda in the last 5 years. Data were extracted on response to glucocorticoids and TPO-RA as well as to each TPO-RA individually using the response definitions adopted by Grupo Español de trabajo en PTI (GEPTI) in 2023. Adverse reactions to the latter were also recorded.*

Results: *30 ITP patients were included, with a median age of 57.5 years (40 - 75.25), mostly female with 22 patients (73.33%). The median platelet count at diagnosis was 10,500/mL (4,250 - 25,750) and the most frequent hemorrhagic symptoms were hematomas or ecchymosis. In first line with glucocorticoids, response was achieved in 27 patients (90%), of which 22 were complete (73.33%). The median time to achieve response to glucocorticoids was 5 days (3 - 6.5). In second line, TPO-RA was used on 45 occasions, since there were patients who tried several options. Overall response was obtained on 41 occasions (91.11%), of which 33 were complete (73.33%) with a median response time of 14 days (7 - 15) showing refractoriness on 7 occasions (17.07%). Romiplostin obtained response in 8 of 9 patients (88.9%), eltrombopag in 20 of 23 (86.95%) and avatrombopag in the 13 patients in whom it was used (100%). On the other hand, significantly lower values were found in the variable of response time measured in days in the treatment with avatrombopag (7.0 [7.0-7.0]) compared to eltrombopag (14.5 [9.5-22.0] ($p < 0.01$)). Overall the most frequent adverse reaction was thrombocytosis with 15 events (36.86%), followed by urticaria with 6 events (14.34%) and asthenia with 5 events (12.2%).*

Conclusions: *Despite the limitations of the study due to its small sample size due to its strict exclusion criteria it yields results that are in line with the studies performed with these drugs and that have placed them as first line treatment options in first line (glucocorticoids) and second line (TPO-RA). As well as the results of good response to the drugs, an acceptable safety profile was also shown, in which special attention should be paid to thromboembolic risk and dose adjustment. As an aspect to be studied in the future, the possible superiority of avatrombopag with respect to the other TPO-RA should be highlighted.*

Key words: *immune thrombocytopenia, glucocorticoids, thrombopoietin receptor agonists, platelet count.*

Resumen

Introducción: La Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) es una enfermedad adquirida autoinmune que se suele manifestar con sangrado cutáneo-mucoso asociado a trombocitopenia por destrucción y producción insuficiente plaquetaria. La forma crónica constituye una de las principales causas de trombocitopenia en adultos, y su incidencia se sitúa en 1-6 casos/100,000 adultos/año. El diagnóstico es de exclusión y es crucial diferenciar la PTI primaria de la secundaria, ya que puede beneficiarse de tratamiento específico. El riesgo hemorrágico y el recuento plaquetario marcan el tratamiento, siendo importante el tratamiento de emergencia ante sangrado crítico y controlar la cifra de plaquetas en todos los casos. El tratamiento principal en primera línea son los glucocorticoides, pero la corticorresistencia y la corticodependencia hacen necesario el paso a otra línea de tratamiento. Los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA) son el tratamiento de elección en segunda línea y las tres opciones que existen (Romiplostin, Eltrombopag y Avatrombopag) han mostrado eficacia con respuesta en >80% de casos y un perfil de seguridad aceptable, aunque destaca un pequeño aumento del riesgo tromboembólico.

Material y métodos: el objetivo principal de este estudio es valorar la respuesta a los TPO-RA en pacientes refractarios a la terapia de 1ª línea con glucocorticoides o en recidiva. Para ello se planteó un estudio observacional de carácter retrospectivo en el que se analiza el seguimiento de pacientes con PTI que hayan iniciado tratamiento con agonistas del receptor de la trombopoyetina en las áreas de salud de Alicante y Elda en los últimos 5 años. Se extrajeron datos sobre la respuesta a glucocorticoides y TPO-RA así como a cada TPO-RA individualmente utilizando las definiciones de respuesta adoptadas por el Grupo Español de trabajo en PTI (GEPTI) en 2023. También se registraron las reacciones adversas de estos últimos.

Resultados: se incluyeron 30 pacientes con PTI, con una mediana de edad de 57.5 años (40 – 75.25), con un 73.33% de mujeres. La mediana del recuento de plaquetas al diagnóstico fue de 10,500/ μ L (4,250 – 25,750) y la clínica hemorrágica más frecuente fueron los hematomas o

equimosis. En primera línea con glucocorticoides se alcanzó respuesta en 27 pacientes (90%), de los cuales en 22 fue completa (73.33%). La mediana del tiempo en alcanzar respuesta a los glucocorticoides fue de 5 días (3 – 6.5). En segunda línea, se usaron TPO-RA en 45 ocasiones, ya que hubo pacientes que habían probado más de un tipo de TPO-RA. Se obtuvo, de manera global, respuesta en 41 ocasiones (91.11%), de las cuales en 33 fue completa (73.33%) con una mediana de tiempo de respuesta de 14 días (7 – 15) mostrándose refractariedad en 7 ocasiones (17.07%). Romiplostin obtuvo respuesta en 8 de 9 pacientes (88.9%), eltrombopag en 20 de 23 (86.95%) y avatrombopag en el 100% de los 13 pacientes tratados. Por otro lado, el tiempo de respuesta medido en días fue significativamente más corto en el tratamiento con avatrombopag (7.0 [7.0-7.0]) comparado con eltrombopag (14.5 [9.5-22.0]) ($p < 0.01$). Globalmente la reacción adversa más frecuente fue la trombocitosis con 15 eventos (36.86%), seguida de la urticaria con 6 eventos (14.34%) y de la astenia con 5 eventos (12.2%). Se registró un evento tromboembólico con el uso de eltrombopag.

Conclusiones: A pesar de las limitaciones del estudio por su pequeño tamaño muestral debido a sus estrictos criterios de exclusión, nuestros resultados van en la línea de los estudios realizados con estos fármacos los cuales han colocado como primeras opciones de tratamiento en primera línea (glucocorticoides) y en segunda línea (TPO-RA). Así como resultados de buena respuesta a los fármacos, también se mostró un perfil de seguridad aceptable, en el que hay que tener especial atención al riesgo tromboembólico y al ajuste de dosis.

Palabras clave: Púrpura Trombocitopénica Inmune, glucocorticoides, agonistas del receptor de la trombopoyetina, recuento plaquetario, reacciones adversas.

1. Introducción

La Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune mediada por autoanticuerpos contra antígenos plaquetarios, pudiendo asociarse a sangrado cutáneo-mucoso y siendo una de las principales causas de trombocitopenia en adultos. Trombocitopenia y sangrado pueden tener distintos grados de gravedad, siendo grave si las plaquetas son $\leq 20,000/\mu\text{L}$ y/o el paciente presenta sangrados, especialmente en mucosas. Puede ser primaria o secundaria a

enfermedades autoinmunes, procesos malignos linfoides o fármacos. En adultos predomina la forma crónica (más de 12 meses).¹⁻³

La incidencia anual de PTI es 1-6 casos por 100,000 adultos/año y por su naturaleza crónica, la prevalencia supera la incidencia. Al diagnóstico hasta un 20% son asintomáticos y son factores de riesgo la edad y el sexo (incidencia algo mayor en mujeres en el rango de 15 a 59 años). Solo se ha descrito asociación genética en un 2%.^{1,4-5}

