

Esteroides versus Eltrombopag para el tratamiento de primera y segunda línea de la trombocitopenia inmune en adultos

Steroids versus Eltrombopag for first and second-line treatment of adult immune thrombocytopenia

Mauricio Servín-Casío¹, Carlos Martínez-Murillo¹, Adán Germán-Gallardo-Rodríguez²,
Jonás Aguirre-Espinoza³ y Christian Ramos-Peñañiel^{1*}

¹Hematology Department, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"; ²Hematology Research Department, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"; ³Hematology Department, Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca. Oaxaca, México

Resumen

Introducción: La trombocitopenia inmune primaria (TIP) se caracteriza por la destrucción progresiva de plaquetas mediante la formación de anticuerpos sobre diferentes glicoproteínas de la membrana plaquetaria. El tratamiento de primera línea son los esteroides. Eltrombopag es un agonista del receptor de trombopoietina oral que estimula la señalización de TPO, induciendo la producción de plaquetas funcionales. Se considera un fármaco tolerable, pero requiere vigilancia de la función hepática y del recuento celular debido al riesgo de fibrosis. **Objetivo:** Evaluar la respuesta de esteroides como tratamiento de primera línea y Eltrombopag como de segunda línea. **Método:** Estudio observacional retrospectivo basado en registros clínicos de pacientes diagnosticados con TIP del 2018 al 2023. **Resultados:** Se estudiaron 242 registros clínicos; 192 fueron de primera línea y 50 recibieron Eltrombopag en segunda línea. El 69,8% de pacientes tratados con esteroides alcanzaron remisión completa, comparado con 80% del grupo de Eltrombopag. El 64% de los pacientes con Eltrombopag lograron respuesta completa, 24% tuvieron respuesta parcial y 12% tuvieron enfermedad estable. **Conclusiones:** Eltrombopag es un tratamiento seguro con alta proporción de respuestas en pacientes sin antecedentes de esplenectomía y sin el uso combinado de esteroides. Esto sugiere que podría utilizarse como primera línea de tratamiento.

Palabras clave: Corticoesteroides. Eltrombopag. Trombocitopenia inmune. Manejo. Respuesta Completa.

Abstract

Introduction: Primary thrombocytopenia immune (PTI) is characterized by the progressive destruction of platelets through the formation of antibodies on the different glycoproteins of the platelet membrane. The first-line treatment is steroids. Eltrombopag is an oral thrombopoietin receptor agonist that stimulates Thrombopoietin Receptor Agonists signaling, stimulating the production of functional platelets. It is considered a tolerable drug, but it warrants monitoring of liver function and cell counts due to the risk of fibrosis. **Objective:** To evaluate the response of steroids as a first-line treatment and Eltrombopag as a second-line regimen. **Method:** Retrospective, observational study based on the clinical records of patients diagnosed with PTI from 2018 to 2023. **Results:** Two hundred and forty-two clinical records of patients were studied; 192 were considered first-line treatment, and 50 received Eltrombopag as second-line therapy. About 69.8% of patients treated with steroids achieved complete remission, compared to 80% of those in the Eltrombopag group. 64% of Eltrombopag patients achieved complete response, 24% had partial response, and 12% had stable disease. **Conclusions:** Eltrombopag is a safe treatment

*Correspondencia:

Christian Ramos-Peñañiel
E-mail: leukemiachop33@gmail.com

Fecha de recepción: 19-02-2024

Fecha de aceptación: 24-07-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.M24000017

Disponible en internet: 28-10-2024

Sangre. 2024;43(2):80-87

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

with a high proportion of responses in patients without a splenectomy history and without the combined use of steroids. This suggests that it could be used as a first line of treatment.

Keywords: Corticosteroids. Eltrombopag. Immune thrombocytopenia. Management. Complete response.

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es un trastorno caracterizado por la destrucción progresiva de plaquetas mediante la formación de anticuerpos en las diferentes glucoproteínas (GP IIb/IIIa) de la membrana plaquetaria^{1,2}. Según su evolución, esta patología se puede dividir en TIP de diagnóstico reciente (< 3 meses), persistente (3-12 meses) y crónica (> 12 meses), requiriendo diferentes estrategias de tratamiento en cada etapa³. Su diagnóstico sigue siendo de exclusión, siendo crucial la historia clínica familiar precisa, un análisis de frotis de sangre y el descarte de otras causas secundarias (inmunológicas, neoplásicas)⁴. Tanto el abordaje como el manejo han cambiado notablemente durante la última década, valorándose más la trombocitopenia asintomática y el riesgo de muerte por trombocitopenia grave y pasando de los esteroides y la esplenectomía a la introducción de anticuerpos monoclonales (rituximab), análogos de los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO) (romiplostim, eltrombopag), e inhibidores de la tirosina cinasa esplénica (fostamatinib) en las diferentes líneas de tratamiento^{5,6}.

