



ARTÍCULO ESPECIAL

Controversias en el tratamiento de la trombocitopenia inmune pediátrica



Rubén Berrueco^{a,b,c,*}, José Luis Dapena^d, Elena Sebastián^e y Ana Sastre^f

^a Departamento de Hematología y Oncología Pediátricas, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^b Institut de Recerca Pediàtrica, Hospital Sant Joan de Déu (IRP-HSJD), Barcelona, España

^c Instituto Nacional de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBER ER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^d Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^e Servicio de Hematología, Hospital Niño Jesús, Madrid, España

^f Servicio de Hematología, Hospital La Paz, Madrid, España

Recibido el 10 de mayo de 2018; aceptado el 22 de junio de 2018

Disponibile en Internet el 20 de julio de 2018

PALABRAS CLAVE

Trombocitopenia inmune;
Pediatria;
Infancia;
Análogos de la trombopoyetina

Resumen La trombocitopenia inmune (PTI) es una entidad relativamente frecuente en pediatría. Aunque su evolución suele ser favorable en la mayoría de los casos, el manejo de aquellos pacientes en los que la enfermedad persiste es muy controvertido. Este artículo pretende, a través de una revisión de la literatura más reciente, responder a aspectos relacionados con el tratamiento de la PTI persistente, crónica y refractaria durante la infancia, haciendo especial énfasis en el papel del rituximab, la esplenectomía y los análogos de la trombopoyetina (ar-TPO) en la infancia. La aparición de los ar-TPO (eltrombopag y romiplostim) amplía el arsenal terapéutico de la PTI pediátrica. Además, tras haber demostrado un perfil de seguridad adecuado en ensayos clínicos, retrasa la indicación de esplenectomía o el uso de tratamientos asociados a mayor riesgo de complicaciones, como rituximab. No obstante, se recomienda que su manejo sea supervisado por centros con experiencia de cara a monitorizar complicaciones potenciales a medio y largo plazo ya descritas en el paciente adulto.

© 2018 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rberrueco@sjdhospitalbarcelona.org (R. Berrueco).

KEYWORDS

Immune thrombocytopenia; Paediatric; Childhood; Thrombopoietin analogues

Controversies in the treatment of paediatric immune thrombocytopenia

Abstract Immune thrombocytopenia (ITP) is a relatively common disorder in childhood. Although it usually achieves spontaneous remission at this age, the management of persistent or chronic ITP in children is still controversial. The aim of this article is to address current controversies related to the treatment of persistent, chronic, and refractory ITP in children, including the role of rituximab and splenectomy, as well as focusing on a new approach with thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs). Eltrombopag and romiplostim are safe and useful drugs for paediatric ITP. These two TPO-RAs might delay surgery and other treatments such as rituximab. However, the potential side effects described in adult patients should be considered. Paediatric patients with refractory ITP, undergoing new treatments, should be supervised in specialised centres.

© 2018 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La trombocitopenia inmune (PTI) es un trastorno autoinmune adquirido caracterizado por una trombocitopenia aislada secundaria a la presencia de anticuerpos antiplaquetarios. A diferencia del adulto, la mayoría de los pacientes pediátricos presenta un curso clínico favorable, con poca tendencia al sangrado y una evolución limitada en el tiempo. Sin embargo, la enfermedad puede persistir hasta en un 20% de los pacientes. Para diferenciarlos según el tiempo de evolución, la PTI se clasifica como de reciente diagnóstico (menos de 3 meses de evolución), persistente (de 3 a 12 meses) o crónica (más de 12 meses)¹.

A pesar de que la PTI es una entidad relativamente frecuente en pediatría, las guías de recomendaciones diagnósticas y terapéuticas publicadas hasta el momento¹⁻³ no son capaces de aportar luz sobre la actitud más adecuada en algunos puntos del tratamiento. De todos, los más controvertidos son los referentes al manejo de pacientes con una PTI persistente o crónica y los de aquellos niños refractarios a los tratamientos de primera línea (independientemente del tiempo de evolución).

La aparición de nuevos fármacos con indicación en edad pediátrica ha motivado la redacción de este artículo, que pretende abordar diversos aspectos relacionados con el tratamiento de la PTI persistente, crónica y refractaria al tratamiento durante la infancia, así como la posición de estas nuevas moléculas en el algoritmo terapéutico.

¿Cuál es la definición y el abordaje diagnóstico de la trombocitopenia inmune persistente, crónica y refractaria en Pediatría?