La trombocitopenia se relaciona con la disminución en la vida media plaquetaria, que son opsonizadas por autoanticuerpos IgG dirigidos a glicoproteínas de membrana plaquetaria y eliminadas por macrófagos esplénicos que sobreexpresan FcγRIII en su isoforma V/V con mayor afinidad a IgG1 y G3 y parece ser clave en la etiopatogenia. También se sugiere la participación de los linfocitos T (LT) citotóxicos autorreactivos. Además se ha observado respuesta inmune humoral y celular dirigida contra megacariocitos, afectándose la producción plaquetaria.^{1-2, 5-7}

La PTI, especialmente en formas menos sintomáticas, se asocia a desencadenantes, como infecciones víricas (VIH, VHC...) o fármacos. Estas comorbilidades pueden inducir la producción de anticuerpos con reacción cruzada y alteraciones inmunológicas relacionadas con pérdida de tolerancia periférica. En clave terapéutica, la patogenia basada en destrucción plaquetaria pronostica mejor respuesta terapéutica que la que afecta la producción en los megacariocitos. También se ha observado una disminución de LT (reguladores y *helper 2*) que revierte con la respuesta a tratamientos como rituximab o agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA).^{1-2, 8-11}

A pesar de los avances en el tratamiento, el diagnóstico es de exclusión en presencia de trombocitopenia aislada. Es crucial diferenciar la PTI de otras causas de trombocitopenia (tabla 1) y determinar si es primaria o secundaria (podría beneficiarse de tratamiento específico) en base a anamnesis, examen físico y pruebas de laboratorio. Se recomienda valorar morfología plaquetaria (típica presencia de macrotrombocitos) y descartar infecciones VIH, VHC y *H.pylori*. La detección de anticuerpos antiplaquetarios no se recomienda para diagnóstico por baja especificidad (27%). El examen de médula ósea se realiza en adultos con sospecha de otras entidades y previo a esplenectomía o nuevo tratamiento. Síntomas y signos de sangrado son

importantes, sobre todo mucoso-cutáneos, pues se asocian con mayor riesgo hemorrágico (RH) (recuento $<20,000/\mu\text{L}$) y de hemorragia intracraneal (recuento $<10,000/\mu\text{L}$).^{1-2,12-15}

Tabla 1: Diagnóstico diferencial con PTI primaria¹

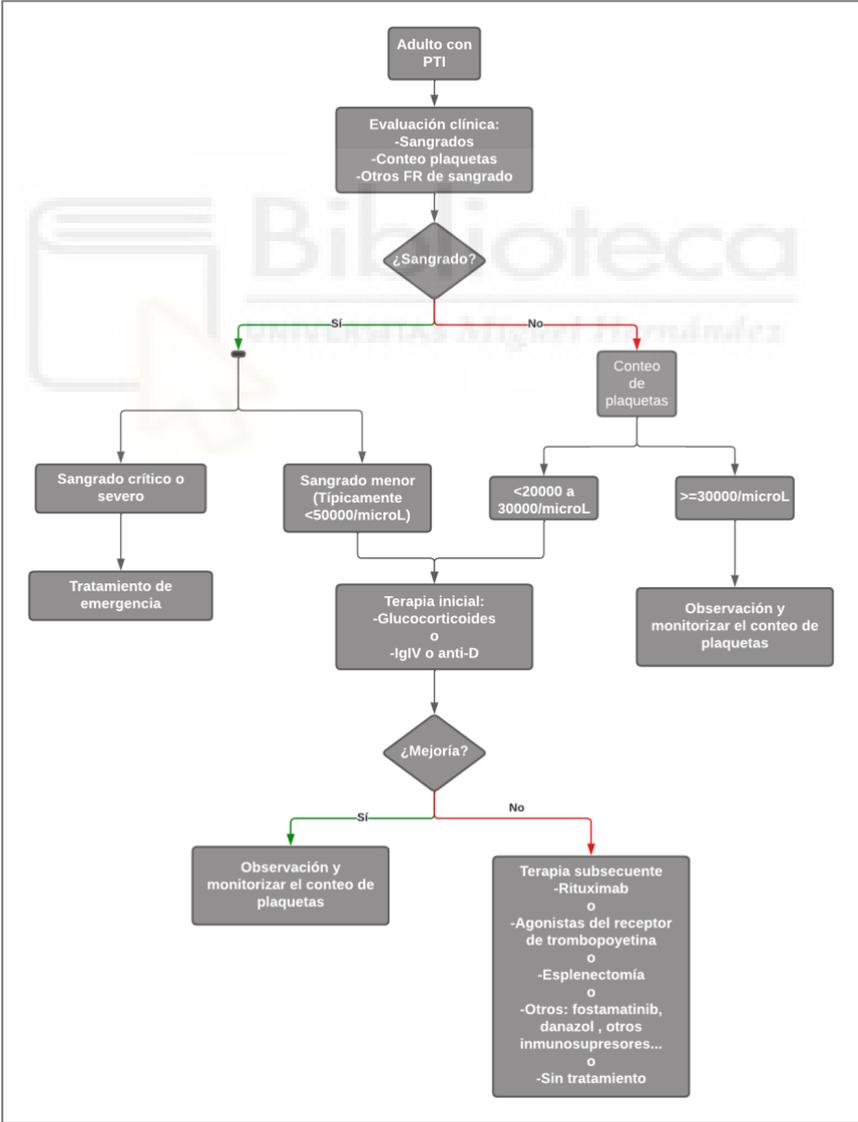
1. Pseudotrombocitopenia (Aglutinación de plaquetas in vitro o recuento de plaquetas gigantes como si fuesen glóbulos blancos).
2. Inducida por fármacos (heparina, quinina, sulfonamidas, ibuprofeno, ampicilina, piperacilina...) con especial atención a uso transitorio
3. Comidas y bebidas (bebidas con quinina, nueces, infusiones...)
4. Infecciones (VIH, VHC, VEB, sepsis con CID, <i>H.pylori</i> , parásitos intracelulares)
5. Hiperesplenismo por hepatopatía (nunca esplenomegalia en PTI)
6. Alcohol
7. Deficiencias nutricionales (B12, folato, cobre)
8. Trastornos autoinmunes (Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide)
9. Embarazo (trombocitopenia gestacional, preeclampsia, HELLP)
10. Mielodisplasia (pacientes mayores)
11. Cáncer con coagulopatía, infiltración o supresión de Médula Ósea (linfoma, leucemia, algunos tumores sólidos)
12. Hemoglobinuria paroxística nocturna
13. Microangiopatía trombótica (Púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico urémico, inducida por fármacos)
14. Síndrome antifosfolípido
15. Anemia aplásica
16. Trombocitopenias hereditarias (por ejemplo síndrome de Bernard Soulier)

La decisión de tratar se basa en el recuento plaquetario y en el RH. El objetivo del tratamiento es aumentar el recuento para prevenir nuevos sangrados (no normalizarlo). Se deben evitar factores de riesgo de sangrado (antiagregantes, traumatismos e hipertensión mal controlada) y ante sangrado crítico se debe instaurar tratamiento de emergencia, pudiendo utilizar

inmunoglobulinas IV(IgIV) a altas dosis, glucocorticoides (GC), TPO-RA, y en muy alto riesgo se pueden transfundir plaquetas.¹²⁻¹⁵

En primera línea, los GC son de elección. Inducen la apoptosis de los linfocitos productores de autoanticuerpos y una regulación negativa de la actividad de macrófagos responsables de la fagocitosis plaquetaria. Se puede utilizar prednisona o dexametasona, oral o IV, y se recomienda una duración de 6-8 semanas (prednisona) o 3-4 ciclos (dexametasona) con valoración semanal del recuento plaquetario. Si en ese tiempo se consigue respuesta terapéutica completa o si no se objetiva, se iniciará descenso progresivo de la dosis.¹²⁻¹⁶