En la actualidad, los esteroides siguen siendo el tratamiento de primera línea; la prednisona (PDN) (1 mg/kg/día sin exceder los 80 mg/día) y la dexametasona (HD-DXM 40 mg en un curso de 4 días, máximo 3 ciclos) son los esteroides más utilizados, con una respuesta que está entre el 60 y el 80%⁷, mientras que el uso de pulsos de metilprednisolona ha sido reemplazado debido a la falta de ensayos controlados. Matschke et al. compararon ambas estrategias: prednisona (PDN) 1-2 mg/kg/día durante 2-4 semanas frente a dexametasona 0.6 mg/kg/día durante 1-4 días y pudieron identificar una respuesta (recuentos > $50 \times 10^3/\mu\text{l}$) en el 100% de los 2 grupos, si bien con una respuesta más prolongada en el tratamiento con dexametasona (77 frente al 22%)⁸. Wei et al. evaluaron el efecto de HD-DXM (40 mg/d durante 4 días) frente al efecto de la prednisona e identificaron que el grupo que recibió DXM tuvo una mayor respuesta temprana (82,1%), con un tiempo de respuesta más rápido que el grupo que recibió PDN⁹. Durante un estudio retrospectivo de datos en el mundo real (n = 699), Wang et al. llevaron a cabo la misma comparativa y

obtuvieron una respuesta similar (88,56 frente al 86,51%, $p = 0,462$) entre ambos grupos que, no obstante, siguió siendo más rápida en los pacientes a tratamiento con DXM (3 días frente a 5 días, $p \leq 0,001$), considerándose esta última una opción más segura y tolerable¹⁰. Esto sugiere que el uso de DXM debe tenerse en cuenta en individuos con recuentos muy bajos. No obstante, su superioridad sobre la PDN sigue estando rodeada de polémica, sobre todo con los resultados a largo plazo¹¹. El tratamiento de segunda línea también ha evolucionado desde la introducción de terapias anti-CD20 (rituximab) y análogos de la TPO (eltrombopag, romiplostim), actuando a modo de estrategia de puente hacia una esplenectomía o como terapia de mantenimiento¹².

Eltrombopag es un agonista oral del receptor de trombopoyetina que estimula la señalización de la TPO al estimular la producción de plaquetas funcionales; la dosis efectiva se determinó en 50 mg; no obstante, cuando los recuentos plaquetarios no alcanzan valores por encima de $50 \times 10^3/\mu\text{l}$, la dosis puede aumentarse hasta los 75 mg¹³. Durante el estudio RAISE (eltrombopag frente a placebo en el tratamiento de la trombocitopenia inmune crónica), Cheng et al. vieron una mayor respuesta que en el grupo que recibió placebo (79 frente al 28%) y que menos casos requirieron un esquema de rescate (18 frente al 40%)¹⁴. Aunque el tiempo de respuesta varía, por lo general, el aumento plaquetario se puede observar en torno al 15º día del tratamiento con una dosis de 50 o 75 mg¹⁵. A diferencia de los esteroides, el eltrombopag se considera un fármaco tolerable. No obstante, requiere seguimiento de la función hepática y recuento celular por el riesgo de fibrosis o trombosis¹⁶.

En aquellos casos donde fracasan los agonistas de primera generación (romiplostim, eltrombopag), puede hacerse uso de nuevos análogos, tales como el avatrombopag (93% de respuestas > $50 \times 10^3/\text{mcl}$) o fostamatinib (inhibidor de Syk), como tratamiento secuencial en casos de fracaso^{17,18}. Pocos ensayos consideran el uso de eltrombopag como tratamiento de primera línea, sobre todo, para reducir los eventos adversos asociados a los esteroides. En un grupo pequeño (n = 50), Zhang et al. evaluaron la combinación de eltrombopag (25-75 mg) más dexametasona

(40 mg durante 4 días, cada 4 semanas) como tratamiento de primera línea para mantener respuestas por encima de $50 \times 10^3/\mu\text{l}$ tras 6 meses de tratamiento: de los 46 casos que pudieron ser analizados, el 56,5% ($n = 26$) mantuvieron la respuesta con tan solo 2 recaídas¹⁹. En México, este protocolo (eltrombopag 50 mg en días 5-32, dexametasona 40 mg en días 1-4) se analizó en 12 pacientes con TIP recientemente diagnosticada. Tras el 33º día, se obtuvo una respuesta en todos los casos ($> 30 \times 10^3/\mu\text{l}$), manteniéndose esta respuesta en el 50% de los casos durante más de 6 meses²⁰.