La PTI se define como persistente cuando la trombocitopenia se prolonga entre los 3 y los 12 meses tras el diagnóstico inicial^{2,4}. Sin embargo, no existe un consenso tan claro para definir la PTI refractaria. En adultos se considera como refractario al paciente que no responde o recae tras la esplenectomía, un concepto que no es aplicable a la población pediátrica puesto que, en muchos casos, la cirugía no es

una opción terapéutica de segunda línea⁵. Por lo tanto, se propone ampliar esta definición a aquellos casos de niños con clínica hemorrágica que no respondan a los tratamientos de primera línea o a aquellos en los que, sin presentar sangrados relevantes, el objetivo principal del tratamiento sea mejorar su calidad de vida.

En ambos casos es importante destacar que, independientemente de que el paciente haya alcanzado o no la remisión espontánea en algún momento, todavía existe una alta probabilidad de que lo haga antes del año tras el diagnóstico⁶. Su importancia radica en que la aproximación terapéutica de estos pacientes deberá evitar, en la medida de lo posible, tratamientos quirúrgicos (esplenectomía) o asociados a mayor número de complicaciones, como la inmunodeficiencia secundaria asociada a rituximab.

Sin embargo, antes de establecer un plan terapéutico en este grupo de pacientes es obligatorio que confirmemos el diagnóstico⁵ (fig. 1). En niños menores de un año no debemos olvidar la posibilidad de que nos encontremos ante una trombocitopenia congénita o una PTI secundaria a una inmunodeficiencia de base. Una historia de infecciones de repetición o la coexistencia de otras citopenias inmunes ha de hacer sospechar una inmunodeficiencia primaria, por lo que se recomienda la valoración realizada por un inmunólogo clínico. También es importante recordar que la PTI puede ser secundaria a otras enfermedades autoinmunes. Así, debemos descartar el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolípido y otras enfermedades autoinmunes del tejido conectivo en todos aquellos pacientes que presenten una clínica sugestiva (en cualquier momento de la evolución) y una vez al año, como mínimo, en todos aquellos pacientes afectados de una PTI crónica (en especial en adolescentes de sexo femenino o con una evolución tórpida)^{1,3}.

¿Cuál es el manejo más adecuado de la trombocitopenia inmune persistente y refractaria en niños?

En un paciente pediátrico afecto de PTI, ya sea de reciente diagnóstico, persistente, crónica o refractaria, lo más