Figura 1: Manejo inicial de la PTI. 15



Aunque la respuesta inicial a los GC suele ser positiva, las recaídas y la corticodependencia son frecuentes, y salvo situaciones graves, no se debe volver a exponer a los pacientes por toxicidad. La Sociedad Americana de Hematología (ASH) considera apropiado iniciar la terapia de segunda línea tras 3 meses del diagnóstico, aunque puede iniciarse antes en pacientes que no responden a primera línea o que experimentan recaída tras la reducción de GC.^{12-15, 17}

Estudios con TPO-RA, fostamatinib y rituximab sugieren que los dos primeros tienen la mejor relación efectividad-toxicidad. Aunque no hay estudios que los comparen directamente la primera opción son los TPO-RA y en caso de mayor riesgo trombótico, fostamatinib (profármaco con metabolito inhibidor de la TK esplénica). Rituximab no cuenta con aprobación específica pero hay amplia experiencia de uso en PTI con buenas respuestas a corto plazo. Otra alternativa es la esplenectomía, realizada clásicamente, pero actualmente se recomienda restringirla a pacientes altamente seleccionados.^{13, 18, 19}

La PTI refractaria se da en hasta un 20%, definida como pérdida completa de respuesta a uno o más tratamientos, incluidos rituximab y TPO-RA.^{2, 13, 20}

Centrándonos en los TPO-RA, son agentes capaces de estimular a los megacariocitos e inducir la producción plaquetaria, con buen perfil de eficacia y seguridad. Son primera opción en segunda línea, y existen tres fármacos aprobados (eltrombopag, romiplostin y avatrombopag) de los que no hay estudios comparativos directos y por tanto la elección se basa en preferencias y estilo de vida del paciente. El seguimiento es mediante hemogramas semanales hasta alcanzar recuentos estables, momento en el cual se puede prolongar 4-8 semanas. Estudios han observado una respuesta positiva en más del 80% de los casos tratados, sin evidencia de resistencia cruzada.¹⁷ En situaciones de falta de respuesta, se puede cambiar a otro TPO-RA o a fostamatinib. En cuanto a las reacciones adversas (RAM) destaca el riesgo tromboembólico, que debe evaluarse cuidadosamente en pacientes con antecedentes o con factores de riesgo cardiovascular. También se han reportado algunos pocos casos de mielofibrosis y otros efectos secundarios pueden incluir fatiga, cefalea, mialgias, artralgias y exantemas.^{2, 13, 17}

Romiplostin es una proteína recombinante que contiene un péptido con cuatro puntos de unión para el receptor TPO vinculado a un componente IgG1-Fc, denominado pepticuerpo. Se

administra por vía subcutánea semanalmente con dosis típica de 2-3µg/kg. En comparación con placebo, se ha demostrado que aumenta y mantiene significativamente los recuentos de plaquetas, con altas tasas de respuesta.^{12, 13, 17, 21}

Eltrombopag y avatrombopag son pequeñas moléculas no peptídicas que activan el receptor TPO y se administran vía oral. La principal diferencia entre ellos muestra que eltrombopag al ser quelante reduce su absorción por cationes polivalentes y eso implica que su toma deba ser 2 horas antes y 2 horas después de la ingesta de alimentos con Ca²⁺. Eltrombopag también inhibe el transportador de membrana OATP1B1 y ciertos fármacos como la rosuvastatina pueden ser interferidos siendo necesario monitorizar la función hepática y control en pacientes con VHC crónico. Aunque avatrombopag parece tener un efecto más rápido y potente, ambos han demostrado tasas de respuesta elevadas, con una seguridad aceptable con los efectos ya mencionados.^{12, 13, 17, 22, 23}

HIPÓTESIS

La PTI en adultos es una patología crónica que precisa tratamiento en al menos el 50% de los pacientes. La aparición de nuevos fármacos capaces de estimular al receptor de la trombopoyetina representa una buena alternativa terapéutica con un índice de respuestas elevado. Analizar las respuestas terapéuticas, eficacia, seguridad y efectos no deseados de los agonistas de la trombopoyetina en nuestro medio nos puede facilitar una valoración de los mismos en vida real.

OBJETIVOS

- Analizar la respuesta terapéutica de los pacientes con PTI en primera línea con GC.
- Valorar la respuesta a los TPO-RA como tratamiento de segunda línea en pacientes refractarios o dependientes a los GC en la primera línea.
- Analizar los efectos no deseados de los TPO-RA (análisis de seguridad).

2. Material y métodos

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio observacional, multicéntrico, postautorización, descriptivo y retrospectivo.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes diagnosticados de PTI.
2. Haber recibido anteriormente al menos una línea de tratamiento con GC.
3. Haber iniciado tratamiento de segunda línea en los últimos 5 años con romiplostin, eltrombopag o avatrombopag.
4. Tener 18 años o más.
5. Tener registrados en el HGUDB o en el HGUE un mínimo de 3 meses de seguimiento.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes esplenectomizados.
2. Infección por HIV o HCV.
3. Neoplasia previa o activa.
4. Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores, sin incluir glucocorticoides.

MÉTODOS

- Construcción de una base de datos anonimizada con los pacientes incluidos en el estudio.
- Hemograma y estudio de coagulación básico → analizador automático.
- Estudio morfológico a microscopía óptica de sangre periférica → frotis y tinción de Giemsa.
- Ferritina → Colorimetría.
- Anticoagulante lúpico → método coagulante, con veneno de víbora Russel.
- Anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM, y Anticuerpos anti beta-2 GPI, IgG e IgM →analizador automático por quimioluminiscencia.
- Anticuerpos antinucleares.
- Detección de *Helicobacter pilory* → Prueba del aliento con urea marcada con un isótopo de carbono (PAU).
- Tratamiento: los pacientes fueron tratados con los protocolos vigentes aprobados en el momento del diagnóstico y más recientemente siguiendo las recomendaciones de la Guía clínica de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.
- Estadística: para el análisis de las variables, correlaciones y análisis de la varianza utilizaremos el programa SPSS (versión 29.0). Tanto en las variables cualitativas como

en las variables cuantitativas se usó la mediana y el rango intercuartílico (Q1 – Q3). Las cuantitativas no paramétricas se analizaron con la prueba de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se establecen como valores absolutos y porcentajes. La significación estadística se estableció para un valor de $p < 0.05$. Se registraron todos los datos en una hoja de Microsoft Excel y se realizaron los cálculos.

VARIABLES A ESTUDIO

La recogida de variables se realizó a partir de la revisión de los registros médicos existentes (bases de datos informatizadas anonimizadas) de pacientes seguidos en régimen ambulatorio y hospitalario. La población de estudio se conformó por pacientes de las áreas de salud de Elda y de Alicante, con la participación de los servicios de Hematología y Hemoterapia del Hospital General Universitario Dr Balmis de Alicante (HGUDB) y del Hospital General Universitario de Elda (HGUE):

- **Características sociodemográficas y PTI primaria/secundaria:** se registraron el sexo y la edad de los pacientes al diagnóstico, así como si la PTI era primaria o secundaria.
- **Valores analíticos al diagnóstico:** se registraron los valores analíticos que se enumeran, al diagnóstico, a fin de establecer las características analíticas más importantes de cada paciente.
 - Recuento plaquetario y presencia de macrotrombocitos al frotis.
 - Tasa de hemoglobina
 - Recuento leucocitario (neutrófilos y linfocitos)
 - Ferritina (ng/mL)
 - TTPa y TT (segundos)
- **Clínica presentada durante el seguimiento:** se registro la aparición de púrpura, sangrado en mucosas, metrorragias, hemorragia intracraneal y hematomas a lo largo del seguimiento del paciente.