En nuestro país, México, los esteroides se emplean como tratamiento de primera línea y el eltrombopag se ha incorporado a los abordajes terapéuticos recientemente. El objetivo principal de este estudio fue valorar la respuesta a diferentes tipos de esteroides como tratamiento de primera línea, así como la efectividad del eltrombopag como esquema de segunda línea. Entre tanto, el objetivo secundario fue identificar aquellos factores de riesgo asociados a la respuesta pronóstica del tratamiento.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, basado en los registros clínicos de pacientes diagnosticados con TIP entre 2018 y 2023 en el Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga,” en la Ciudad de México.

Se incluyeron todos aquellos casos considerados TIP en el estudio, excepto aquellos asociados a enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, artritis reumatoide), embarazo o enfermedades linfoproliferativas (linfoma, mieloma, leucemia linfocítica crónica). Todos los casos a tratamiento de primera línea recibieron esteroides, salvo aquellos casos en los que se empleó, concomitantemente, inmunoglobulina IV o rituximab.

Protocolo de tratamiento

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes considerados de primera línea basados en esteroides, incluidos casos tratados con prednisona (1-2 mg/kg/día), dexametasona (40 mg/día, durante 4 días, 1-3 ciclos) o pulsos de metilprednisolona (1 g, IV, cada 24 h, durante 3 dosis). En aquellos casos a tratamiento de segunda línea, se valoró la respuesta a una dosis de 50 mg de eltrombopag y si hacía falta subir la dosis. La respuesta se consideró adecuada atendiendo al

recuento plaquetario tras las primeras 4 semanas de tratamiento.

La respuesta en ambas líneas de tratamiento se valoró con el recuento plaquetario alcanzado durante las primeras 4 semanas del tratamiento. Se consideró una respuesta global tanto para la primera como para la segunda línea cuando el recuento plaquetario estaba por encima de $50 \times 10^3/\mu\text{l}$. Las respuestas también se clasificaron como respuesta completa (RC) cuando el recuento plaquetario estaba por encima de $100 \times 10^3/\mu\text{l}$, respuesta parcial (RP) con recuentos plaquetarios entre 30 - $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ y enfermedad estable cuando el recuento plaquetario estaba por debajo $30 \times 10^3/\mu\text{l}$ (sin hemorragias) y ausencia de respuesta dicho recuento estaba persistentemente por debajo de $10 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Análisis estadístico

Las características demográficas del estudio se presentaron utilizando la mediana (rango) para las variables cuantitativas y los casos (n , %) para las categóricas. Se utilizó análisis no paramétrico para cada variable ya que no seguían una distribución normal según la prueba de Shapiro-Wilk. La diferencia entre los grupos se calculó utilizando la prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y pruebas de la X^2 para las variables categóricas. Para determinar la relación entre las variables y los resultados principales (recaída y fallo en el recuento plaquetario), calculamos la *odds ratio*. Establecimos los valores $p < 0,05$ como aquellos con significación estadística. Realizamos todos los análisis estadísticos utilizando el *software* SPSS (SPSS Statistics for Windows, versión 27.0. Armonk, NY: IBM Corp) versión 25 y generamos figuras usando GraphPad Prisma versión 7.

Consideraciones éticas

Según el 2º título de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, específicamente en el capítulo I, artículo 17, el estudio de investigación no presenta riesgo para el paciente humano. Los investigadores implicados en el estudio confirman que se han cumplido todos los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad sobre el manejo y tratamiento de información retrospectiva. Además, la información recopilada solo se usará con fines académicos y de investigación. También es importante señalar que los investigadores implicados en este estudio no tienen ningún interés económico, farmacéutico, político ni social en dicha investigación.