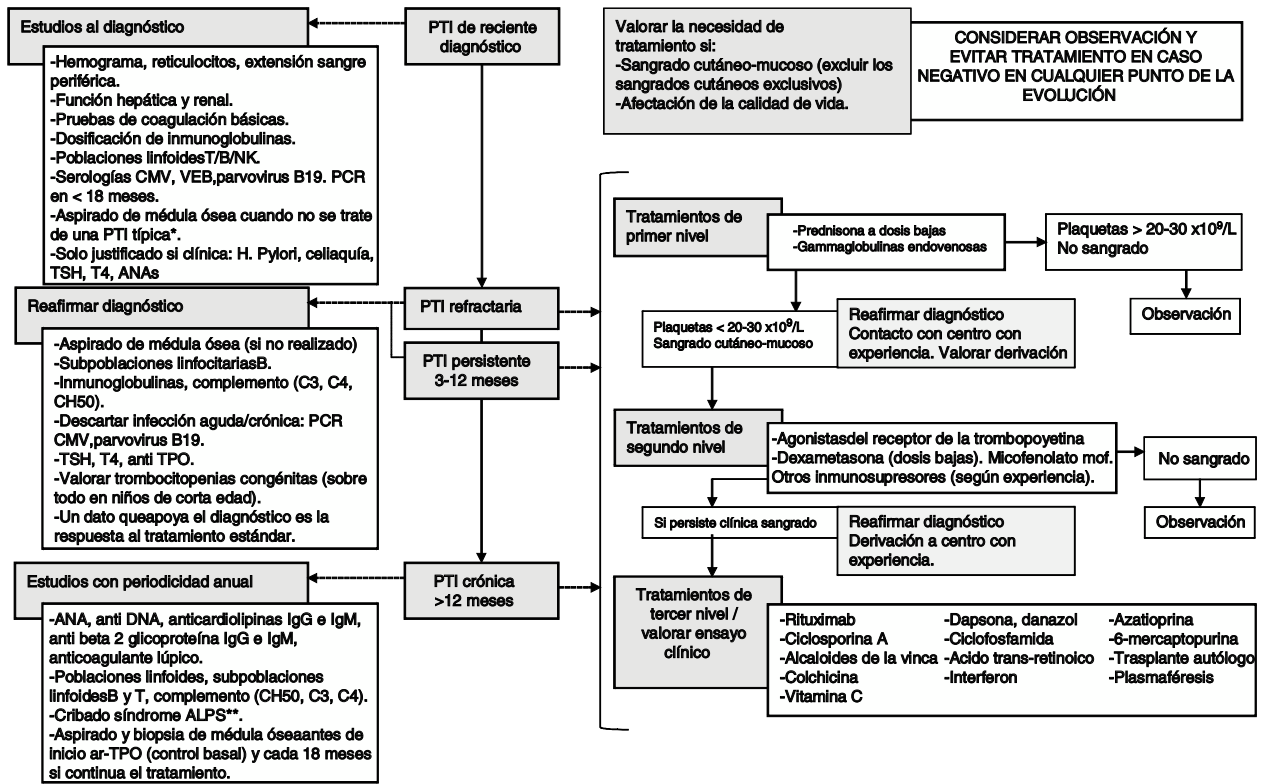


Figura 1 Actitud diagnóstica y terapéutica ante el diagnóstico de una PTI no candidato a esplenectomía (o refractario al tratamiento quirúrgico).

CMV: citomegalovirus, VEB: virus Epstein Barr.

*PTI típica: paciente de 1 a 10 años, con sintomatología de aparición brusca, afebril, con un antecedente infeccioso o vacunación en las 2 semanas previas que presenta una trombocitopenia aislada en ausencia de otros hallazgos en la exploración física diferentes a la clínica hemorrágica.

**ALPS: síndrome linfoproliferativo autoinmune. Solo es necesario descartarlo en una ocasión mediante el estudio de doble población T CD4/CD8 negativa.

importante antes de iniciar un tratamiento es valorar si la clínica hemorrágica lo justifica. Así, este debería reservarse únicamente para aquellos casos que presenten un sangrado activo (sin que las hemorragias exclusivamente cutáneas sean consideradas como tal). Por otro lado, la prevención del sangrado en un paciente asintomático únicamente estaría justificada ante intervenciones quirúrgicas, o si el facultativo considerara que existe un riesgo hemorrágico real secundario a la actividad física del niño. Otros datos como las circunstancias familiares que rodean al paciente (ansiedad en los progenitores o su estatus social, entre otros) o la calidad de vida del paciente también pueden tenerse en cuenta a la hora de plantear una intención terapéutica, buscando siempre equilibrar los beneficios del tratamiento con sus potenciales efectos secundarios⁷.

Si tras la valoración del paciente hay indicación de tratar, la administración de fármacos de primera línea (gammaglobulinas y prednisona) continúa siendo la primera opción terapéutica, evitando administrar corticoides durante periodos superiores a 7-10 días. Tampoco se aconseja la inmunoglobulina anti-D en virtud de los casos de anemia hemolítica grave descritos tras su uso¹. Por lo tanto, los fármacos de segunda línea se deben limitar a aquellos pacientes no respondedores, o cuando se necesita

prolongar el tratamiento esteroideo para mantener una respuesta adecuada^{3,4}. Aquí se incluyen los inmunosupresores, el rituximab, los agonistas del receptor de la trombopoietina (ar-TPO) y la esplenectomía. La [tabla 1](#) resume los principales tratamientos utilizados en la PTI persistente y refractaria, así como las dosis utilizadas y su tasa de respuesta. Por otro lado, la [figura 1](#) también resume los tres niveles de tratamiento médico que se recomendarían en la PTI⁵.

El tratamiento con inmunosupresores como la ciclosporina, dapsona, dexametasona o micofenolato es bien tolerado y no parece presentar complicaciones de interés, pero ninguno ha demostrado tener una tasa de respuesta mejor que el resto⁵. Además, aunque la experiencia clínica pueda avalar su uso, estos fármacos no disponen de indicación en la PTI de las agencias reguladoras debido a que la información disponible en la literatura surge de estudios observacionales y, en la mayoría de los casos, retrospectivos. Por otra parte, la administración de algunos agentes quimioterápicos como ciclofosfamida, mercaptopurina o vincristina está cada vez menos recomendada, aunque se pueden encontrar referencias en series más antiguas.