- **Pruebas de autoinmunidad y serologías durante el seguimiento:** a fin de descartar causas secundarias o influencia en el tratamiento se registraron los resultados de las siguientes determinaciones en aquellos pacientes en los que se había realizado:
 - Anticoagulante lúpico (ratio), anticuerpos Anticardiolipina (ACL) (unidades MPL y GPL), anticuerpos antibeta-2 GPI (AGP) (unidades MPL y GPL)
 - Anticuerpos antinucleares (ANA) (título)
 - Serología: VIH, VHC.
 - Test de detección de *H. Pilory* (PAU).
- **Prednisona y dexametasona:** se registró el tiempo en tratamiento, la dosis inicial, el tiempo en alcanzar respuesta (TR), si se alcanzó respuesta global (RG) y luego si dicha respuesta había sido completa (RC) o parcial (RP) (Tabla 2). También se registró si el cambio a la segunda línea se realizó por corticodependencia o por refractariedad.¹⁴
- **TPO-RA:** se registró si se había alcanzado RG, y luego si había sido RC o RP con el uso de romiplostin, eltrombopag o avatrombopag, así como el TR. La dosis de los TPO-RA es muy variable y se somete a continuos ajustes por lo que se registró la dosis en la más a menudo se consiguió una respuesta adecuada en caso de conseguirla. Se registró si los pacientes se habían hecho refractarios al tratamiento.
- **Aparición de eventos adversos (RAM) con romiplostin, eltrombopag o avatrombopag:**
 - Se registraron en un inicio los siguientes eventos adversos por ser los más frecuentes consultados en la bibliografía: náuseas, astenia, cefalea, elevación de alanina aminotransferasa (ALT), dolor de espalda, urticaria, trombocitosis, eventos tromboembólicos.
 - Se fueron añadiendo algunos que fueron encontrados durante el registro: exantema, alopecia, artralgias, eosinofilia.²⁴

Tabla 2: Tipos de respuesta al tratamiento, definidos por GEPTI.¹³	
Respuesta global (RG)	Plaquetas $\geq 30000/\mu\text{L}$ o al menos el doble del recuento inicial, sin sangrados.
Respuesta parcial (RP)	Plaquetas $\geq 30000/\mu\text{L}$ o al menos el doble del recuento inicial, sin sangrados y $< 100000/\mu\text{L}$
Respuesta completa (RC)	Plaquetas $\geq 100000/\mu\text{L}$ sin sangrados
*Para la comparación con otros estudios definimos respuesta 50 (R50).	Plaquetas $\geq 50000/\mu\text{L}$, sin sangrados.

ASPECTOS ÉTICOS

El tratamiento y protección de los datos personales se llevó a cabo mediante la creación de una base de datos informática con un cifrado de los pacientes. Este cifrado de los pacientes garantizó preservar la identidad de los mismos ya que las variables del estudio no constituyen por sí mismas una forma de identificación. El acceso a la información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al CEIm del HGUDB y personal autorizado, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos estudiados no son sensibles y no tienen repercusión en la actitud terapéutica o el manejo de estos pacientes por lo que al tratarse de una serie amplia, retrospectiva, plantearse recontactar para recabar el CI, podía dificultar la ejecución del proyecto. Por estos motivos, se solicitó al CEIm la exención de la obtención del consentimiento informado y fue concedida.

3. Resultados

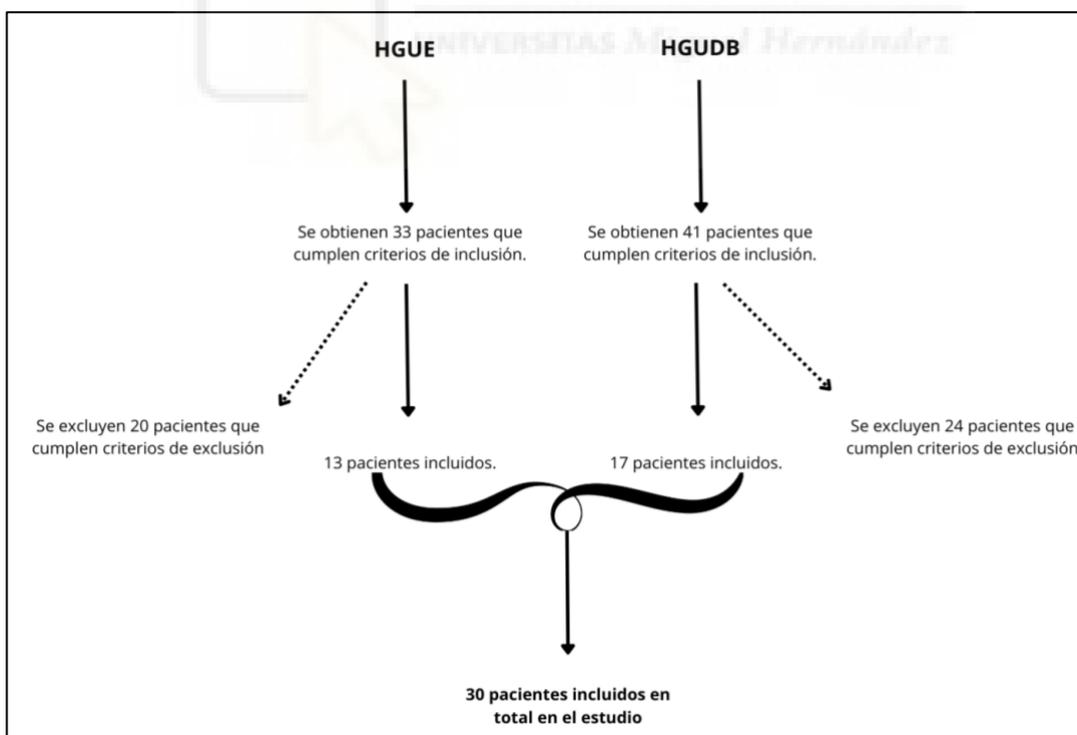
Selección de pacientes.

33 pacientes registrados en el HGUE y 41 en el HGUDB cumplían los criterios de inclusión, de los cuales 20 del HGUE y 24 del HGUDB fueron excluidos porque cumplían algún criterio de exclusión. Por tanto, se incluyeron en el estudio un total de 30 pacientes conformados por 13 del HGUE y 17 del HGUDB. (Figura 2)

Características sociodemográficas, PTI primaria/secundaria, valores analíticos al diagnóstico.

Se incluyeron 30 pacientes con PTI, con una mediana de edad de 57.5 años (40 – 75.25), de los que tenían 60 o más años 14 (46.48%) y 30 o menos años 4 (13.33%). La mayoría fueron del sexo femenino con 22 pacientes (73.33%). En el sexo femenino la mediana de edad fue de 52 años (35.75 – 64.75), y en el masculino fue de 71 (63.5 – 73.25). El HGUDB fue el que más pacientes aportó con 17 pacientes (56.67%). Por otro lado, mayormente, la PTI estaba clasificada como primaria o idiopática con 26 pacientes (86.67%) siendo la mediana de plaquetas al diagnóstico de $10500/\mu\text{L}$ (4250 – 25750), y presentando 11 pacientes (36.67%) macrotrombocitos durante el seguimiento. Del total, 10 pacientes presentaron anemia al diagnóstico (33.33%), siendo más frecuente este hallazgo en el sexo masculino con un 62.5%. El resto de características de la población a estudio se encuentran en la Tabla 3.

