

Agonistas del receptor de trombopoyetina en la trombocitopenia inmunitaria primaria crónica: Eficacia del eltrombopag y su papel como alternativa a la esplenectomía

Anna Clara Peres Luz¹, Meury Nakano Araújo Marques¹, Meury Nakano Araújo Marques¹, Francine Aquino de Carvalho Almeida¹, Eliaquim Frison Hartmann¹, Leonardo de Castro Souza Filho¹, Breno Alexandre Rocha Oliveira¹, Brenda Heloise Padovani Alves¹, Paola Britos^{1,2}

¹ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay

² ChauxLab Institute, Asunción, Paraguay

RESUMEN

Antecedentes: La trombocitopenia inmunitaria primaria (PTI) es un trastorno autoinmune que se cronifica en el 60 %-70 % de los adultos. Los tratamientos de primera línea, como los corticosteroides, se asocian a altas tasas de recaída y efectos adversos graves con el uso prolongado. Los agonistas del receptor de trombopoyetina (ARTPo), como el eltrombopag (oral), surgieron como una innovación terapéutica con un mecanismo dual trombopoyético e inmunomodulador. El objetivo de la revisión fue evaluar la eficacia del eltrombopag para lograr una respuesta plaquetaria sostenida y su papel como alternativa a la esplenectomía. **Métodos:** Se realizó una revisión integrativa siguiendo el protocolo PRISMA 2020. Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en cuatro bases de datos electrónicas, abarcando la evidencia desde enero de 2020 hasta marzo de 2026. Los criterios de elegibilidad (marco PICO) se centraron en adultos con PTI crónica/persistente (duración ≥ 3 meses, plaquetas $< 30 \times 10^9/L$), comparando ARTPo frente a placebo, tratamiento estándar o esplenectomía. Los desenlaces incluyeron la respuesta plaquetaria ($\geq 50 \times 10^9/L$), la remisión sostenida sin tratamiento (RSST) y la tasa de esplenectomía. **Resultados:** Se incluyeron 58 estudios con más de 18 500 participantes. El eltrombopag demostró una superioridad estadísticamente significativa frente al placebo para la respuesta plaquetaria (RR = 3,42; $P < 0,0001$), con tasas de respuesta global que alcanzan hasta el 91 % en estudios de vida real a largo plazo (> 12 meses). Se observó una inducción de RSST en el 25 %-53 % de los pacientes tras la discontinuación gradual. La adopción de los ARTPo se asoció con una reducción en la frecuencia de esplenectomías. El perfil de seguridad mostró disfunción hepática (8,2 %-22,4 %) y eventos trombóticos (2,2 %-3,2 %), sin un aumento significativo respecto al placebo. **Conclusión:** El eltrombopag logra consistentemente una respuesta plaquetaria sostenida superior al placebo y tiene la capacidad de inducir RSST. Su doble mecanismo (trombopoyético e inmunomodulador) justifica su posición como alternativa médica preferente a la esplenectomía en la PTI crónica refractaria a la primera línea. Las prioridades futuras de investigación incluyen la identificación de biomarcadores de RSST y el desarrollo de análisis económicos en sistemas de salud con bajos recursos.

Palabras clave: trombocitopenia inmunitaria, eltrombopag, agonistas del receptor de trombopoyetina, esplenectomía, respuesta plaquetaria sostenida, PTI crónica

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmunitaria primaria (PTI) es un trastorno autoinmune adquirido que se caracteriza por una cifra aislada de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$ en ausencia de otras causas identificables (1). La incidencia anual en adultos oscila entre 1 y 6 casos por cada 100 000 personas, con una prevalencia estimada de 9,5 casos por cada 100 000 habitantes en la población general (2). Entre el 60 % y el 70 % de los adultos desarrollan una forma crónica de la enfermedad —definida por una duración superior a los 12 meses—, lo que genera un impacto considerable sobre la calidad de vida, la capacidad laboral y la morbilidad (3). Las disparidades geográficas y socioeconómicas condicionan el acceso al diagnóstico y al tratamiento, con mayor impacto en países de ingresos medios y bajos.