Resultados

Un total de 242 pacientes fueron estudiados; 192 fueron recibieron tratamiento de primera línea y 50 recibieron eltrombopag como terapia de segunda línea. La mayoría de los pacientes eran mujeres ($n = 147$, 60,7%) con una media de edad de 40 años (rango de 17 a 86 años). No se hallaron diferencias significativas en la edad entre ambos grupos (39 frente a 41 años, $p = 0,502$), así como tampoco en la distribución por género ($p = 0,486$, IC95%). En cuanto a las características clínicas, el 54,5% ($n = 132$) de los pacientes presentaron algún tipo de evento hemorrágico, siendo la púrpura cutánea (33,1%) y la púrpura mucosa (21,5%) los eventos más comunes. Se observaron muchos más eventos hemorrágicos en los pacientes tratados con esteroides frente a los que recibieron eltrombopag (65,2 frente al 34,8%, $p = 0,000$, IC95%). En torno al 32,6% de los casos presentaron comorbilidades, que fueron más frecuentes en pacientes mayores de 60 años (67,6%). Al realizar una analítica de sangre completa, se hallaron valores medios de hemoglobina de 12,9 g/dl (rango de 3,4 a 18,4 g/dl), valores medios leucocitarios de $8,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ (rango de 1,1 a $27 \times 10^3/\mu\text{l}$), $6,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ para los neutrófilos (rango de 0,8 a $25,2 \times 10^3/\mu\text{L}$), $1,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ para los linfocitos (rango de 0,1 a $9,7 \times 10^3/\mu\text{l}$) y un índice medio neutrófilo/linfocito de 4,6. No se hallaron diferencias significativas en los recuentos entre el tratamiento de primera línea y eltrombopag. Las características generales y de laboratorio se detallan en la **tabla 1**.

Respuesta al tratamiento

El recuento plaquetario medio antes de iniciar el tratamiento fue de $9,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ en la mayoría de los casos (72,3%) presentando recuentos por debajo de $10 \times 10^3/\mu\text{l}$. No se observaron diferencias significativas en términos de gravedad entre ambos tipos de tratamiento. No obstante, la proporción de casos con trombocitopenia grave fue algo mayor en el grupo a tratamiento con eltrombopag (80 frente al 70,3%), mientras que, en términos de recuentos más altos, se halló un mayor número de pacientes en el grupo a tratamiento de primera línea (27,6 frente al 20% para recuentos entre 11 y $50 \times 10^3/\mu\text{l}$ y del 100% frente a 0 en recuentos por encima de $51 \times 10^3/\mu\text{l}$) (**Fig. 1**).

Tratamiento con esteroides de primera línea

De los 192 pacientes a tratamiento con terapia primera línea, el 27,1% ($n = 52$) recibieron dosis altas de

dexametasona, el 50,5% ($n = 97$) pulsos IV de metilprednisolona y el 22,4% ($n = 43$), prednisona. En cuanto a la respuesta al tratamiento (recuento por encima de $50 \times 10^3/\mu\text{l}$), el 69,8% de los pacientes tratados con esteroides como terapia primera línea alcanzaron este objetivo frente al 80% de los tratados con eltrombopag. Se observó una mayor proporción de RC en los casos tratados con eltrombopag (64 frente al 37%) y una menor proporción de casos sin respuesta (3,6 frente al 0%), diferencias estadísticamente relevantes ($p = 0,004$, IC95%).

Tratamiento de segunda línea con eltrombopag

De los 50 pacientes tratados con eltrombopag, el 80% ($n = 40$) presentó un recuento plaquetario por debajo de $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ al inicio del tratamiento y el 80% ($n = 40$) recuentos por encima de $50 \times 10^3/\mu\text{l}$. Se consideró que el 64% de los pacientes ($n = 32$) alcanzaron una RC, el 24% ($n = 12$) una RP y el 12% ($n = 6$) enfermedad estable sin que ningún paciente presentara recuentos por debajo de $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ tras el tratamiento. El tiempo medio transcurrido para lograr una u otra respuesta fue de 18,8 días (3-80 días), mayor que en el tratamiento de primera línea (9,7 frente al 18,8 días, $p = 0,000$, IC95%).

Factores de respuesta al tratamiento

Se analizaron varios factores que podrían influir en la recaída y el fracaso en el recuento plaquetario, incluido tener más de 40 años, el género, la presencia de hemorragias, el índice neutrófilo/linfocito, $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ y $< 30 \times 10^3/\mu\text{l}$ de recuento plaquetario y el tipo de esteroide administrado en el tratamiento de primera línea. No se encontraron diferencias significativas en las variables dependientes para la resolución de la recaída. Además, tener más de 40 años resultó ser un factor de riesgo (OR = 1,77, 1,01 - 3,13 IC95%; $p < 0,05$) para el fracaso en el recuento plaquetario (**Fig. 2**).

