

Utilidad del Romiplostim en niños con Trombocitopenia inmune primaria crónica

LUCÍA MARTÍNEZ ROMAGOSA^a, MARÍA CAROLINA ZITAROSA^a Y LUIS AVERSA^b

RESUMEN

Contexto: Romiplostim estimula al receptor de trombopoyetina para incrementar la producción de plaquetas. Representa una nueva opción terapéutica en adultos con Trombocitopenia inmune primaria (ITP) crónica.

Objetivo: Seguridad y eficacia del romiplostim en ITP crónica pediátrica.

Métodos: Búsqueda de artículos en Pubmed y Lilacs.

Resultados: Incluimos tres estudios a corto plazo que compararon seguridad y eficacia del romiplostim versus placebo. La mayoría de los efectos adversos fueron leves a moderados, mientras que la respuesta plaquetaria duradera fue mayor con romiplostim que con el placebo.

Conclusión: Romiplostim es un agente potencialmente útil para pacientes pediátricos con ITP crónica.

Palabras claves: Chronic ITP, Pediatrics, Romiplostim

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune primaria (ITP) es un desorden caracterizado por un bajo recuento plaquetario ($<100 \times 10^9/L$)¹ debido a su destrucción periférica por autoanticuerpos en el sistema reticuloendotelial y a un déficit en la tasa de producción de plaquetas. Representa la patología hematológica inmune más frecuente tanto en niños como en adultos.²

La ITP se clasifica según su duración en:

- ITP de reciente diagnóstico: se alcanza remisión completa (tres recuentos plaquetarios $\geq 100 \times 10^9/l$ consecutivos) antes de los 3 meses de evolución.
- ITP prolongada/persistente: recuentos $<100 \times 10^9/l$ entre los 3 y los 12 meses de evolución.
- ITP crónica: recuentos plaquetarios $<100 \times 10^9/l$ luego de los 12 meses.
- ITP recidivante: se produce una caída

del recuento plaquetario luego de haberse alcanzado remisión completa.³

La enfermedad puede ser asintomática o con mínimas manifestaciones cutáneas, a episodios de sangrados severos como hemorragia gastrointestinal, de piel y mucosas, y hemorragia intracraneana. Un 3% de los pacientes con ITP tienen manifestaciones clínicas de importancia. Recuentos plaquetarios menores a $10.000 \times mm^3$, se correlacionan con sangrados más severos, pudiendo incluso comprometer la vida del paciente.

La remisión completa ocurre en por lo menos dos tercios de los casos. El 90% de los pacientes se recupera a los 12 meses del diagnóstico. Esta excelente evolución parece independiente de cualquier estrategia de tratamiento. Sin embargo, existe un grupo menor de ITP refractaria cuyo manejo es controversial y genera elevada morbilidad.

Debido a que sólo el 5-10% de todos los pacientes pediátricos con ITP tendrán una enfermedad grave, crónica y/o resistente al tratamiento, la experiencia con el tratamiento de estos niños es muy limitada y existen escasos ensayos clínicos.

Los agentes terapéuticos utilizados para la ITP en la infancia son los corticoides, inmunoglobulina intravenosa e inmunoglobulina anti-D, azatioprina, rituximab, y la esplenectomía, pueden ser eficaces pero con ciertas limitaciones con respecto a seguridad y eficacia a largo plazo.

a. Médica Residente de Primer Año de Clínica Pediátrica del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

Correspondencia: lumartinez965@hotmail.com

b. Tutor. Jefe de Unidad de Hematología, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

Dos nuevos agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO), que estimulan la producción de plaquetas, romiplostim y el-trombopag, están aprobadas para el tratamiento de adultos con ITP crónica.

Romiplostim, un cuerpo peptídico trombopoyetina-mimética (proteína de fusión Fc), estimula al receptor de trombopoyetina para incrementar la producción de plaquetas por parte de los megacariocitos.

Se ha demostrado que romiplostim aumenta y mantiene el recuento de plaquetas en pacientes adultos con PTI crónica.

OBJETIVOS

Desarrollar una revisión sistemática sobre la seguridad y eficacia del romiplostim en los pacientes pediátricos con ITP crónica.

MÉTODOS

Fuente de datos

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando Pubmed y Lilacs de artículos publicados en los últimos cinco años a cerca del uso de romiplostim en el tratamiento de la ITP en los niños. Se utilizaron los siguientes términos Mesh: "*Purpura Thrombocytopenic idiopathic*" and "Romiplostim". Se incluyeron artículos en inglés y español que valoraron a niños de entre 4 semanas y 18 años de edad. Se excluyeron cartas al editor y reportes de casos.

Palabras claves: Chronic ITP, Pediatrics, Romiplostim.