Figura 2: Selección de pacientes



Clínica durante el seguimiento, autoinmunidad, serologías y *H.pilory*.

La clínica hemorrágica más frecuente durante el seguimiento fueron los hematomas o equimosis, que se objetivaron en 20 pacientes (66.67%) y la menos frecuente la hemorragia intracraneal con sólo 2 pacientes (6.67%) (Tabla 3).

Los ANA se pidieron en 27 pacientes, de los cuales 7 fueron positivos (25.92%), pero solo 2 lo fueron con títulos mayores de 1/320 (7.4%). De 21 a los que se les pidió hubieron 3 positivos en A. Lúpico (14.28%) y de ellos un único positivo en IgM AGP. En cuanto a *H. Pilory*, de 26 con la PAU pedida, resultaron positivos 6 (23.07%).

Tabla 3: Características de la población a estudio, autoinmunidad, serologías y clínica.	
Pacientes PTI incluidos	30
Edad, mediana (IQR)	57.5 años (40 – 75.25)
- Femenino	52 años (35.75 – 64.75)
- Masculino	71 años (63.5 – 73.25)
60 años o mayores, n (%)	14 (46.48%)
30 años o menores, n (%)	4 (13.33%)
Sexo	
- Femenino, n (%)	22 (73.33%)
- Masculino, n (%)	8 (26.67%)
Área de salud/Hospital	
- Alicante/HGUDB, n (%)	17 (56.67%)
- Elda/HGUE, n (%)	13 (43.33%)
PTI primaria/secundaria	
- Primaria, n (%)	26 (86.67%)
- Secundaria, n (%)	4 (13.33%)
Plaquetas al dx, mediana (IQR)	10,500/ μ L (4,250 – 25,750)
- Femenino	13,000/ μ L (5,000 – 27,500)
- Masculino	9,500/ μ L (4,000 – 19,000)
- Macrotrombocitos, n (%)	11 (36.67%)
TTPA, mediana (IQR)	29.3 seg (26.175 – 32.15)
Mediana TT, mediana (IQR)	21.25 seg (16.9 – 23.3575)
TTPA alargado, n (%)	1 (3%)
TT alargado, n (%)	0
Hb al dx, mediana (IQR)	13.6 g/dL (11.625, 14.325)
- Femenino	13.75 g/dL (12.225, 14.1)
- Masculino	12.25 g/dL (11.5, 15.575)

- Anemia, n (%)	10 (33,33%)
o Femenino	5 (22.72%)
o Masculino	5 (62.5%)
Leucocitos al dx, mediana (IQR)	6,850 (5,300 – 7,887.5)
- Neutrófilos	3,790 (3,060 – 5462.5)
- Linfocitos	1,900 (1,225 – 2,477.5)
- Leucocitosis, n (%)	1 (3%)
Ferritina al dx, mediana (IQR)	90 ng/mL (40.75 – 143)
- Femenino	89.5 ng/mL (31 – 138)
- Masculino	131 ng/mL(68.35 – 166.5)
- Hiperferritinemia, n (%)	1 (3%)
- Ferritina baja, n (%)	6 (20%)
- ANA positivos, n (%*)	7 (25.92%)
o Títulos altos**	2 (7.4%)
- A. Lúpico positivos, n (%*)	3 (14.28%)
- ACL IgG positivos, n (%*)	0
- ACL IgM positivos, n (%*)	0
- AGP IgG positivos, n (%*)	0
- AGP IgM positivos, n (%*)	1 (4.76%)
- PAU positiva, n (%*)	6 (23.07%)
Clínica durante seguimiento	
- Púrpura, n (%)	14 (46.67%)
- Mucosas, n (%)	13 (43.33%)
- Metrorragia, n (%**)	8 (36.36%)
- Hematoma, n (%)	20 (66.67%)
- Hemorragia intracraneal, n (%)	2 (6.67%)
*: % aplicado a pacientes en los que se pidió la prueba	
**: Considerado título alto aquel a partir de 1/320.	
***: % aplicado a pacientes de sexo femenino	

Prednisona y dexametasona.

De los 30 pacientes 27 recibieron prednisona en primera línea (90%), y los 3 restantes dexametasona. La mediana de tiempo en tratamiento con GC fue de 2 meses (1.125 – 3.75) y la de dosis inicial fue de 60 mg/24h (60 – 70). Se alcanzó RG en 27 pacientes (90%), de los cuales 22 alcanzaron RC (73.33%) y 5 alcanzaron RP (16.67%). La mediana del tiempo en alcanzar respuesta fue de 5 días (3 – 6.5). De los pacientes que habían alcanzado RG se pasó a segunda línea por refractariedad en 4 (14.81%) y por corticodependencia en 17 (62.96%).

Tabla 4: Prednisona y dexametasona.	
Pacientes tratados con GC	30
- Prednisona, n (%)	27 (90%)
- Dexametasona, n (%)	3 (10%)
Tiempo en tto, mediana (IQR)	2 meses (1.125 – 3.75)
Dosis inicial, mediana (IQR)	60 mg/24h (60 – 70)
- RG, n (%)	27 (90%)
- RC, n (%)	22 (73.33%)
- RP, n (%)	5 (16.67%)
- TR, mediana (IQR)	5 días (3 – 6.5)
Refractarios, n (%*)	4 (14.81%)
Corticodependientes, n (%*)	17 (62.96%)
*: % calculado de aquellos pacientes que habían alcanzado respuesta, y por tanto podían hacerse refractarios o corticodependientes	

TPO-RA: Respuesta y RAM.

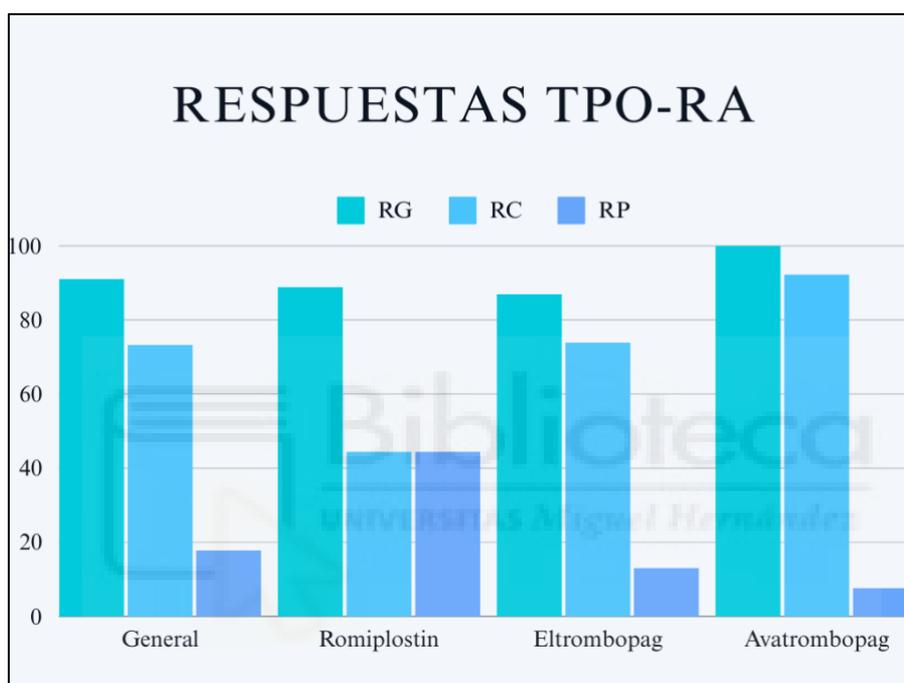
De los 30 pacientes del estudio 9 recibieron romiplostin (30%), 23 eltrombopag (76.67%) y 13 avatrombopag (43.33%). Romiplostin obtuvo RG en 8 pacientes (88.9%), eltrombopag en 20 (86.95%) y avatrombopag en el 100%. Romiplostin obtuvo RC en 4 (73.33%), eltrombopag en 17 (73.91%) y avatrombopag en 12 (92.3%). La RP de los diferentes grupos queda detallada en la Tabla 4, así como la dosis mediana a la que se mantuvo una respuesta en cada fármaco. En cuanto al TR la mediana fue de 7 días (7 – 14) en romiplostin, 14.5 días (9.25 – 16) en eltrombopag y de 7 días (7 – 14) en avatrombopag. Se objetivó refractariedad en 4 pacientes con romiplostin (50%), 2 pacientes con eltrombopag (10%) y 1 paciente con avatrombopag (7.69%).