Discusión

El tratamiento de la TIP ha evolucionado desde la introducción de estrategias más efectivas y duraderas con menos eventos adversos. Debido a su coste y fácil acceso, los esteroides siguen siendo el tratamiento de primera línea, siendo la prednisona y la dexametasona los tratamientos más comúnmente utilizados. En

Tabla 1. Características demográficas de la población del estudio

Resultados	Esteroides (n = 192)	Eltrombopag (n = 50)	Valor de p
Género (H:M)	76:116	19:31	0,486
Edad (años)	39,85 ± 16,47	41,62 ± 16,56	0,502
Edad			0,888
< 40 años	103 (53,6%)	25 (50,0%)	
40-60 años	62 (32,3%)	17 (34,0%)	
> 60 años	27 (14,1%)	08 (16,0%)	
Hemorragia			0,000
Ausencia	106 (55,2%)	04 (8,0%)	
Presencia	86 (44,8%)	46 (92,0%)	
Púrpura			0,000
Ausencia	106 (55,2%)	04 (8,0%)	
Mucosa	28 (14,6%)	24 (48,0%)	
Piel	58 (30,2%)	22 (44,0%)	
Hemoglobina (mg/dl)	12,90 (3,40-18,40)	13,12 (7,00-17,90)	0,070
RGB (× 10 ³ /μl)	7,50 (1,10-27,00)	8,55 (4,60-24,20)	0,191
Neutrófilos (× 10 ³ /μl)	4,75 (0,80-25,20)	5,75 (2,70-21,80)	0,081
Linfocitos (× 10 ³ /μl)	1,70 (0,00-9,70)	1,65 (0,40-3,90)	0,478
INL	2,56 (0,20-48,50)	3,55 (1,35-18,00)	0,081
Creatinina (mg/dl)	0,70 (0,00-2,70)	0,70 (0,30-1,80)	0,255
Bilirrubina (mg/dl)	0,70 (0,00-4,57)	0,70 (0,20-1,50)	0,976
AST (mg/dl)	26,00 (0,00-271,00)	18,00 (7,00-104,00)	0,004
ALT (mg/dl)	24,00 (0,00-499,00)	21,50 (8,00-138,00)	0,293
Esteroides			NA
Dexametasona	52 (27,1%)		
Metilprednisolona	97 (50,5%)		
Prednisona	43 (22,4%)		
Plaquetas (× 10 ³ /μl)	5,00 (0,70-75,00)	7,00 (1,00-19,00)	0,229
Respuesta plaquetaria			0,004
< 10 sin respuesta	07 (3,6%)	00 (0,0%)	
10-30	24 (12,5%)	06 (12,0%)	
30-100	90 (46,9%)	12 (24,0%)	
>100	71 (37,0%)	32 (64,0%)	

H: hombre; M: mujer; RGB: recuento de glóbulos blancos; NLI: índice neutrófilo/linfocito; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para variables no paramétricas y se expresa en mediana (rango) y se utilizó la prueba de la X² para la variables cualitativas y se expresa en valores absolutos (%). Los valores p < 0,05 se consideraron con significación estadística.

nuestro estudio, los esteroides usados con mayor frecuencia fueron la prednisona, la dexametasona y la metilprednisolona; esta última se usa más frecuentemente, en particular en el departamento de emergencias. Al analizar la respuesta de primera línea, la velocidad de respuesta fue mayor en el grupo a tratamiento con DXM que en el grupo a tratamiento con PDN. No obstante, al analizar esas respuestas, los casos con PDN presentaron una mayor proporción de respuestas favorables que la DXM y la metilprednisolona.

Durante un metanálisis (n = 533), Mithoowani et al. analizaron las respuestas obtenidas (> 30 × 10³/μl) basadas en 2 abordajes terapéuticos (PDN frente a DXM) e identificaron que la respuesta a DXM fue más rápida (respuesta a los 14 días, 79 frente al 59%, RR = 1.22, IC95%, p = 0,048), si bien la tasa de respuesta a los 6 meses fue parecida (54 frente al 43%, RR = 1.16, IC95%; p = 0,44)²¹. Como buena parte de los casos se trataron en urgencias, el uso de metilprednisolona resultó ser una práctica común.

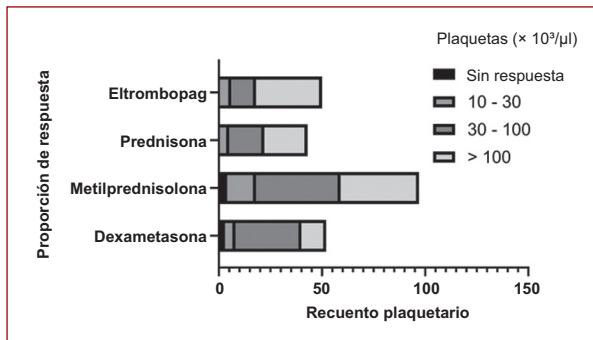


Figura 1. Proporción de respuesta según el tratamiento de primera (esteroides) y segunda línea (eltrombopag).