Rituximab tampoco ha demostrado tener una eficacia superior al resto de los tratamientos. De hecho, es incluso

Tabla 1 Principales tratamientos y procedimientos utilizados en la PTI persistente y refractaria

Fármaco/procedimiento	Dosis	Tasa de respuesta	Tiempo hasta obtener respuesta	Efectos adversos	Consideraciones especiales
Esplenectomía	-	70-85% inicial 60-75% a los 5 años	Inmediato	Riesgo infeccioso Potencial riesgo de trombosis	Vacunación según plan vigente para paciente esplenectomizado Profilaxis antibiótica tras tratamiento
Rituximab	375 mg/m ² /dosis Dosis semanal (x4), iv	60-68% inicial, 20-25% a los 5 años	1-8 semanas	Reacción infusional, enfermedad del suero, reactivación de VHB, leucoencefalopatía multifocal progresiva	No tiene indicación en ficha técnica para esta enfermedad
Romiplostim	1-10 µg/kg dosis semanal, sc	40-50% de respuesta mantenida	1-4 semanas	Fibrosis medular, trombosis	Todavía sin indicación en niños Precisa de controles semanales al inicio
Eltrombopag	25-75 mg/día, vo	40-50% de respuesta mantenida	1-2 semanas	Fibrosis medular, trombosis, hepatotoxicidad	Indicación para PTI crónica en niños
Prednisona a dosis bajas	<5 mg/día, vo	<10%	N/A*	Ganancia de peso, hiperglucemia, hipertensión, osteoporosis, catarata	No se inicia a dosis bajas: en pacientes que muestran una respuesta a dosis intermedias, se disminuye la dosis progresivamente
Azatioprina	1-2 mg/kg/día, vo (máx 150 mg/d)	40-60%	3-6 meses	Hepatotoxicidad, neutropenia, infección, pancreatitis	
Micofenolato mofetil	250-1.000 mg vo 2 veces al día	11-80% respuesta mantenida variable	4-6 semanas	Cefalea, diarrea, náuseas, anorexia, infección	Bien tolerado por lo general
6-mercaptopurina	50-75 mg/m ² al día	83%	No reportado	Hepatotoxicidad, neutropenia, infección, pancreatitis	Estudio en niños con citopenias inmunes. Muy pocas respuestas en niños con PTI
Ciclosporina A	5-6 mg/kg/d c 12 h (nivel diana 100-200 ng/mL)	30-60%	3-4 semanas	Nefrotoxicidad, hipertensión, temblor, parestias, hiperplasia gingival	Existe un estudio en niños en el que se reporta una infección fúngica. Requiere monitorización de tensión arterial y función renal

Tabla 1 (continuación)

Fármaco/procedimiento	Dosis	Tasa de respuesta	Tiempo hasta obtener respuesta	Efectos adversos	Consideraciones especiales
Danazol	50-800 mg/d vo dividido en 2-4 dosis	10-70%	3-6 meses	Hepatotoxicidad, virilización, amenorrea	Mejor respuesta cuando se prolonga el tratamiento y duraderas si > 1 año en tratamiento
Dapsona	75-100 mg vo una vez al día	40-75%	3 semanas	Hemolisis (si déficit de G6PDh), rash, náuseas, metahemoglobinemia, agranulocitosis, anemia aplásica	No se dispone de ensayos clínicos Obligado descartar déficit de G6PDh
Ciclofosfamida	0,3-1 g/m ² iv cada 2-4 semanas (1-3 dosis) 50-200 mg vo una vez al día	24-85%	1-16 semanas	Neutrocitopenia, náuseas, vómitos, infertilidad, tumores secundarios	Importante insistir en ingesta hídrica para evitar cistitis hemorrágica. Muy pocos datos en la literatura, no aconsejado si no se dispone de experiencia

iv: intravenoso; G6PDh: glucosa-6 fosfato deshidrogenasa⁵⁻⁷; sc: subcutáneo; VHB: virus de la hepatitis B; vo: vía oral.

menor en algunas series. Además, a pesar de haber demostrado ser un fármaco útil en adultos y de la existencia de pacientes con respuestas mantenidas a largo plazo, se ha de tener en cuenta que, en niños, su uso puede conllevar efectos adversos importantes⁷.