En cuanto a las RAM, globalmente, la más frecuente fue la trombocitosis con 15 eventos (36.86%), seguida de la urticaria con 6 eventos (14.34%) y de la astenia con 5 eventos (12.2%). Con romiplostin tan solo se registró un evento para astenia, urticaria, trombocitosis, exantema y eosinofilia. Por otro lado con eltrombopag y avatrombopag la RAM más frecuente fue la trombocitosis con 8 eventos (40%) y 6 eventos (46.15%), respectivamente. El resto de RAM quedan detalladas en la Tabla 5.

Se realizó análisis de relación entre presencia/ausencia de RAM y el tipo de TPO-RA. (Tabla 5) El número de pacientes tratados sólo con romiplostin son 2 por lo que no se incluyó

este tratamiento en el análisis. La comparación entre tipo e incidencia de efectos adversos observados en pacientes tratados con eltrombopag y avatrombopag no arroja diferencias estadísticamente significativas (Prueba Exacta de Fisher). Por otro lado, la variable TR(d) muestra valores significativamente menores en el tratamiento con avatrombopag (7,0 [7,0-7,0]) comparado con eltrombopag (14,5 [9,5-22,0]) ($p < 0,01$).

Figura 3: Respuestas a los TPO-RA



Remarcar que de los 30 pacientes del estudio hubieron varios que recibieron diferentes tipos de TPO-RA por lo que se analizó cada tratamiento con cada tipo concreto por separado, con una n global de 45 a la hora de calcular la respuesta general. De modo que de manera general hubo RG a los TPO-RA en 41 de las ocasiones en que se utilizaron (91.11%), alcanzando RC 33 veces (73.33%) con una mediana de TR de 14 días (7 – 15) y refractariedad en 7 ocasiones (17.07%).

Tabla 5: TPO-RA (eficacia y seguridad)				
TPO-RA	GENERAL	ROMIPLOSTIN	ELTROMBOPAG	AVATROMBOPAG
Pacientes, n	45	9	23	13
(%)*	(150%)	(30%)	(76.67%)	(43.33%)
Dosis, mediana		350 mcg/sem	187.5 mg/sem	70 mg/sem
(IQR)		(287.5 – 412.5)	(75 – 250)	(32.5 – 100)
- RG, n (%)	41 (91.11%)	8 (88.9%)	20 (86.95%)	13 (100%)
- RC, n (%)	33 (73.33%)	4 (44.44%)	17 (73.91%)	12 (92.3%)
- RP, n (%)	8 (17.8%)	4 (44.44%)	3 (13.04%)	1 (7.7%)
-TR, mediana	14 días	7 días	14.5 días	7 días
(IQR)	(7 – 15)	(7 – 14)	(9.25 – 16)	(7 – 14)
Refractario, n	7	4	2	1
(%**)	(17.07%)	(50%)	(10%)	(7.69%)
Del total (%)	(15.56%)	(44.44%)	(8.7%)	(7.69%)
RAM, n (%):				
- Vómitos	1 (2.44%)	0	1 (5%)	0
-Astenia	5 (12.2%)	1 (12.5%)	2 (10%)	2 (15.85%)
-Cefalea	2 (4.88%)	0	2 (10%)	0
-Elevación ALT	1 (2.44%)	0	1 (5%)	0
-Dolor espalda	1 (2.44%)	0	1 (5%)	0
-E.Trombóticos	1 (2.44%)	0	1 (5%)	0
-Urticaria	6 (14.34%)	1 (12.5%)	2 (10%)	3 (23.08%)
-Trombocitosis	15 (36.86%)	1 (12.5%)	8 (40%)	6 (46.15%)
-Exantema	3 (7.31%)	1 (12.5%)	2 (10%)	0
-Alopecia	2 (4.88%)	0	2 (10%)	0
-Artralgias	1 (2.44%)	0	1 (5%)	0
-Eosinofilia	1 (2.44%)	1 (12.5%)	0	0
Prueba de Mann-Whitney				
		Rangos		
TR (días)	Tipo	N	Rango promedio	Suma rangos
	Eltromb	12	11	132

	Avatromb	<u>5</u>		4.2		21	
	Total	<u>17</u>					
		Percentiles					
		5	10	25	50	75	90
Promedio ponderado TR	Eltromb	7	7	8.25	14.5	22	29
	Avatromb	6	6	6.5	7	7	
Bisagras Turkey TR	Eltromb			<u>9.5</u>	<u>14.5</u>	<u>22</u>	
	Avatromb			<u>7</u>	<u>7</u>	<u>7</u>	
Estadísticos de prueba (relación entre presencia/ausencia de efectos adversos y tipo de TPO-RA^a)							
				TR (días)			
U de Mann-Whitney				6			
W de Wilcoxon				21			
Z				-2.632			
Sig. Asintótica (bilateral)				0.008			
Sig. Asintótica exacta 2*(sig unilateral)				<u>0.009^b</u>			
<p>*: El estudio tenía una n de 30 pero hubo pacientes que recibieron más de un tipo de TPO-RA, por lo que se tomó una n mayor a la hora de analizar la respuesta global a los mismos.</p> <p>** : % calculado de pacientes respondedores al tratamiento, ya que en caso de no haber respuesta el paciente no había riesgo de refractariedad ni de RAM.</p> <p>^a: Variable de agrupación: tipo TPO-RA.</p> <p>^b: No corregido para empates.</p>							

4. Discusión

Representatividad de la población PTI.

Las población del estudio es representativa de la epidemiología descrita en PTI, ya que hay más pacientes ancianos que jóvenes, así como del sexo femenino más que del masculino. Por otro lado la macrotrombocitosis y *H. Pilory* también son un hallazgo común. La baja positividad en ANA puede estar relacionada con el menor porcentaje de PTI secundaria y la exclusión de los pacientes tratados con inmunosupresores. ^{1, 2, 4, 12-15}

Respuesta a prednisona y dexametasona.