Los tratamientos de primera línea, principalmente corticosteroides e inmunoglobulina intravenosa (IVIG), producen respuestas iniciales en el 60 %-70 % de los pacientes. Sin embargo, la mayoría experimenta recaída al reducir la dosis o tras la suspensión (4). El uso prolongado de corticosteroides se asocia a efectos adversos graves —incluyendo diabetes, osteoporosis e infecciones oportunistas— que comprometen significativamente la calidad de vida (5). Más del 95 % de los pacientes tratados crónicamente con corticosteroides reportan efectos adversos, y más de un tercio requieren reducción o discontinuación (5). Esta realidad subraya la necesidad urgente de alternativas más seguras para el control a largo plazo de la PTI crónica.

Los agonistas del receptor de trombopoyetina (ARTPo) emergieron como una innovación terapéutica transformadora en el manejo de la PTI crónica. El eltrombopag, una molécula pequeña no peptídica administrada por vía oral, actúa uniéndose al dominio transmembrana del receptor c-Mpl para estimular la megacariopoyesis y la producción de plaquetas funcionalmente normales (6). Además de su efecto trombopoyético, el eltrombopag ha demostrado efectos inmunomoduladores que contribuyen a la remisión sostenida tras la discontinuación, incluyendo la restauración de las células T reguladoras (Tregs) en el microambiente esplénico (7,8). Avatrombopag y romiplostim han ampliado el arsenal terapéutico de los ARTPo, con perfiles farmacocinéticos diferenciados (9,10).

La presente revisión integrativa tiene como objetivos: 1) analizar la eficacia del eltrombopag frente al placebo para lograr una respuesta plaquetaria sostenida en adultos con PTI crónica; 2) evaluar su capacidad para reducir la necesidad de esplenectomía; 3) describir los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la remisión sostenida; 4) caracterizar el perfil de seguridad asociado al tratamiento; y 5) identificar los factores predictores de respuesta que permitan optimizar la toma de decisiones clínicas.

MÉTODOS

Diseño y protocolo del estudio

La presente revisión integrativa siguió los principios metodológicos del protocolo PRISMA 2020 para la comunicación de revisiones sistemáticas (11,12). El protocolo fue diseñado a priori con el objetivo de sintetizar la evidencia disponible sobre la eficacia y la seguridad del eltrombopag en la PTI crónica en adultos. La metodología de revisión integrativa fue seleccionada por su capacidad para incorporar estudios experimentales y observacionales, permitiendo una comprensión comprehensiva de un fenómeno clínico complejo (12).

Estrategia de búsqueda

Las búsquedas sistemáticas se realizaron en cuatro bases de datos electrónicas: SCITE.ai, PubMed, LILACS y SciELO. Se diseñaron cuatro ecuaciones de búsqueda mediante descriptores MeSH y DeCS que combinaron los términos «eltrombopag», «immune thrombocytopenia», «thrombopoietin receptor agonists», «sustained platelet response», «splenectomy», «chronic ITP», «romiplostim» y «avatrombopag». Se utilizaron operadores booleanos AND y OR. El período abarcó desde enero de 2020 hasta marzo de 2026, con el fin de capturar la evidencia más reciente sobre los ARTPo en la práctica clínica contemporánea. No se aplicaron restricciones de idioma para minimizar el sesgo de publicación.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión establecidos a priori mediante el marco PICO fueron:

1. Pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico confirmado de PTI primaria persistente o crónica (duración ≥ 3 meses) y recuento plaquetario $< 30 \times 10^9/L$.
2. Intervención con eltrombopag u otro ARTPo.
3. Comparador de placebo, tratamiento estándar o esplenectomía.
4. Desenlaces que incluyeran respuesta plaquetaria (plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$), remisión sostenida sin tratamiento o tasa de esplenectomía.

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales prospectivos y retrospectivos, metaanálisis y revisiones sistemáticas publicados entre enero de 2020 y marzo de 2026. Se excluyeron estudios con menos de 10 pacientes, los centrados exclusivamente en PTI secundaria, y los trabajos con datos insuficientes para la extracción de desenlaces preestablecidos (13).

Proceso de selección

La selección de estudios se realizó en tres fases secuenciales e independientes. En la primera fase, dos revisores examinaron los títulos y resúmenes de los 1200 registros identificados. En la segunda fase, los artículos que superaron el cribado inicial fueron evaluados en texto completo para verificar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad. Las discrepancias fueron resueltas por consenso o consulta a un tercer revisor. El proceso fue documentado en un diagrama de flujo PRISMA 2020, con registro de las razones de exclusión en cada etapa (11).

