

ISSN 0120-4157

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Citación provisional:

Chiang-Wong H, González-Saldaña P. Uso de Romiplostim en trombocitopenia inmune: experiencia en Cuenca-Ecuador. *Biomédica*. 2024;44 (Supl. 1).

Recibido: 14-06-23

Aceptado: 12-04-24

Publicación en línea: 16-04-24

Uso de Romiplostim en trombocitopenia inmune: experiencia en Cuenca-Ecuador

Use of Romiplostim in immune thrombocytopenia: Experience in Cuenca-Ecuador

Uso de Romiplostim en trombocitopenia inmune

Héctor Chiang-Wong ¹, Patricio González-Saldaña ²

¹ Unidad de Hematología, Hospital “José Carrasco Arteaga”, Cuenca, Ecuador

² Unidad de Patología Clínica, Hospital “José Carrasco Arteaga”, Cuenca, Ecuador

Correspondencia:

Héctor Chiang-Wong, Hospital “José Carrasco Arteaga”, Cuenca, Ecuador.

Teléfono: +593 (985175360)

jhonjoy3@hotmail.com

Contribución de autores:

Héctor Chiang-Wong: recolección de datos, análisis e interpretación de resultados y redacción del manuscrito.

Patricio González-Saldaña: análisis e interpretación de resultados, evaluación estadística y diseño de figuras.

Todos los autores participaron en la búsqueda bibliográfica, revisión crítica y aprobación final del manuscrito.

Introducción. Tanto el consenso internacional como la guía de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) 2019, establecen a los análogos de trombopoyetina (TPO) como terapia de segunda línea en trombocitopenia inmune primaria (PTI). En el Ecuador se comercializan dos tromboestimulantes: romiplostim y eltrombopag.

Objetivos. Describir el uso de Romiplostim en pacientes con trombocitopenia inmune, en un hospital de tercer nivel en Cuenca-Ecuador.

Materiales y métodos. Estudio descriptivo y retrospectivo en pacientes con trombocitopenia inmune que accedieron a romiplostim. Se evaluaron las siguientes variables: edad, sexo, terapias previas al romiplostim, dosis, frecuencia, complicaciones, cambio de análogo de TPO, y discontinuación.

Resultados. Veintiún pacientes con trombocitopenia inmune utilizaron romiplostim, con una mediana de 49 años. Todos los pacientes recibieron corticoides en primera línea. El 14.3% precisaron intervalos más prolongados al semanal, con dosis menores a las aconsejadas ($<1\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{semanal}$). Seis pacientes dejaron eltrombopag por romiplostim por falta de eficacia. El 14.3% padecieron complicaciones trombóticas: dos con trombosis venosa portal, y uno con tromboembolismo pulmonar. El 23.8% pudieron discontinuar romiplostim sin reanudarlo.

Conclusiones. Romiplostim constituye una terapia conveniente en segunda línea en PTI. Pese a lo reducido del tamaño de la muestra, su aprovechamiento temprano conferiría minimizar toxicidades y riesgos infecciosos.

Palabras clave: trombocitopenia; trombopoyetina; Ecuador.

Introduction. Both the international consensus and the American Society of Hematology (ASH) 2019 guideline establish thrombopoietin analogues (TPO) as second-line therapy in primary immune thrombocytopenia (ITP).

Objectives. To describe the usefulness of Romiplostim in patients with immune thrombocytopenia, in a third level hospital in Cuenca-Ecuador.

Materials and methods. Descriptive and retrospective study in patients with immune thrombocytopenia who accessed romiplostim. The following variables were evaluated: age, sex, previous therapies to romiplostim, dose, frequency, complications, change of TPO analogue, and discontinuation.

Results. Twenty-one patients with immune thrombocytopenia used romiplostim, with a median age of 49 years. All patients received first-line corticosteroids. 14.3% required longer intervals than weekly, with doses lower than those recommended (<1ug/kg/weekly). Six patients discontinued thrombopag for romiplostim due to lack of efficacy. 14.3% suffered thrombotic complications: two with portal venous thrombosis, and one with pulmonary thromboembolism. 23.8% were able to discontinue romiplostim without resuming it.

Conclusions. Romiplostim constitutes a convenient second-line therapy in ITP. Despite the small sample size, its early use would minimize toxicities and infectious risks.

Key words: thrombocytopenia; thrombopoietin; Ecuador.