Este esteroide se seleccionó principalmente gracias a la experiencia con el síndrome de Evans, donde la trombocitopenia inmune se combina con anemia hemolítica por anticuerpos calientes²². Por último, la mayoría de las respuestas en el grupo de MPD fueron RP (30-50 $\times 10^3/\mu\text{l}$), lo cual no justifica su uso en lugar de otros tipos de esteroides.

Entre los aspectos asociados a la DXM, a diferencia de la PDN, la primera no requiere reducir la dosis ya que el tratamiento con PDN no debe superar las 8 semanas por el riesgo de complicaciones a largo plazo^{23,24}. No obstante, entre las consideraciones asociadas al uso de DXM, se deben tener en cuenta sus interacciones con otros fármacos, ya que la DXM es un sustrato de la P-glicoproteína y el CYP3A4, lo cual podría producir una respuesta heterogénea en varias poblaciones²⁵.

Al analizar el grupo de pacientes a tratamiento con terapia de segunda línea, la dosis inicial de eltrombopag fue de 50 mg, logrando recuentos plaquetarios por encima de 50 $\times 10^3/\mu\text{l}$ en el 80% de los casos sin presentar fallos en el tratamiento. Estos datos son similares a los datos del mundo real, donde la respuesta general al eltrombopag fue del 94% (76%, RC; 23%, RP), habiéndose registrado la trombosis como uno de los eventos adversos de interés²⁶.

El segundo objetivo del estudio fue identificar algunos de los factores que podrían predecir la respuesta, tanto a los esteroides como al uso de eltrombopag como tratamiento de segunda línea (género, edad, analíticas de sangre completa); los resultados indicaron que a una edad más avanzada (mayores de 40 años) son menos los pacientes que alcanzan una respuesta.

Tal y como se registró en nuestra serie, Yu et al. identificaron que la edad fue un factor constante para el fracaso de la respuesta, sumado a niveles altos de ferritina o a la presencia de HbsAg²⁷. Otras series han utilizado la morfología de los megacariocitos (granularidad, distribución del núcleo y número) para predecir la sensibilidad a los esteroides en pacientes a tratamiento con terapia de primera línea; por otro lado, los niveles elevados de TPO también podrían asociarse a un fracaso terapéutico temprano^{28,29}. En lo que respecta al tratamiento de segunda línea, una proporción de pacientes podrían seguir siendo resistente al uso de análogos del receptor de TPO. Aún así, sigue siendo un todo un reto identificar algunos de los factores que pudiesen predecir esta respuesta. No obstante, cuando se metaboliza por isoenzimas pertenecientes al citocromo P450 (CYP1A, CYP2C8), podría estar sujeto a diferentes interacciones que podrían, a su vez, afectar a su concentración³⁰. A pesar de esto, el beneficio es evidente al analizar la respuesta en varios ensayos clínicos sobre el uso de estos análogos frente a anticuerpos monoclonales o placebos, lo cual convierte a esta en la elección establecida para pacientes con trombocitopenia inmune refractaria³¹. Para identificar factores predictivos de respuesta temprana a los esteroides, se analizó la asociación de algunos factores accesibles, tales como la suma de diferentes índices como el índice neutrófilo/linfocito (INL), sin encontrar ninguna asociación significativa. Esta falta de hallazgos significativos sugiere que el INL, al menos de forma aislada, podría no ser un predictor fiable de una respuesta temprana a los esteroides. Pone de manifiesto la complejidad de los procesos inflamatorios y mediados por el sistema inmunológico y sugiere que deben tenerse en cuenta otros factores, potencialmente junto al INL.