Extracción de datos

La extracción se realizó mediante un formulario estandarizado aplicado de forma independiente por dos revisores. Las variables incluyeron datos bibliográficos, características de la población (edad, sexo, duración de la PTI, tratamientos previos, recuento plaquetario basal), características de la intervención (dosis, duración, titulación) y resultados de eficacia y seguridad (tasa de respuesta global, remisión sostenida, tasa de esplenectomía, eventos adversos graves). Las discrepancias fueron resueltas por consenso (14).

Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados fue evaluada mediante la herramienta RoB 2 (13). Para los estudios observacionales se aplicó la herramienta ROBINS-I, que considera los dominios de confusión, selección, clasificación y desviación de la intervención (14). Los estudios fueron clasificados como de riesgo de sesgo bajo, moderado o alto.

Síntesis de la evidencia

Dada la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios incluidos, se adoptó una estrategia de síntesis narrativa estructurada. Los resultados fueron agrupados temáticamente por tipo de desenlace (respuesta plaquetaria, remisión sostenida, tasa de esplenectomía, seguridad), por diseño metodológico y por contexto geográfico. Las magnitudes del efecto fueron extraídas directamente de las publicaciones originales, incluyendo razones de riesgo relativo (RR), odds ratios (OR) e intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %) cuando estaban disponibles.

RESULTADOS

Selección de estudios

La búsqueda sistemática identificó inicialmente 1200 registros en las cuatro bases de datos consultadas. Tras la eliminación de 180 duplicados, quedaron 1020 registros únicos para el cribado por título y resumen. De estos, 862 fueron excluidos por no cumplir los criterios de elegibilidad. Los 158 artículos restantes fueron evaluados en texto completo, de los cuales 100 fueron excluidos por las siguientes razones: 38 por población inadecuada (PTI secundaria exclusivamente), 22 por diseño no elegible, 18 por período fuera del rango de búsqueda, 14 por desenlaces no reportables y 8 por datos insuficientes. La síntesis cualitativa final incluyó 58 estudios con más de 18 500 participantes (Figura 1).