PTI es un desorden inmune adquirido en donde sólo el 10-30% de los pacientes, tiene respuesta sostenida posterior al retiro de los corticoides como tratamiento de primera línea (1). En la actualidad, no existe consenso de como secuenciar o escalonar los tratamientos de segunda línea: análogos de trombopoyetina (TPO) o trombomiméticos, rituximab, esplenectomía. La elección se basa en la duración de la enfermedad, presencia de comorbilidades, la edad del paciente, costos y disponibilidad.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han aprobado tres trombomiméticos para el manejo de PTI: romiplostim, eltrombopag y avatrombopag. Estos alcanzan tasas de respuesta global del 75-80%, y son sostenidas en el 60% con la administración continua a seis meses (1). En el Ecuador, se comercializan dos tipos de trombomiméticos: romiplostim y eltrombopag.

Presentamos una serie de casos con pacientes que requirieron romiplostim en un hospital de tercer nivel en Ecuador, con el objetivo de establecer su perfil de aplicación clínica y de alternativa terapéutica.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo y retrospectivo en pacientes mayores de quince años con trombocitopenia inmune que accedieron a romiplostim, entre agosto del 2015 y febrero del 2023. Se incluyeron pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).

Los datos se recopilaron de las historias clínicas digitalizadas de un hospital de tercer nivel en Cuenca (Ecuador).

Se evaluaron las siguientes variables: edad, sexo, fases de PTI, terapias previas al romiplostim, dosis, frecuencia, complicaciones, cambio de análogo de TPO, y discontinuación.

Sustentado en las guías de ASH 2019 se estableció las fases de PTI como de reciente diagnóstico (si tenía una duración <3 meses), persistente (3 meses a 1 año), y crónica (≥ 1 año).

Se consideró como respuesta libre de tratamiento con Romiplostim: si mantuvo recuentos plaquetarios $\geq 50.000/\mu\text{L}$ como mínimo seis meses (veinticuatro semanas consecutivas) en ausencia de Romiplostim u otro tratamiento concomitante o de rescate para PTI.

El trabajo fue avalado por el Comité de Bioética del Hospital “José Carrasco Arteaga” de Cuenca.

Análisis estadístico

Las variables descriptivas se recabaron mediante el programa Excel (Microsoft, Redmond, WA) y se aplicó el Software SPSS versión 25.0 Windows (Chicago, IL). Se empleó el método U de Mann Whitney para el análisis bivalente de contraste de dos medias independientes; el método de Kaplan Meier para los análisis de supervivencia y el test de log-rank (Mantel-Cox) para evaluar diferencias entre grupos. Se contempló como valores estadísticamente significativos a $p < 0,05$.

Resultados

Veintiún pacientes con trombocitopenia inmune utilizaron romiplostim, con una mediana de edad de 49 años (IC95%: 38.70-58.04), distribución multimodal y con el 57.1%

(n:12) del sexo femenino. El paciente de menor edad fue de diecisiete años y el de mayor edad de noventa años.

Previo a la administración de Romiplostim: Todos los pacientes recibieron corticoides, en el 52.4% (n:11) se realizó esplenectomía; y en el 66.7% (n:14) se prescribió Rituximab (cinco pacientes tenían LES).

El 19% (n:4) eran pacientes con PTI de reciente diagnóstico, el 28.6% (n:6) persistente, y el 52.4% (n:11) de evolución crónica. La mediana de tiempo fue de 93 meses para el empleo de Romiplostim (percentiles Q1 de 51,5 y Q3 106,5) desde el diagnóstico de PTI.

El 85.7% (n: 18) accedieron a sus dosis con frecuencia semanal; sin embargo, el 14.3% (n:3) requirieron intervalos más prolongados (mayores a la semana), con dosis menores a las referenciadas en la ficha técnica (<1ug/Kg/semanal). El 9.5% (n:2) emplearon la dosis máxima permitida (10ug/Kg/semanal).

El 14.3% (n:3) presentaron complicaciones trombóticas: trombosis venosa portal (n:2) y tromboembolismo pulmonar (n:1)

El 37.5% (n:6) alcanzaron criterios de respuesta libre de Romiplostim, con una mediana de seguimiento de 7 meses (rango percentiles Q1 de 3,5 y Q3 27,1). Para este análisis, se excluyeron cinco pacientes: por cambio a eltrombopag (n:3), pérdida de seguimiento por la pandemia sanitaria (n:1), y por falta de respuesta (n:1). El 23.8% (n:5) pudieron discontinuar romiplostim sin reanudarlo.