Finalmente, a pesar de alcanzar una respuesta favorable, la tasa de mortalidad general es entre 2 y 3 veces mayor que la de la población general, principalmente debido a las enfermedades cardiovasculares (RR = 1.5), infecciones (RR = 2.4) o a la asociación de diferentes tipos de neoplasias hematológicas (RR = 5.4)³². Las complicaciones cardiovasculares son de particular interés ya que se presentan entre el 1 y el 2% durante el primer año del tratamiento, especialmente con el uso crónico de esteroides y es independiente del recuento plaquetario³³. Paradójicamente, el riesgo de trombosis venosa también es mayor, sobre todo, en aquellos que recibieron dosis altas de esteroides o fueron tratados de una esplenectomía³⁴. En lo que se refiere al territorio arterial, Patel et al. describieron

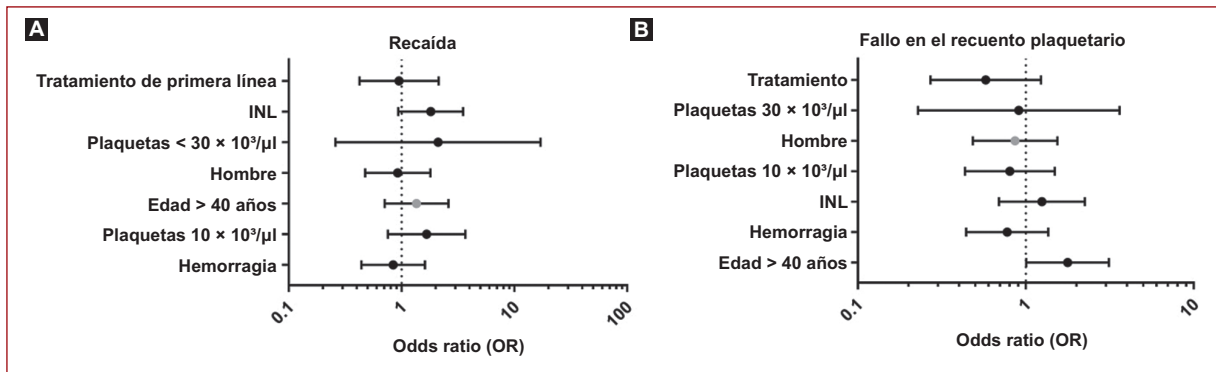


Figura 2. Diagrama de bosque sobre recaídas (A) y fallo en el recuento plaquetario (B).

las características de los pacientes con trombocitopenia inmune que sufrieron un infarto de miocardio, en quienes, al igual que la población general, el género masculino fue el más afectado; algunos factores como el género femenino, tener más de 80 años, la necesidad de apoyo transfusional o un mayor número de comorbilidades se asociaron a una mayor tasa de mortalidad³⁵.

Estas complicaciones han hecho necesario reconsiderar el orden del tratamiento, así como el uso de una dosis menor de esteroide con un menor tiempo de exposición, debido a la alta proporción de complicaciones.

Podemos concluir que los esteroides siguen siendo un tratamiento de primera línea eficiente, especialmente al usar PDN o DEX; en términos de tratamiento de segunda línea, eltrombopag resulta un tratamiento seguro con una mayor proporción de respuestas en pacientes sin antecedentes de esplenectomía y sin el uso conjunto de esteroides, lo cual sugiere que también podría ser una opción como tratamiento de primera línea.

Declaración de la junta de revisión institucional

El estudio se llevó a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Bioseguridad, Ética e Investigación del "Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga," bajo el número de protocolo (DECS/JPO-CT-1986-2023).

Contribución de los autores

Conceptualización, M.S.C. y J.A.E.; metodología, A.G.G.R., M.S.C. y C.R.P.; *software*, M.S.C. y J.A.E.;