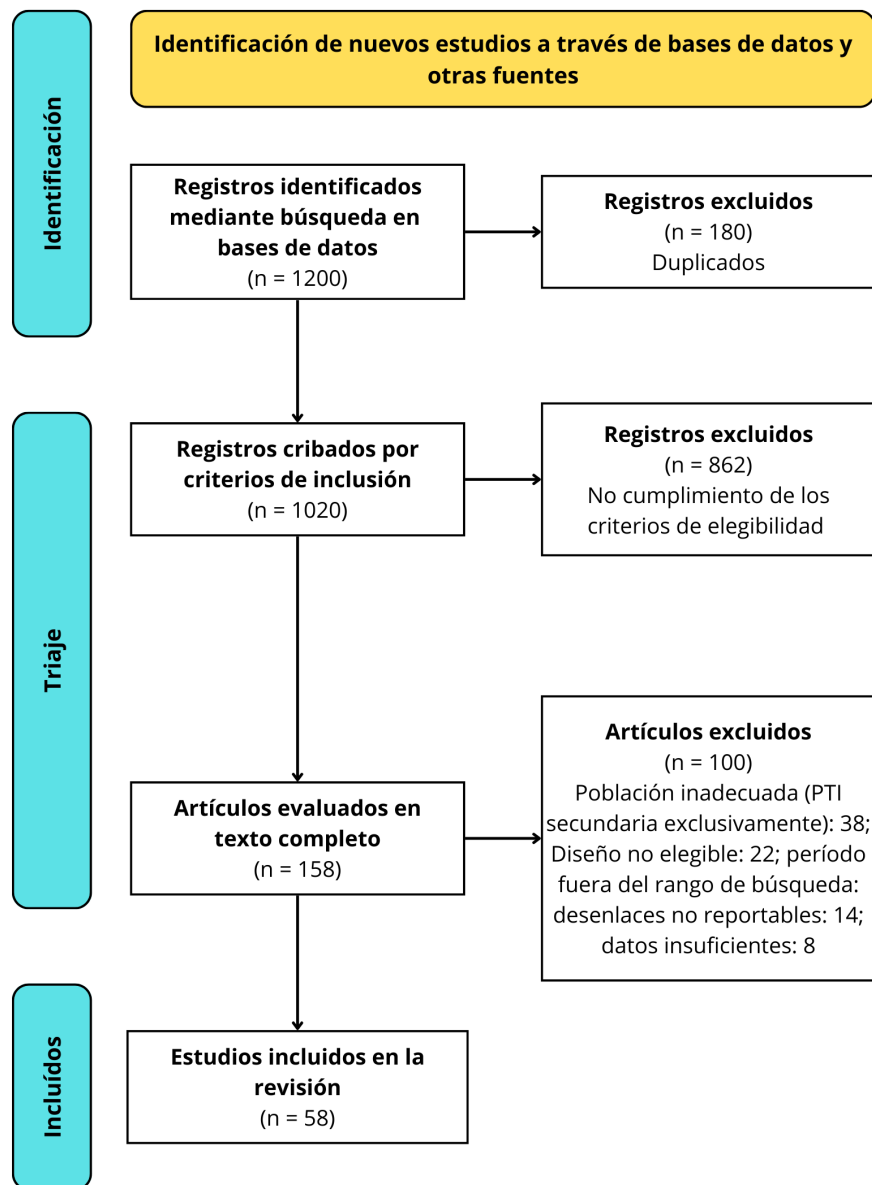


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020 del proceso de identificación, cribado e inclusión de estudios.

Características de los estudios incluidos

Los 58 estudios incluidos abarcaron el período 2020-2026 y provenían de 27 países. La distribución geográfica mostró predominio de estudios asiáticos, principalmente de China (27,6 %), seguidos de estudios multinacionales (24,1 %), norteamericanos (20,7 %) y europeos (17,2 %). Los diseños metodológicos incluyeron 12 metaanálisis y revisiones sistemáticas (20,7

%), 8 ensayos clínicos aleatorizados (13,8 %), 10 estudios observacionales prospectivos (17,2 %), 20 estudios observacionales retrospectivos (34,5 %) y 8 reportes de caso o series de casos (13,8 %). Los ensayos incluidos presentaron predominantemente riesgo de sesgo bajo a moderado según la herramienta RoB 2, mientras que los estudios observacionales mostraron riesgo moderado según ROBINS-I. El tamaño muestral osciló entre 10 y 1578 participantes por estudio. Los datos agregados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características agregadas de los estudios incluidos en la revisión integrativa

Característica	n (%) o media $\pm$ DE	Rango/detalle
Número de estudios incluidos	58	—
Participantes totales	> 18 500	—
Distribución geográfica		
Asia (China, Japón, Corea, Turquía)	16 (27,6 %)	—
Multinacionales	14 (24,1 %)	≥ 3 países
Norteamérica (EE. UU., Canadá)	12 (20,7 %)	—
Europa	10 (17,2 %)	—
Medio Oriente / África	4 (6,9 %)	—
América Latina	2 (3,4 %)	—
Características demográficas		
Edad promedio (años)	42 $\pm$ 18	18-85
Sexo femenino (predominio)	—	> 60 % en mayoría de estudios
Duración de PTI al inicio (meses)	—	3-240
Recuento plaquetario basal ($\times 10^9/L$)	15-25	1-49
Tratamientos previos (mediana)	—	1-4 líneas
Diseño metodológico		
Estudios observacionales retrospectivos	20 (34,5 %)	—
Metaanálisis / revisiones sistemáticas	12 (20,7 %)	—
Estudios observacionales prospectivos	10 (17,2 %)	—
Ensayos clínicos aleatorizados	8 (13,8 %)	—
Reportes de caso / series de casos	8 (13,8 %)	—
Duración de seguimiento		
Rango (meses)	—	2-71
Mediana aproximada (meses)	12	—
Tipo de intervención estudiada		
Eltrombopag (cualquier dosis)	44 (75,9 %)	25-75 mg/día
Romiplostim	27 (46,6 %)	1-10 μ g/kg/semana s.c.