No se encontró evidencia estadísticamente significativa, al comparar las diversas variables entre el grupo que mantuvo el Romiplostim y los que cumplieron criterios de

respuesta (cuadro 1); a diferencia de los que recibieron Rituximab y se realizaron esplenectomía (figura 1 y 2).

Discusión

Pocos hospitales públicos en el Ecuador acceden a los análogos de TPO, por lo que rituximab y la esplenectomía, continúan siendo alternativas de manejo. La terapia “puente” con trombomiméticos previo a la esplenectomía, constituye una estrategia válida si no se cumple el año de diagnóstico.

Radkowiak y col., en un análisis retrospectivo de 194 pacientes con PTI y esplenectomizados por vía laparoscópica; demostraron que el grupo con recuentos plaquetarios bajos (<50.000/ul), no se asocia con altas tasas de complicaciones comparado con el grupo con recuentos plaquetarios > 50.000/ul (9.09% vs 11.51%)(2).

Entre las complicaciones principales destacaban: neumonía (1.81%), hematoma (1.81%), absceso (1.81%), sangrado (1.81%), pancreatitis aguda (1.81%). En nuestro trabajo, los pacientes desestimados para esplenectomía se argumentaron por la edad (>65 años), por su correlación con LES, o simplemente negaron el consentimiento.

Deshayes y col., en un estudio prospectivo multicéntrico de 248 pacientes con PTI y tratados con Rituximab, valoraron eficacia y seguridad a largo plazo. Con seguimiento de 60 meses, 73 pacientes (29.4%) presentaron respuesta sostenida. 24 pacientes tuvieron respuesta inicial con posterior recaída con retratamiento con rituximab, dando una respuesta del 92% con una duración elevada de respuesta del 54% n (3). No hay estudios controlados randomizados que contrasten romiplostim con eltrombopag, por ende sus tasas de respuesta son similares. La administración de Romiplostim es subcutánea, semanal, con dosis inicial de 1-3ug/Kg/semanal hasta una dosis máxima

de 10 ug/Kg/semanal, con el objetivo de lograr recuentos plaquetarios estables mayores de 50.000/ul. Por otro lado, la administración de eltrombopag es oral (preferiblemente con el estómago vacío), diaria, con dosis inicial de 50 mg/día (25 mg en caso de pacientes asiáticos o con hepatopatías) hasta la dosis máxima de 75 mg/día.

La farmacocinética del romiplostim limita el empleo de intervalos de aplicación mayores a la semana, exceptuando si están en proceso de suspensión o con dosis mínimas (1). En nuestro trabajo, el 14.3% (n:3) desarrollaron trombocitosis, a pesar de recibir dosis menores a las regulares (<1ug/Kg/semanal).

Romiplostim refleja mayor fluctuación plaquetaria que eltrombopag, quizás debido a los períodos extendidos de uso ó la absorción subcutánea errática.

En nuestros pacientes, formulamos puntos de corte plaquetarios más elevados (a los sugeridos por ficha técnica) con el propósito de minimizar las fluctuaciones, tanto para la reducción de dosis (200.000/ μ L) como para la suspensión transitoria (400.000/ μ L).

Asimismo, al requerir la suspensión más de una semana con Romiplostim, aconsejamos administrar un 10-25% de dosis de manera gradual en relación a la última dosis aplicada, para impedir una trombocitopenia de rebote.

La intercambiabilidad entre análogos de TPO es efectiva en el 50-80% por falta de respuesta, lo que contrarresta la hipótesis de resistencia cruzada (2-6).

En nuestro trabajo, cuatro pacientes pasaron de romiplostim a eltrombopag por dificultades en asistir al hospital para su administración (Ej. horario laboral, lugar de residencia lejano); de estos pacientes uno retornó a romiplostim por ausencia de respuesta. Mientras que de ocho pacientes que accedieron inicialmente a eltrombopag,

seis pacientes pasaron a romiplostim por falta de eficacia. Un paciente no respondió a ninguno de los dos análogos de TPO.

Ito y col., en un estudio retrospectivo de 303 pacientes demostraron que la incidencia acumulativa de trombosis a 5 y a 10 años posterior al uso de análogos de TPO era de 5.3 y 10% respectivamente, ocurriendo eventos trombóticos tanto arteriales como venosos (7-9).