En 2002 Godeau *et al* compararon metilprednisolona con IgIV como tratamiento de emergencia seguido de placebo o prednisona como primera línea en 122 adultos con PTI grave. Mostró en los grupos que recibieron prednisona una R50 de hasta el 89%, un 70% que alcanzaron plaquetas $>150000/\mu\text{L}$ y un 54% que se hicieron refractarios a los 12 meses. Aunque los tipos de respuesta se definieron diferente, nuestros resultados van en línea con este estudio, tanto en RG como en RC. La refractariedad en este estudio fue menor (14.81%) pero hay que tener en cuenta que la definición de refractariedad en el ECA fue diferente y se consideró en aquellos que experimentaron recaídas después de retirar el tratamiento, algo que en este estudio se consideró más como corticodependencia (62.96%).¹⁶ Por otro lado en 2016 Mithoowani *et al* realizaron un metaanálisis que comparó el uso de dexametasona con prednisona mostró una RG inicial (7 – 14 días) del 79% a dexametasona y del 64.75% a la prednisona.²⁵ Nuestro estudio mostró una mayor RG (90%) a GC, lo cual puede deberse a que se consideraron tiempos de respuesta más amplios para respuesta inicial, aunque la mediana de TR fue de 5 días (3 – 6.5).

Eficacia de los TPO-RA.

Puavilai *et al* (2019) realizaron un metanálisis de 2019 en el que se estudiaron los TPO-RA (romiplostim y eltrombopag) frente a rituximab mostró una R50 a las 4 – 6 semanas del 64% a eltrombopag y del 80.3% a romiplostin (70.3% en global).²⁴ En nuestro estudio el porcentaje que más se aproximó fue el de RG a romiplostin (88.9%) y tanto RG a TPO-RA como a eltrombopag fueron superiores. Podemos achacar esta disparidad a que al ser un estudio retrospectivo se consideraron respuestas a cualquier dosis de fármaco, a que definimos RG de forma más permisiva con la cifra de plaquetas ($> 30000/\mu\text{L}$) y a que se incluyó avatrombopag en la respuesta global, el cual no estaba disponible en la época de realización.

Por otro lado, la RG observada en romiplostin es similar a la encontrada en otros estudios. Por ejemplo para respuestas definidas como entre R50 y RG Kuter *et al* (2010) obtuvieron un 71 – 92%.²⁶ La refractariedad es difícilmente comparable, ya que por ejemplo el objetivo principal de Kuter *et al* fue el porcentaje de fracasos terapéuticos en el fármaco, obteniéndose un 11% total,

que es muy inferior a la refractariedad del total en nuestro estudio (44.44%) puesto que se consideró el fracaso terapéutico una vez se había obtenido respuesta. Sería más lógico compararlo con aquellos no respondedores (11.1%), que efectivamente se acerca más.²⁶

En el trombopag las RG obtenidas también son consistentes con otros estudios. En RAISE (2010) el trombopag mostró R50 en un 80%, algo inferior a nuestro estudio (86.95%), y el pico de respuestas en los pacientes se produjo entre las 3 y las 5 semanas, algo que se aleja del TR obtenido de 14.5 días, pero se puede explicar porque no hubo ajuste de dosis hasta los 22 días.²⁷ Por otro lado, en EXTEND (2017) un 91% obtuvo RG, una proporción algo superior a nuestro estudio.²²

De los 3 fármacos, Avatrombopag, es el que menos se ha usado en clínica por su reciente aprobación. Jurczak *et al* (2018) realizaron un ECA fase III que mostró a los 8 días R50 del 65.63% y RC del 28.1%.²³ Esto es inferior a lo que se obtuvo en nuestro estudio (100%), pero tuvimos en cuenta la respuesta a la dosis que se precisó, mientras Jurczak *et al* fueron ajustando el tratamiento desde 5 a 40 mg/d (nuestra mediana de dosis fue 10mg/día). De hecho Bussel *et al* (2014) obtuvieron en un ECA fase II una R50 del 92% con 20 mg/día.²⁸

Nuestro estudio no mostró diferencias claras entre los diferentes TPO-RA pero sí mostró un TR significativamente menor en avatrombopag respecto a el trombopag (7,0 [7,0-7,0] vs 14,5 [9,5-22,0]; $p < 0,01$). Esto puede ir en línea de la revisión sistemática – metaanálisis de Liu *et al* (2023) que comparó el trombopag, romiplostin, avatrombopag, TPO humana recombinante y hetrombopag, ya que mostró el mejor ratio de R50 (área bajo la curva de probabilidad de rango o ABCPR de 87.5) y la menor aparición de RAM en avatrombopag. (ABCPR de 37.0). Además, se mostró una R50 significativamente mejor en avatrombopag (OR, 7.42; 95% IC: 1.74–31.69) que en el trombopag. Por lo que son varios los ítems que apuntan a una superioridad de este fármaco que pueden estudiarse en el futuro.²⁹

Seguridad de los TPO-RA.

Por la parte de romiplostin, el reducido número de pacientes incluidos no permitió una aparición de RAM significativa para comparar, si bien las mostradas están descritas en estudios como Kuter *et al*²⁶ o Cines *et al*²¹ (2015). En cuanto a el trombopag, en RAISE²⁷ se obtuvieron

proporciones de elevación de ALT y eventos trombóticos del 10% y el 3%, y en EXTEND²² hubo un 15% de RAM hepatobiliares y un 6% de trombosis, proporciones próximas a las que obtuvimos en nuestro estudio. Tanto en EXTEND como en RAISE las RAM más frecuentes fueron similares a las obtenidas. Por lo que respecta a avatrombopag tanto Jurczak *et al*²³ como Bussel *et al*²⁸ obtuvieron similares RAM entre los más frecuentes, concretamente Bussel *et al* reportó la trombocitosis como una RAM dosis-dependiente, razón por la que tanto para avatrombopag como para los otros TPO-RA no se registró tanto este efecto como en nuestro estudio. Jurczak *et al* y Bussel *et al* reportaron un 9% y un 6% de eventos tromboembólicos respectivamente, en línea con la proporción obtenida.

5. Conclusiones

En conclusión, nuestros resultados van en línea de los ECA realizados que han ayudado a las guías terapéuticas a recomendar los GC como primera línea de tratamiento en PTI y los TPO-RA como segunda, ya que se muestra una respuesta aceptable en ambos casos de manera global, así como de cada uno de forma aislada. Además muestran un perfil de seguridad aceptable a corto y largo plazo y cabe destacar sobre todo el aumento del riesgo tromboembólico, que aunque no es muy alto hay que valorar sobre todo en pacientes con elevado riesgo de base. Por otro lado, destacar la aparición de trombocitosis como RAM más frecuente en este estudio, que denota la necesidad de hacer un buen ajuste de dosis en estos pacientes.

Se remarca la necesidad de realizar más estudios que puedan comparar los TPO-RA entre ellos para demostrar si hay diferencias en la eficacia y seguridad entre avatrombopag y el resto, por la respuesta potente y rápida que se ha podido observar en este y otros estudios.

6. Limitaciones

La principal limitación del estudio es el reducido tamaño muestral, debido a los criterios de exclusión estrictos utilizados. Lo que se pretendió con estos criterios fue conseguir una respuesta pura a cada uno de los TPO-RA. Sin embargo la selección estricta de los pacientes creemos que es un punto fuerte para conseguir unos resultados sin modulación de la respuesta. Además se

contempla la posibilidad de la pérdida de seguimiento de pacientes por no acudir a consulta o por falta de registro en época de pandemia COVID-19.