validación, C.R.P., C.M.M. y A.G.G.R.; análisis formal, A.G.G.R. y C.R.P.; investigación, A.G.G.R. y C.R.P.; recursos, C.R.P. y C.M.M.; recopilación de datos, A.G.G.R., M.S.C. y J.A.E.; redacción-borrador original, A.G.G.R. y M.S.C.; redacción-revisión y edición, C.R.P. y C.M.M.; visualización, C.R.P. y C.M.M.; supervisión, C.R.P.; administración del proyecto, C.R.P. y C.M.M.; adquisición de fondos, C.R.P. y C.M.M. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. *Adv Ther.* 2015;32:875-87.
- Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol.* 2006;133:364-74.
- Dou X, Yang R. Current and emerging treatments for immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol.* 2019;12:723-32.
- Gafer-Gvili A. Current approaches for diagnosing and managing immune thrombocytopenia. *Eur J Intern Med.* 2023;108:18-24.
- Lozano ML. New developments in the diagnosis of primary immune thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2022;33:S5-7.
- Cuker A, Cines DB, Neunert CE. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol.* 2016;23:479-85.
- Liu XG, Hou Y, Hou M. How we treat Primary immune thrombocytopenia in adults. *J Hematol Oncol.* 2023;16:4.
- Matschke J, Müller-Beissenhertz H, Novotny J, Vester I, Hertenstein B, Eisele L, et al. A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naïve adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 study. *Acta Haematol.* 2016;136:101-7.
- Wei Y, Ji XB, Wang YW, Wang JX, Yang EQ, Wang ZC, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood.* 2016;127:296-302; quiz 370.
- Wang L, Xu L, Hao H, Jansen AJ, Liu G, Li H, et al. First line treatment of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a real-world study. *Platelets.* 2020;31:55-61.
- Skopec B, Bussel JB. Should dexamethasone alone or in combination be the initial steroid for adult ITP? It is still a relevant question. *Br J Haematol.* 2023;200:15-22.
- Mitiadous O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood.* 2020;135:472-90.
- Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during chronic idiopathic thrombocytopenic purpura treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373:641-8.
- 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.* 2011;377:393-402.
- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2007;357:2237-47.
- Kuter DJ. The structure, function, and clinical use of the thrombopoietin receptor agonist avatrombopag. *Blood Rev.* 2022;53:100909.
- Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T, Liebman H, Lee S, Wojdyla M, et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: a multicentre US study. *Br J Haematol.* 2022;197:359-66.
- Sandal R, Mishra K, Jandial A, Sahu KK, Siddiqui AD. Update on diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14:553-68.
- Zhang L, Zhang M, Du X, Cheng Y, Cheng G. Safety and efficacy of eltrombopag plus pulsed dexamethasone as first-line therapy for immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2020;189:369-78.
- Gómez-Almaguer D, Herrera-Rojas MA, Jaime-Pérez JC, Gómez-De León A, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, et al. Eltrombopag and high-dose dexamethasone as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopenia in adults. *Blood.* 2014;123:3906-8.
- 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.* 2016;3:e489-96.
- Michel M. Adult Evans' syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022;36:381-92.
- Mingot-Castellano ME, Canaro Hirnyk M, Sánchez-González B, Álvarez-Román MT, Báez-García A, Bernardo-Gutiérrez Á, et al. Recommendations for the clinical approach to immune thrombocytopenia: Spanish ITP working Group (GEPTI). *J Clin Med.* 2023;12:6422.
- Song F, Al-Samkari H. Management of adult patients with immune thrombocytopenia (ITP): a review on current guidance and experience from clinical practice. *J Blood Med.* 2021;12:653-64.
- Bourdin V, Bigot W, Vanjak A, Burlacu R, Lopes A, Champion K, et al. Drug-drug interactions involving dexamethasone in clinical practice: myth or reality? *J Clin Med.* 2023;12:7120.
- Gardellini A, Guidotti F, Feltri M, Zancanella M, Maino E, Ambrosiani L, et al. Eltrombopag as second-line treatment in patients with primary immune thrombocytopenia: a single center real life experience. *Blood Cells Mol Dis.* 2021;92:102620.
- Yu J, Xu Z, Zhuo Y, Wei H, Ye Y, Xu Q, et al. Development and validation of a nomogram for steroid-resistance prediction in immune thrombocytopenia patients. *Hematology.* 2021;26:956-63.
- Zhu J, Chen R, Zhao S, Zhu L, Li X, Xie M, et al. A megakaryocyte morphological classification-based predictive model for steroid sensitivity in primary immune thrombocytopenia. *Platelets.* 2020;31:939-44.
- Oberoi G, Jain M, Natsu SM, Kushwaha R, Tripathi AK, Kumar A. A cross-sectional study on thrombopoietin levels in immune thrombocytopenia and its correlation with platelet count, megakaryocytes, and treatment response. *Asian J Transfus Sci.* 2022;16:95-8.
- Cheng G. Eltrombopag, a thrombopoietin- receptor agonist in the treatment of adult chronic immune thrombocytopenia: a review of the efficacy and safety profile. *Ther Adv Hematol.* 2012;3:155-64.
- Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A. Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Platelets.* 2019;30:946-56.
- Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2014;166:260-7.
- Adelborg K, Kristensen NR, Nørgaard M, Bahmanyar S, Ghanima W, Kilpatrick K, et al. Cardiovascular and bleeding outcomes in a population-based cohort of patients with chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2019;17:912-24.
- Nørgaard M. Thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2012;130:S74-5.
- Patel SJ, Ajebo G, Kota V, Guddati AK. Outcomes of hospitalized patients with myocardial infarction and immune thrombocytopenic purpura: a cross sectional study over 15 years. *Am J Blood Res.* 2020;10:210-6.