Kuter y col. establecieron el incremento de la tasa de eventos tromboembólicos en los pacientes con PTI crónica que recibieron romiplostim, en relación a los pacientes con PTI persistente o de reciente diagnóstico (IC95%: 6.1 vs 4.4 por 100 pacientes/año)(8).

El 14.3% (n:3) de los pacientes, presentaron eventos trombóticos en nuestro trabajo: uno con tromboembolismo pulmonar (sin factores de riesgo) y dos con trombosis venosa portal (un paciente con LES y el otro sin factores de riesgo).

Janssens y col., en un estudio fase IV prospectivo evaluaron la incidencia de reticulina y colágeno en las biopsias de médula ósea de 131 pacientes con PTI que recibieron romiplostim después del primero, segundo y tercer año de administración. El 6.9% tuvo un incremento de ≥ 2 grados en la escala de Bauermeister. En la práctica clínica habitual, carecemos de criterios de vigilancia de fibrosis medular (10).

Zaha y col., en su revisión recopilaron trabajos clínicos de discontinuación de análogos de TPO con sus respuestas porcentuales libres de tratamiento: Leven y col (33%), Mahevas y col (15%), Cervinek y col (24%), González-Lopez y col (100%), Newland y col (75%), Marshall y col (28%) (11).

En nuestro trabajo, el 23.8% pudieron discontinuar el romiplostim sin necesidad de reanudarlo.

Con la carencia de factores predictivos, se recomienda evitar el retiro del romiplostim si el paciente (11-14).

- Presenta recuentos plaquetarios fluctuantes $<30.000-50.000/\mu\text{L}$ con dosis intermedias o altas.
- Tiempo de administración: <6 meses
- Recibe drogas concomitantes para PTI (Ej: corticoides)
- Recibe antiagregantes o anticoagulantes con plaquetas $<100.000/\mu\text{L}$
- Tiene comorbilidades que repercutan en la calidad de vida.

En la actualidad, catorce pacientes con trombocitopenia inmune se benefician con análogos de TPO en nuestra institución (diez con romiplostim y cuatro con eltrombopag).

En nuestro trabajo, se observaron características demográficas y tasas de discontinuación de análogos de TPO semejantes a las descritas en la literatura, con predominio femenino y una mediana de edad entre la cuarta y quinta década de la vida. Entre las limitaciones del estudio se encuentra el ser retrospectivo, el tamaño pequeño de la muestra, y su ejecución en un solo centro de estudio.

Por la similitud de los sistemas sanitarios, es esencial crear un registro de pacientes a nivel latinoamericano, que defina el mejor perfil clínico de aplicación de estos fármacos y su impacto económico.

En conclusión, romiplostim constituye una terapia conveniente y segura en segunda línea en PTI. Pese a lo reducido del tamaño de la muestra, su aprovechamiento temprano conferiría minimizar toxicidades y riesgos infecciosos.

Agradecimiento

A la Unidad de Hematología y al personal de enfermería del Centro de Biológicos y Terapia Autoinmune del Hospital José Carrasco Arteaga de Cuenca.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Financiación

Los autores declaran no haber tenido financiamiento por ninguna fuente.

Referencias:

- 1) **Alvarez Roman MT, Berrueco Moreno R, Canaro Hirnyk M, Entrena Ureña L, Fernández Fuertes F, González López T, et al.** Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. 1ra Edición. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2020.
- 2) **Zychowicz A, Radkowiak, D Lasek A, Malczak P, Witowsky J, Major P, et al.** Laparoscopic splenectomy for thrombocytopenia immune in a patients with a very low platelet count. *Wideochir Inne Tech.* 2018;13:157-63.
<https://doi.org/10.5114/wiitm.2018.75847>
- 3) **Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, Layese R, Fain O, Terriou L, et al.** Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux. *Am J Hematol.* 2019;94:1314-24. <https://doi.org/10.1002/ajh.25632>