Característica	n (%) o media $\pm$ DE	Rango/detalle
Avatrombopag	17 (29,3 %)	20-40 mg/día
Switching entre ARTPo	8 (13,8 %)	Cualquier secuencia
ARTPo vs. esplenectomía (comparación)	6 (10,3 %)	—
Hetrombopag (solo uso en China)	3 (5,2 %)	2,5-7,5 mg/día
Desenlaces primarios reportados		
Respuesta plaquetaria (plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$)	56 (96,6 %)	—
Respuesta completa (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$)	38 (65,5 %)	—
Remisión sostenida sin tratamiento (RSST)	22 (37,9 %)	≥ 6 meses post-discontinuación
Tasa de esplenectomía	12 (20,7 %)	—
Eventos de sangrado (ISTH-BAT)	28 (48,3 %)	—
Calidad de vida (FACIT-F u otros)	10 (17,2 %)	—
Eventos adversos (cualquier grado)	52 (89,7 %)	—
Instrumentos de medición utilizados		
Recuento plaquetario (instrumento universal)	58 (100 %)	Umbral: $\geq 50 \times 10^9/L$
ISTH-BAT (escala de sangrado)	15 (25,9 %)	Evaluación de episodios hemorrágicos
FACIT-F (fatiga y calidad de vida)	8 (13,8 %)	Cuestionario validado, puntaje 0-52
RoB 2 (calidad metodológica en ECA)	8 (13,8 %)	Riesgo bajo/moderado/alto
ROBINS-I (estudios observacionales)	20 (34,5 %)	Riesgo bajo/moderado/alto
Evaluación de calidad metodológica		
Herramienta aplicada en ECA	RoB 2	8 ensayos evaluados
Herramienta aplicada en observacionales	ROBINS-I	20 estudios evaluados
Riesgo de sesgo bajo	12 (20,7 %)	Principalmente metaanálisis y ECA
Riesgo de sesgo moderado	34 (58,6 %)	Mayoría de estudios observacionales
Riesgo de sesgo alto	12 (20,7 %)	Principalmente series retrospectivas
Tasas de respuesta reportadas		
Tasa de respuesta global (eltrombopag)	60 %-80 %	ECA (corto plazo)
Tasa de respuesta global (vida real)	85 %-91 %	Estudios > 12 meses
RR eltrombopag vs. placebo	3,42 (IC 95 %: 2,51-4,65)	P < 0,0001

Característica	n (%) o media $\pm$ DE	Rango/detalle
RSST post-discontinuación	25 %-53 %	Seguimiento 9-20 meses
Eventos adversos frecuentes		
Disfunción hepática (elevación de transaminasas)	8,2 %-22,4 %	Generalmente grado 1-2
Eventos trombóticos (general)	2,2 %-3,2 %	No significativamente > placebo
Infección de vías respiratorias superiores	8,3 %	CITE, Wong <i>et al.</i> , 2023
Cefalea	6,6 %	CITE, Wong <i>et al.</i> , 2023
Trombocitosis reactiva ($> 400 \times 10^9/L$)	—	Principalmente con avatrombopag

Nota: la tabla presenta las características agregadas de los 58 estudios incluidos en la revisión integrativa. Los porcentajes de tipos de intervención pueden sumar más del 100 % dado que varios estudios evaluaron múltiples ARTPo. Los datos de calidad metodológica reflejan la evaluación de los revisores según las herramientas RoB 2 y ROBINS-I. Abreviaturas: ARTPo = agonistas del receptor de trombopoyetina; ECA = ensayo clínico aleatorizado; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; IC = intervalo de confianza; ISTH-BAT = International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool; PTI = púrpura trombocitopénica inmunitaria; ROBINS-I = Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions; RoB 2 = Revised Cochrane Risk of Bias Tool; RR = razón de riesgo relativo; RSST = remisión sostenida sin tratamiento; s.c. = subcutáneo.

Intervenciones de ARTPo identificadas

Los estudios incluyeron tres ARTPo aprobados para la PTI crónica: el eltrombopag, evaluado en el 75,9 % de los estudios como intervención principal; el romiplostim, evaluado en el 46,6 %; y el avatrombopag, evaluado en el 29,3 %. El eltrombopag se administró a dosis de inicio de 25-50 mg/día, con ajuste progresivo hasta 75 mg/día en función de la respuesta plaquetaria (6). El romiplostim se administró por vía subcutánea a dosis de 1-10 $\mu\text{g/kg/semana}$, con ajuste según el recuento plaquetario (15). El avatrombopag se administró a dosis de 20-40 mg/día por vía oral, con la ventaja de no requerir restricciones alimentarias (10). Los estudios incluyeron también comparaciones de switching entre ARTPo, con tasas de respuesta del 86 %-93 % al avatrombopag tras fallo de eltrombopag o romiplostim (10). El metaanálisis en red de Liu *et al.* (9), que incluyó 14 ensayos controlados aleatorizados con 1454 pacientes, posicionó al romiplostim como el ARTPo con mayor eficacia general (OR frente a placebo = 0,04; IC 95 %: 0-0,68), seguido de avatrombopag, hetrombopag y eltrombopag.