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se obtuvo un total de 3.969 estudios con el término "*Purpura Thrombocytopenic idiopathic*". Al asociarlo con "Romiplostim" encontramos 76 artículos. Luego aplicamos los siguientes límites: "*Humans, English and Spanish, all child 0-18 years, published in the last 5 years*", obteniendo como respuesta 9 publicaciones. Dos se excluyeron por tratarse de Cartas al editor, dos por ser Reporte de casos, uno por no contestar a la pregunta y uno por grupo etario.

RESULTADOS

De los tres estudios seleccionados, dos compararon seguridad y eficacia de romiplostim versus placebo y un estudio comparó la

calidad de vida de los pacientes recibiendo romiplostim versus placebo.

Evaluación de la seguridad

La seguridad se evaluó sobre la base de la incidencia de eventos adversos, la mayoría de los cuales fueron de leves a moderados.

El estudio de Bussel et al,⁴ multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fue realizado en pacientes pediátricos diagnosticados con ITP al menos 6 meses previos. Recibieron inyecciones subcutáneas semanales de romiplostim (n= 17) o placebo (n= 5), durante 12 semanas. Se informaron eventos adversos relacionados con el tratamiento en 18% de los pacientes tratados con romiplostim y en 20% de los tratados con placebo. Los más frecuentes fueron cefalea y epistaxis.

No se observaron eventos hemorrágicos graves o que se consideraran relacionados al tratamiento. Durante el período de tratamiento, 71% de los pacientes tratados con romiplostim y 40% de los pacientes tratados con placebo presentaron sangrados leves, la mayoría de los cuales ocurrieron en las primeras 6 semanas de tratamiento y con un recuento de plaquetas $<30 \times 10^9 / L$.

Debido a la corta duración de este estudio, no se evaluaron los depósitos de reticulina, que eran de especial interés por el mecanismo de acción del romiplostim.

El estudio Mohsen et al,⁵ fue randomizado, simple ciego, controlado con placebo. Se incluyeron 18 pacientes no esplenectomizados con PTI crónica, quienes fueron aleatorizados (2:1) para recibir romiplostim o placebo durante 12 semanas. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea, epistaxis, tos y vómitos (8% con romiplostim y 16% con placebo). Se reportaron erupciones en la piel en el 16% de los pacientes con romiplostim. Ninguno de los pacientes experimentó trombocitosis, rebote de trombocitopenia ni evolucionó a fibrosis de médula ósea.

Evaluación de la eficacia

La principal variable de la eficacia del uso de romiplostim fue el recuento plaquetario en todos los estudios encontrados.

En el estudio de Bussel et al⁴ se evidenció que el promedio del número de semanas que los pacientes mantienen un recuento de plaquetas de $50 \times 10^9 / L$ o más fue significativamente mayor en el grupo de romiplostim (7 semanas, rango 0-11 semanas) que en el

grupo tratado con placebo (0 semanas, rango de 0-0 semanas, $P = 0,0019$). El 88% de los pacientes del grupo de romiplostim alcanzó los criterios de eficacia de un recuento plaquetario de $50 \times 10^9/L$ o más por 2 semanas consecutivas y un aumento en el recuento de plaquetas de $20 \times 10^9/L$ o más por encima de línea de base durante 2 semanas consecutivas. Por el contrario, ninguno de los pacientes del grupo placebo reunió estos criterios de respuesta (ver *Gráfico I*).

En el estudio de Mohsen et al,⁵ se observó un aumento significativo del recuento de plaquetas respecto al nivel basal en el grupo romiplostim, dentro de la semana de la primera dosis de tratamiento ($p = 0,039$) y continuó durante 15 semanas ($p = 0,001$). El 91,67% de los pacientes de romiplostim alcanzaron el rango meta ($>50 \times 10^9/L$) en la quinta semana, y 83,3% de los pacientes lograron el objetivo de eficacia en comparación con ninguno del placebo. En el grupo romiplostim, el recuento plaquetario pico fue alcanzado en la quinta semana de tratamiento (5 mg/kg), el 50% mantuvo la respuesta 3 semanas después de la discontinuación de la droga, siendo dependiente de la dosis el cambio en el recuento plaquetario.

Por otro lado, el estudio Klaassen et al,⁶ valoró el impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus padres con el uso de romiplostim. Realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo durante 12 semanas donde incluyeron veintidós niños. Tanto estos como sus padres completaron un cuestionario la semana número 1, 5 y 13. Se demostró mejoría significativa en la calidad de vida en el grupo de romiplostim versus placebo y reducción de la carga psicológica de la enfermedad en los padres.

DISCUSIÓN

Romiplostim es un agonista del receptor de trombopoyetina, y debido a su novedoso mecanismo de acción puede producir un aumento en el recuento de plaquetas.