- 4) **González-Porras J, Godeau B., Carpenedo M.** Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol.* 2019;10:2040620719837906. <https://doi.org/10.1177/2040620719837906>
- 5) **Alvarez Roman MT, Fernandez-Bello I, Arias-Salgado EG, Rivas-Pollmar MI, Jimenez Yuste V, Martin Salces M, et al.** Effects of thrombopoietin receptor agonists on procoagulant state in patients with immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2014;112:65-72. <https://doi.org/10.1160/TH13-10-0873>
- 6) **Provan D, Arnold D, Bussel J, Chong B, Cooper N, Gernsheimer T, et al.** Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3:3780-817. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>
- 7) **Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel J.** Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica.* 2018;104:1112-23. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.212845>
- 8) **Kuter DJ, Newland A, Chong B, Rodeghiero F, Romero M, Pabinger I, et al.** Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. *Br J Haematol.* 2019;3:503–13. <https://doi.org/10.1111/bjh.15803>
- 9) **Ito S, Fujiwara S, Ikeda T, Toda Y, Mashima K, Umino K, et al.** Evaluation of thrombotic events in patients with immune thrombocytopenia. *Ann Hematol.* 2020;99:49-55. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03886-6>

10) **Janssens A, Rodeghiero F, Anderson D, Chong B, 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. 2016;95:1077-108. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2682-2>

11) **Zaja F, Carpenedo M, Barate C, Borchiellini A, Chiurazzi F, Finazzi G, et al.**

Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Real-world recommendations. Blood Rev. 2020;41:100647.

<https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100647>

12) **Cooper N, Hill Q, Grainger J, Westwod J, 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.

2021;144:418-26. <https://doi.org/10.1159/000510676>

13) **Neunert C, Terrel D, Arnold D, Buchanan G, Cines D, Cooper N, et al.** American

Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv.

2019;3:3829-66. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>

14) **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. 2020;112:159-68. [https://doi.org/10.1007/s12185-020-](https://doi.org/10.1007/s12185-020-02893-y)

02893-y

Cuadro 1. Estadísticos de prueba U Mann-Whitney

Edad	1,000
Género	,885
Tiempo de diagnóstico (meses)	,563
Tiempo de tratamiento (meses)	,186
Esplenectomia	,105
Rituximab	,724
Eltrombopag	,635
Otros medicamentos	,351
Frecuencia Romiplostin	,683
Dosis (plat>50000)	,048
Lupus eritematoso	,342
Trombosis	,683
Trombocitosis	,952
Clasificación pti	,085

a. Variable de agrupación: retiro de romiplostin

Figura 1

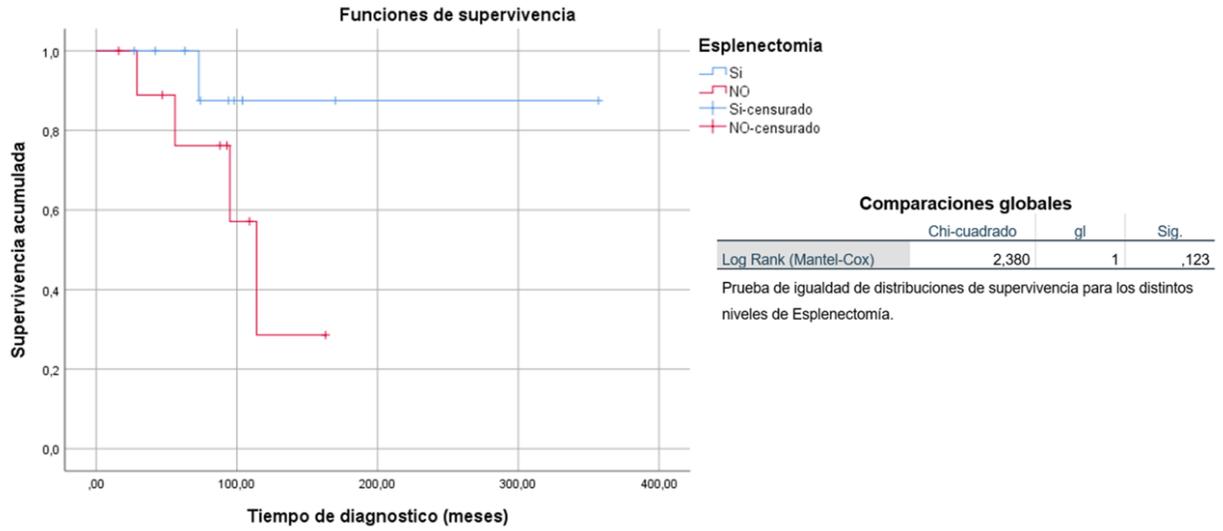


Figura 2