Los ar-TPO (eltrombopag y romiplostim) también han sido utilizados en pacientes con PTI persistente o refractaria. La experiencia en pediatría es todavía escasa, pero tanto romiplostim como eltrombopag han demostrado su utilidad en el tratamiento de la PTI persistente con una buena tolerancia y muy pocos efectos secundarios^{8,9}. El porcentaje de respuestas mantenidas en el tiempo es similar al publicado para ciclosporina, dapsona o micofenolato, en torno al 45%, pero los ar-TPO sí que han demostrado obtener estos resultados en el seno de ensayos clínicos aleatorizados¹⁰⁻¹³. A este respecto, es importante señalar que, aunque la indicación aprobada para el uso de los ar-TPO en niños es la PTI crónica, en el momento de llevar a cabo los ensayos con estos fármacos el concepto de la PTI crónica incluía a los pacientes con una evolución superior a los 6 meses del diagnóstico. Por lo tanto, siendo estrictos, su utilidad en la PTI persistente ya ha sido probada. Por otra parte, se ha descrito que, entre los pacientes que obtienen respuesta a los ar-TPO, algunos son capaces de suspender el tratamiento sin presentar recaídas⁸. Este hecho podría responder a dos posibilidades: que estos fármacos sean capaces de modificar el curso natural de la enfermedad, o bien que sirvan como terapia puente hasta una eventual curación. Independientemente del motivo, el resultado final implica un beneficio para el paciente que inclina la balanza hacia su uso frente a otras posibilidades terapéuticas. Además, todavía

quedan muchos temas por explorar, como el uso de ar-TPO en tratamientos combinados (con corticoides a dosis bajas, inmunoglobulinas o incluso micofenolato), o si la respuesta clínica puede ser considerada suficiente para continuar el tratamiento sin tener en cuenta la cifra de plaquetas. No obstante, los posibles efectos secundarios a medio y largo plazo de estos fármacos (que se comentarán más adelante), unido a su alto impacto económico, obligan a un uso racional que sería preferible limitar a centros pediátricos especializados.

La esplenectomía continúa siendo el tratamiento con mayor número de respuestas. La seguridad de este procedimiento quirúrgico ha mejorado en los últimos años gracias al uso profiláctico de tratamiento antibiótico, al empleo de vacunas y al mejor reconocimiento de los eventos tromboembólicos que estos pacientes pueden presentar a medio y largo plazo⁷. Sin embargo, tras la aparición de los ar-TPO, cuyo perfil de seguridad es mayor, parece adecuado iniciar este tratamiento antes de la esplenectomía en un intento por retrasar la cirugía.

¿Es rituximab una opción terapéutica de segunda línea en la población infantil?

La indicación de rituximab en el tratamiento de la PTI se basa en su capacidad para controlar la respuesta inmune humoral, al ser capaz de eliminar los linfocitos CD20 positivos. También ha sido demostrado que podría regular la respuesta celular al aumentar el número de linfocitos T

reguladores y prevenir la actividad de los linfocitos T autorreactivos⁵.

A pesar de que este fármaco no dispone de indicación en la ficha técnica para su uso en PTI pediátrica, su administración ha sido ampliamente descrita en la bibliografía. Una serie prospectiva valoró el papel de rituximab en 36 pacientes pediátricos y concluyó que este tratamiento podría ser beneficioso en algunos pacientes afectados de PTI crónica¹⁴. Entre los predictores de una buena respuesta estarían la calidad de la respuesta a otros tratamientos, la depleción B prolongada¹⁵, la buena respuesta a esteroides y que se trate de una PTI secundaria¹⁶. Otro estudio, este retrospectivo, describió la evolución durante 5 años tras la administración de rituximab a niños y adultos afectados de PTI. Destaca que, aunque la respuesta inicial fue del 57%, las respuestas mantenidas en el tiempo fueron mucho menores: alrededor del 26%¹⁵. Esta pérdida de respuesta podría estar justificada por la persistencia de clones autorreactivos en los centros germinales y en la médula ósea⁷.

En pacientes adultos, el nivel de evidencia actual todavía no permite recomendar el uso de rituximab como sustituto de la esplenectomía en segunda línea. De hecho, aunque existe un metaanálisis que propone que rituximab debería utilizarse antes de la esplenectomía¹⁷, diversos estudios muestran respuestas similares antes y después de la cirugía¹⁸. Por lo tanto, su uso podría recomendarse como segunda línea tan solo en pacientes con un elevado riesgo quirúrgico o que rechacen someterse a la esplenectomía.