Analizando estos estudios a corto plazo, encontramos que el tratamiento con romiplostim fue bien tolerado y aparentemente seguro. Se evidenció que aumenta y mantiene el recuento de plaquetas en más del 80 % de los pacientes con ITP crónica resistente al tratamiento. Los porcentajes de pacientes en el grupo de romiplostim que alcanzaron los

criterios de eficacia fueron significativamente mayores que los del grupo placebo. El sangrado, por lo general leve, fue el único acontecimiento adverso de interés observado, y su aparición se correlacionó con el recuento de plaquetas.

En general, los eventos adversos más comúnmente reportados por los pacientes pediátricos con esta droga fueron similares a los reportados en los adultos.⁷ Sin embargo, la limitación fundamental de esta revisión fue la carencia de estudios a largo plazo en niños.

La demostración de la eficacia y seguridad del romiplostim es alentador para los pacientes más necesitados de tratamiento. Su aplicación subcutánea y su uso semanal, convierten a esta droga en una potencial herramienta que mejore la calidad de vida de los niños con ITP crónica y sus familias.

CONCLUSIÓN

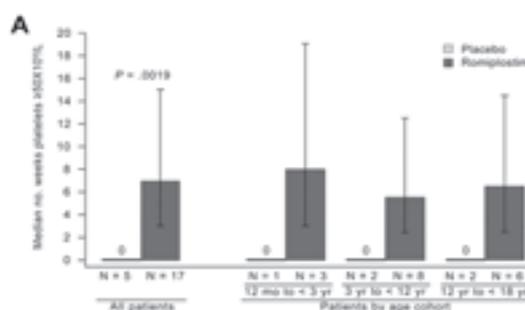
La seguridad y la eficacia de romiplostim fueron valoradas en estudios a corto plazo en niños con ITP crónica.

Si bien el uso de esta droga demostró escasos efectos adversos graves y un aumento significativo del recuento plaquetario, se requieren estudios a largo plazo para avalar su seguridad y eficacia en pediatría.

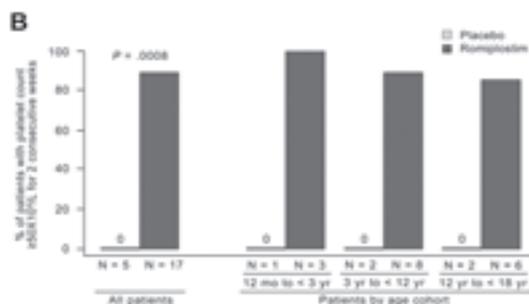
GRÁFICOS

I. Respuesta plaquetaria durante el período de tratamiento de los pacientes tratados con placebo o romiplostim separados por grupo etario.⁴

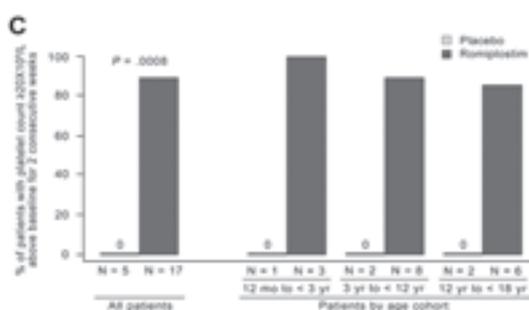
(A) Número de semanas que el recuento de plaquetas fue $50 \times 10^9/L$ o más durante el período de tratamiento.



(B) Porcentaje de pacientes que tuvieron un recuento de plaquetas de $50 \times 10^9/L$ o mayor durante 2 semanas consecutivas, en la ausencia de medicación de rescate.



(C) Porcentaje de pacientes que tuvieron un aumento en el recuento de plaquetas de $20 \times 10^9/L$ o más por encima de línea de base durante 2 semanas consecutivas, en la ausencia de medicación de rescate.



BIBLIOGRAFÍA

Referencias

1. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, et al, International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168-8.
2. Kalpatthi R, Bussel JB. Diagnosis, pathophysiology and management of children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *Current Opinion in Pediatrics* 2008;20(1):8-16.
3. Arbesu G, Aversa L, Cerrato G, Donato H Comité Nacional de Hematología. Guideline for diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia]. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(2):173-8.
4. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, Gnarr DJ et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia (ITP). *Blood* 2011;118:28-36.
5. Elalfy MS, Abdelmaksoud AA, Eltonbary KY. Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study. *Ann Hematol* 2011;90(11):1341-1344.
6. Klaassen RJ, Mathias SD, Buchanan G, Bussel J, et al. Pilot study of the effect of romiplostim on child health-related quality of life (HRQoL) and parental burden in immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(3):395-8.
7. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:395-403.

Otros recursos consultados

- a) Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24(1):249-73
- b) Nelson. Tratado de Pediatría. 18 ed. Barcelona, España: Elsevier 2009;2082-2084.