7. Bibliografía

1. UpToDate. (s.f.). Evidence-Based Clinical Decision Support System| UpToDate | Wolters Kluwer. <https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-its-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis>
2. Onisăi, M., Vlădăreanu, A., Spînu, A., Găman, M. & Bumbea, H. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) – new era for an old disease. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 57(4) 273-283. <https://doi.org/10.2478/rjim-2019-0014>
3. Rodeghiero, F., Stasi, R., Gernsheimer, T., Michel, M., Provan, D., Arnold, D. M., Bussel, J. B., Cines, D. B., Chong, B. H., Cooper, N., Godeau, B., Lechner, K., Mazzucconi, M. G., McMillan, R., Sanz, M. A., Imbach, P., Blanchette, V., Kühne, T., Ruggeri, M., & George, J. N. (2009). Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*, 113(11), 2386–2393. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>
4. Terrell, D. R., Beebe, L. A., Neas, B. R., Vesely, S. K., Segal, J. B., & George, J. N. (2012). Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *American Journal of Hematology*, 87(9), 848–852. <https://doi.org/10.1002/ajh.23262>
5. Georgi, J. A., Middeke, J. M., Bornhäuser, M., Matzdorff, A., & Trautmann-Grill, K. (2023). Deciphering the genetic basis of immune thrombocytopenia: current evidence for genetic predisposition in adult ITP. *Blood Advances*. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023009949>
6. Nugent, D., McMillan, R., Nichol, J. L., & Slichter, S. J. (2009). Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *British Journal of Haematology*, 146(6), 585–596. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07717.x>

7. Tótl LJ, Arnold DM. (2011). Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. *Br J Haematol*, 152(1), 52-60. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08412.x>
8. Wright JF, Blanchette VS, Wang H, Arya N, Petric M, Semple JW, Chia WK, Freedman J. (1996). Characterization of platelet-reactive antibodies in children with varicella-associated acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Br J Haematol*, 95(1), 145-52. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1872.x>
9. Zhang W, Nardi MA, Borkowsky W, Li Z, Karpatkin S. (2008). Role of molecular mimicry of hepatitis C virus protein with platelet GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia. *Blood*, 113(17), 4086-93. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-181073>
10. Bao, W., Bussel, J. B., Heck, S., He, W., Karpoff, M., Boulad, N., & Yazdanbakhsh, K. (2010). Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood*, 116(22), 4639–4645. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-281717>
11. Stasi, R., Cooper, N., Del Poeta, G., Stipa, E., Laura Evangelista, M., Abruzzese, E., & Amadori, S. (2008). Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell–depleting therapy with rituximab. *Blood*, 112(4), 1147–1150. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-12-129262>
12. Provan, D., Arnold, D. M., Bussel, J. B., Chong, B. H., Cooper, N., Gernsheimer, T., Ghanima, W., Godeau, B., González-López, T. J., Grainger, J., Hou, M., Kruse, C., McDonald, V., Michel, M., Newland, A. C., Pavord, S., Rodeghiero, F., Scully, M., Tomiyama, Y., ... Kuter, D. J. (2019). Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances*, 3(22), 3780–3817. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>
13. Mingot-Castellano, M. E., Canaro Hirnyk, M., Sánchez-González, B., Álvarez-Román, M. T., Báñez-García, A., Bernardo-Gutiérrez, Á., Bernat-Pablo, S., Bolaños-Calderón, E., Butta-Coll, N., Caballero-Navarro, G., Caparrós-Miranda, I. S., Entrena-Ureña, L.,

- Fernández-Fuertes, L. F., García-Frade, L. J., Gómez del Castillo, M. d. C., González-López, T. J., Grande-García, C., Guinea de Castro, J. M., Jarque-Ramos, I., ... Pascual-Izquierdo, C. (2023). Recommendations for the Clinical Approach to Immune Thrombocytopenia: Spanish ITP Working Group (GEPTI). *Journal of Clinical Medicine*, 12(20), 6422. <https://doi.org/10.3390/jcm12206422>
14. Neunert, C., Terrell, D. R., Arnold, D. M., Buchanan, G., Cines, D. B., Cooper, N., Cuker, A., Despotovic, J. M., George, J. N., Grace, R. F., Kühne, T., Kuter, D. J., Lim, W., McCrae, K. R., Pruitt, B., Shimanek, H., & Vesely, S. K. (2019). American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Advances*, 3(23), 3829–3866. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>
15. *UpToDate*. (s.f). Evidence-Based Clinical Decision Support System| UpToDate | Wolters Kluwer. <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-immune-thrombocytopenia-ity-in-adults>
16. Godeau, B., Chevret, S., Varet, B., Lefrère, F., Zini, J.-M., Bassompierre, F., Chèze, S., Legouffe, E., Hulin, C., Grange, M.-J., Fain, O., & Bierling, P. (2002). Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *The Lancet*, 359(9300), 23–29. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)07275-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)07275-6)
17. *UpToDate*. (s.f). Evidence-Based Clinical Decision Support System| UpToDate | Wolters Kluwer. <https://www.uptodate.com/contents/second-line-and-subsequent-therapies-for-immune-thrombocytopenia-ity-in-adults>
18. Bussel, J., Arnold, D. M., Grossbard, E., Mayer, J., Trelínski, J., Homenda, W., Hellmann, A., Windyga, J., Sivcheva, L., Khalafallah, A. A., Zaja, F., Cooper, N., Markovtsov, V., Zayed, H., & Duliege, A.-M. (2018). Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *American Journal of Hematology*, 93(7), 921–930. <https://doi.org/10.1002/ajh.25125>

19. Kojouri, K., Vesely, S. K., Terrell, D. R., & George, J. N. (2004). 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*, 104(9), 2623–2634. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1168>
20. Miltiados, O., Hou, M., & Bussel, J. B. (2020). Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood*, 135(7), 472–490. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003599>
21. Cines DB, Gernsheimer T, Wasser J, Godeau B, Provan D, Lyons R, Altomare I, Wang X, Lopez A. (2015). Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopaenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim. *Int J Hematol*, 102(3), 259-70. <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1837-6>
22. Wong, R. S. M., Saleh, M. N., Khelif, A., Salama, A., Portella, M. S. O., Burgess, P., & Bussel, J. B. (2017). Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood*, 130(23), 2527–2536. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-748707>
23. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, Allen LF. (2018) Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*, 183(3), 479-490. <https://doi.org/10.1111/bjh.15573>
24. Puavilai, T., Thadanipon, K., Rattanasiri, S., Ingsathit, A., McEvoy, M., Attia, J., & Thakkinstian, A. (2019). Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *British Journal of Haematology*, 188(3), 450–459. <https://doi.org/10.1111/bjh.16161>
25. Mithoowani, S., Gregory-Miller, K., Goy, J., Miller, M. C., Wang, G., Noroozi, N., Kelton, J. G., & Arnold, D. M. (2016). High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic

- review and meta-analysis. *The Lancet Haematology*, 3(10), Artículo e489-e496. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(16\)30109-0](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(16)30109-0)
26. Kuter, D. J., Rummel, M., Boccia, R., Macik, B. G., Pabinger, I., Selleslag, D., Rodeghiero, F., Chong, B. H., Wang, X., & Berger, D. P. (2010). Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*, 363(20), 1889–1899. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1002625>
27. Cheng, G., Saleh, M. N., Marcher, C., Vasey, S., Mayer, B., Aivado, M., Arning, M., Stone, N. L., & Bussel, J. B. (2011). Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *The Lancet*, 377(9763), 393–402. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60959-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60959-2)
28. Bussel, J. B., Kuter, D. J., Aledort, L. M., Kessler, C. M., Cuker, A., Pendergrass, K. B., Tang, S., & McIntosh, J. (2014). A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood*, 123(25), 3887–3894. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-514398>
29. Liu, Y., Zhang, H.-x., Su, J., Geng, Q.-c., Lin, X., & Feng, C.-x. (2022). Efficacy and incidence of treatment related adverse events of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled study. *Acta Haematologica*. <https://doi.org/10.1159/000528642>