Mientras tanto, en la edad pediátrica, el uso de rituximab como segunda línea es aún más controvertido. Ya antes de la aparición de los ar-TPO, eran varias las publicaciones que recomendaban la esplenectomía en la PTI refractaria (aunque retrasándola, en la medida de lo posible, hasta los 12 meses de evolución)^{3,19}. Además, aunque proponían que rituximab podría ser una alternativa a la esplenectomía en niños con PTI refractaria o crónica, hacían hincapié en los efectos secundarios potenciales: la enfermedad del suero, el riesgo de infección vírica, la reactivación del virus de la hepatitis B y la hipogammaglobulinemia, así como otras peculiaridades que rodean su administración, como la necesidad de postergar la administración de vacunas durante los 6 meses siguientes al tratamiento.

Las guías actuales^{4,5,7,20}, redactadas tras la aparición de los ar-TPO, abogan por la individualización del tratamiento, aunque la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados hace que no tengan un nivel de evidencia superior a la opinión de expertos. Para algunos, rituximab continúa siendo una de las opciones terapéuticas de segunda línea (junto a los ar-TPO), pero otros autores muestran una clara preferencia por los ar-TPO. Esto se debe principalmente a que, a pesar de la ausencia de seguimiento a largo plazo, parece demostrado que las respuestas a los ar-TPO son más duraderas y presentan pocos efectos secundarios. De hecho, incluso pacientes esplenectomizados que no hayan respondido previamente a estos tratamientos se podrían beneficiar de su uso tras el fracaso de la esplenectomía²¹. Por último, es importante destacar que, a diferencia de rituximab, el trombopag sí recoge en su ficha técnica la indicación para el tratamiento de la PTI crónica en pacientes pediátricos.

En definitiva, a día de hoy, rituximab no es probablemente un fármaco utilizable en la segunda línea de tratamiento de los pacientes pediátricos afectados de PTI

refractaria, persistente o crónica. Sin embargo, de cara a individualizar el tratamiento, es necesario que este tipo de decisiones sean tomadas por facultativos expertos en el tema que dispongan de una amplia experiencia en este campo.

¿Cuál es el papel de la esplenectomía en pacientes pediátricos tras la aparición de los ar-TPO?

Hasta hace unos años, la esplenectomía ha sido uno de los tratamientos clásicos de la PTI en adultos y niños mayores de 5 años de edad. Tras la aparición de rituximab, el tratamiento médico comenzó a imponerse sobre la cirugía como segunda línea del tratamiento^{3,19}. Actualmente, muchos expertos ya recomiendan el uso de los ar-TPO si no existe respuesta inicial a corticoides e inmunoglobulinas, antes de la administración de rituximab y de la cirugía²⁰. No obstante, todavía no existen estudios comparativos entre dichas opciones terapéuticas.

En general, aunque la mayoría de las guías no recomiendan la esplenectomía hasta que la PTI se prolongue un mínimo de 12 meses⁶, su indicación continúa siendo controvertida. De entrada, hay pacientes que no son candidatos a la cirugía, como los menores de 5 años, otros cuyos padres o tutores legales rechazan el procedimiento, y algunos cuyo tratamiento se establece de cara a mejorar su calidad de vida (casos en los que el tratamiento médico estaría, en principio, por encima del quirúrgico).

Para el resto de los pacientes, aquellos que sí sean potenciales candidatos a la esplenectomía, se han de tener en cuenta los riesgos derivados de un procedimiento quirúrgico que, además, será irreversible. Así, a pesar de la buena respuesta inicial (en un 70-85% de los casos) y de que la mayoría de los pacientes mantienen la cifra de plaquetas a los 5 años (60-70% de los casos), no hay que obviar la morbilidad asociada^{7,22,23}: riesgo de infección en esplenectomizados hasta del 11-16% a pesar de la vacunación apropiada y la administración de profilaxis antibiótica; una tasa de trombosis entre el 1,6 y el 4,3% tras la cirugía y riesgo de hemorragia grave, durante y tras el procedimiento, del 0,78%²⁴.

Por lo tanto, y puesto que el beneficio de la esplenectomía en niños no parece superar las desventajas, este procedimiento debería realizarse solo en casos seleccionados: aquellos pacientes que presenten intolerancia o sean refractarios al tratamiento médico incluyendo corticoides, inmunoglobulinas, ar-TPO e incluso inmunosupresores. También, y aunque se trate de un hecho extremadamente inusual, su indicación está clara ante un episodio de sangrado vital. Por último, también se podría considerar en aquellos casos en los que el paciente presente una mala calidad de vida a pesar de otros tratamientos o bajo petición familiar⁷.

Si se decide optar por la esplenectomía (siempre en mayores de 5 años), esta se ha de realizar en centros con experiencia y preferiblemente por vía laparoscópica, el paciente ha de recibir las vacunas pertinentes antes del procedimiento según las guías vigentes y se ha de asegurar la administración de profilaxis antibiótica adecuada en el postoperatorio⁷. Es importante destacar que,

desafortunadamente, no existe ningún marcador pronóstico que permita establecer qué pacientes responderán a la cirugía.

En resumen, las recomendaciones actuales abogan por apurar las múltiples opciones de tratamiento médico en niños con PTI crónica antes de indicar una esplenectomía, especialmente en cuanto al uso de ar-TPO (fig. 1).

¿Es seguro el uso de ar-TPO a largo plazo en niños?

Tras demostrar su seguridad y eficacia a corto y largo plazo en el tratamiento de la PTI de más de 6 meses de evolución, el uso de los ar-TPO ha aumentado en los últimos años. Sin embargo, aunque sabemos que estos fármacos no están exentos de efectos secundarios, la información a este respecto todavía es escasa en niños.

El uso de eltrombopag ha sido relacionado con la aparición de alteraciones hepáticas (elevación de las enzimas hepáticas), pero se sabe que esta situación mejora tras la supresión del tratamiento, por lo que no constituiría un problema a largo plazo²⁵.

La fibrosis medular ha sido descrita en pacientes adultos bajo tratamiento con los dos tipos de ar-TPO, pero todavía no se conoce el riesgo real de esta complicación en la población pediátrica. Así, aunque los ensayos clínicos realizados en niños con eltrombopag no analizaron esta variable, sí que se han descrito algunos casos en la literatura²⁶. Romiplostim, por su parte, está valorando la aparición de fibrosis y la evolución posterior en los ensayos clínicos que todavía están en marcha de cara a demostrar si, tal como ocurre en adultos, las alteraciones observadas remiten tras la suspensión del tratamiento²⁷.

En definitiva, a falta de datos concluyentes y aunque en niños no se ha descrito ningún caso de fibrosis significativa (máximo I-II)^{9,26,28}, la recomendación de algunos grupos es la realización de biopsias periódicas cada 18 meses para monitorizar los posibles cambios en la médula ósea²⁶. También es apropiado recordar que la revisión periódica de las extensiones de sangre periférica por un hematólogo experto puede ayudar a descartar la existencia de datos indirectos de fibrosis medular: anisocitosis, poiquilocitosis, dacriocitos, hematíes nucleados y policromasia.

El tratamiento con ar-TPO también se ha relacionado con la trombosis en pacientes adultos. Sin embargo, todavía no está claro si el riesgo trombótico se asocia con el tratamiento o con la propia enfermedad²⁵. Para empezar, se conoce que los pacientes diagnosticados de PTI presentan un perfil procoagulante secundario a cambios generados por la propia enfermedad²⁹, lo que parece conllevar un riesgo relativo de trombosis arteriales y venosas de 1,5 y 1,9, respectivamente²⁵. Además, no se pueden obviar otros factores de riesgo independientes para la aparición de trombosis como la edad, la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la fibrilación auricular, la enfermedad valvular o coronaria, la esplenectomía y el tratamiento con corticoides, que asocian muchos de los pacientes en edad adulta³⁰. Sin embargo, parece demostrado que el tratamiento con ar-TPO es un factor de riesgo independiente para la aparición de un evento tromboembólico en pacientes adultos (riesgo relativo de

1,8)²⁷. Mientras tanto, en niños, solo se han descrito dos casos de trombosis relacionados con el tratamiento con ar-TPO en una serie americana de reciente publicación⁹, por lo que el riesgo real de este tratamiento en la edad pediátrica está por determinar.

En la actualidad, la única recomendación pasa por mantener un alto índice de sospecha para no retrasar el diagnóstico de posibles complicaciones trombóticas, así como considerar otros factores de riesgo como la obesidad, el uso de anticonceptivos hormonales en las adolescentes o los antecedentes familiares de trombosis antes de iniciar el tratamiento.

Conclusiones

Dado que la PTI es un diagnóstico de exclusión, el hecho de que la enfermedad persista en el tiempo o no responda a los tratamientos convencionales obligará a reafirmar la presunción diagnóstica. Por otra parte, el abordaje terapéutico de pacientes pediátricos afectados de PTI en cualquier momento de su evolución pasa por la necesidad de mantener una conducta expectante ante la ausencia de clínica hemorrágica que lo justifique.

La aparición de los ar-TPO no solo amplía las opciones terapéuticas de la PTI pediátrica sino que también abre la puerta a un cambio de paradigma a la hora de enfrentarnos a pacientes con una PTI persistente, crónica o refractaria a los tratamientos de primera línea, postergando el uso de tratamientos más agresivos como rituximab o la esplenectomía. Sin embargo, y a pesar de haber demostrado su utilidad y un perfil de seguridad adecuado en ensayos clínicos aleatorizados, su reciente aparición obliga a que su indicación sea supervisada por expertos en el tema que, además, mantengan un elevado índice de sospecha de las complicaciones potenciales que, en la edad pediátrica, sean probablemente menos frecuentes que en pacientes adultos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussell JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168–86.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. *Blood*. 2009;113:2386–93.
3. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117:4190–207.
4. Michel M. Immune thrombocytopenia nomenclature consensus reports, and guidelines: What are the consequences for daily practice and clinical research. *Semin Hematol*. 2013;50:550–4.
5. Cuker A, Neunert CE, How I. treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood*. 2016;128:1547–54.

6. Schifferli A, Kühne T. Chronic immune thrombocytopenia in children: Who needs splenectomy? *Semin Hematol.* 2013;50 Suppl 1:558–62.
7. Journeycake JM. Childhood immune thrombocytopenia: Role of rituximab, recombinant thrombopoietin, and other new therapeutics. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:444–9.
8. Neunert C, Despotovic J, Haley K, Lambert MP, Nottage K, Shimano K, et al. Thrombopoietin receptor agonist use in children: Data from the Pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63:1407–13.
9. Ramaswamy K, Hsieh L, Leven E, Thompson MV, Nugent D, Bussel JB. Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children. *J Pediatr.* 2014;165:600–5.
10. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, Gnarr DJ, Bomgaars LR, Blanchette VS, et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;118:28–36.
11. Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, Grainger JD, Sevilla J, Blanchette VS, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): A randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol.* 2015;2:e315–25.
12. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386:1649–58.
13. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, Despotovic J, Bennett C, Raj A, et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2016;388:45–54.
14. Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, Bussel JB, Mahoney DH, Abshire TC, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2006;107:2639–42.
15. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012;119:5989–95.
16. Grace RF, Bennett CM, Ritchey AK, Jeng M, Thornburg CD, Lambert MP, et al. Response to steroids predicts response to rituximab in pediatric chronic immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58:221–5.
17. Auger S, Dony Y, Rossi JF, Quittet P. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: A meta-analysis. *Br J Haematol.* 2012;158:386–98.
18. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: Efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007;146:25–33.
19. Tamary H, Roganovic J, Chitlur M, Nugent DJ. Consensus Paper-ICIS Expert Meeting Basel 2009 treatment milestones in immune thrombocytopenia. *Ann Hematol.* 2010;89 Suppl 1:5–10.
20. Bredlau AL, Semple JW, Segel GB. Management of immune thrombocytopenic purpura in children: Potential role of novel agents. *Paediatr Drugs.* 2011;13:213–23.
21. Osman ME. Chronic immune thrombocytopenia in a child responding only to thrombopoietin receptor agonist. *Sudan J Paediatr.* 2012;12:60–4.
22. Kühne T, Blanchette V, Buchanan GR, Ramenghi U, Donato H, Tamminga RY, et al. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: A prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:829–34.
23. Ahmed R, Devasia AJ, Viswabandya A, Lakshmi KM, Abraham A, Karl S, et al. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children: Splenectomy in ITP. *Ann Hematol.* 2016;95:1429–34.
24. Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013;121:4782–90.
25. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovalera L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373:641–8.
26. Ghanima W, Geyer JT, Lee CS, Boiocchi L, Imahiyerobo AA, Orazi A, et al. Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: A single-center, long-term follow-up. *Haematologica.* 2014;99:937–44.
27. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, Hasserjian RP, Davis W, Rutstein M. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood.* 2009;114:3748–56.
28. Grainger JD, Routledge DJM, Kruse A, Connor P, Sibson K, Biss TT, et al. Thrombopoietin receptor agonists in paediatric ITP patients: Long term follow up data in 34 patients. *Blood.* 2014;124:4206.
29. Álvarez-Román MT, Fernández-Bello I, Jiménez-Yuste V, Martín-Salces M, Arias-Salgado EG, Rivas Pollmar MI, et al. Procoagulant profile in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2016;175:925–34.
30. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: A double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:395–403.