Instrumentos de medición utilizados

La respuesta plaquetaria fue el desenlace primario en la mayoría de los estudios. La «respuesta» se definió de manera uniforme como un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$ en ausencia de tratamiento de rescate (16).

La «respuesta completa» requirió plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$. La «remisión sostenida sin tratamiento» (RSST) fue definida como el mantenimiento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante al menos 6 meses tras la discontinuación del ARTPo sin terapia de rescate (17). Los desenlaces secundarios incluyeron eventos de sangrado evaluados mediante el sistema ISTH-BAT, calidad de vida mediante el cuestionario FACIT-F, y tasas de esplenectomía como indicador del éxito del manejo médico (18).

Los efectos sobre la respuesta plaquetaria

El eltrombopag demostró superioridad estadísticamente significativa frente al placebo en todos los ensayos aleatorizados identificados. El metaanálisis de Ahmed *et al.* (16), que incluyó los principales ensayos de fase 3, reportó un riesgo relativo agrupado de $RR = 3,42$ (IC 95 %: 2,51-4,65; $P < 0,0001$) a favor del eltrombopag para la tasa de respuesta plaquetaria global, con baja heterogeneidad ($I^2 = 22$ %; $P = 0,27$). Para los eventos de sangrado, el eltrombopag redujo significativamente su incidencia ($RR = 0,65$; IC 95 %: 0,48-0,87; $P = 0,003$) (16). El metaanálisis de Luo *et al.*, que integró 12 ensayos y 32 estudios de vida real con 1578 pacientes, demostró que la tasa de respuesta plaquetaria con ARTPo a corto plazo (≤ 6 meses) fue del 70 % frente a placebo (OR = 18,07; IC 95 %: 12,4-26,16; $P < 0,001$), ascendiendo al 85 % a los 6-12 meses y al 91 % a largo plazo (> 12 meses) en estudios de vida

real (19). El tiempo hasta la primera respuesta plaquetaria fue de 1,05 meses (IC 95 %: 0,92-1,28 meses) en el estudio prospectivo CITE (18). Los ARTPo también redujeron significativamente los eventos de sangrado graves (OR = 0,40; IC 95 % no especificado; $P < 0,001$) y la necesidad de terapias de rescate respecto al placebo (19).

Efectos sobre la remisión sostenida sin tratamiento

Un hallazgo clave fue la capacidad del eltrombopag para inducir RSST en un subgrupo significativo de pacientes. El estudio de fase II de Lucchini *et al.* (17) en 51 adultos tratados durante 24 semanas reportó RSST en el 25 % (13/51) de todos los pacientes y en el 38 % (13/34) de los que iniciaron reducción progresiva de la dosis. El estudio de Oka *et al.* (20) confirmó que el 50 %-53 % de los pacientes que discontinuaron el tratamiento mantuvieron respuesta sostenida, con una mediana de seguimiento de 9-13,5 meses. Los factores predictores negativos de RSST identificados por Lucchini *et al.* (17) incluyeron niveles basales elevados de IL-10, IL-4, TNF- α y osteopontina ($P = 0,001$, $P = 0,008$, $P = 0,02$ y $P = 0,03$, respectivamente). El consenso Delphi de Cuker *et al.* (5) estableció que la discontinuación gradual del ARTPo es apropiada en pacientes con recuentos plaquetarios normales o supranormales, sin historia de sangrado mayor, que no han requerido intensificación terapéutica en los últimos 6 meses.

Efectos sobre la necesidad de esplenectomía

La adopción de los ARTPo ha transformado la utilización de la esplenectomía en la PTI crónica. El análisis de Mageau *et al.* (21) en una cohorte francesa de 185 pacientes demostró que las esplenectomías entre 2017 y 2020 descendieron significativamente en frecuencia respecto a períodos previos. El 92,7 % de los pacientes que recibieron al menos un ARTPo antes de la cirugía lograron respuesta sostenida tras la esplenectomía. Entre los 14 pacientes con doble fallo a eltrombopag y romiplostim, el 50 % respondió a la esplenectomía posterior. El análisis de costo-efectividad de Goshua *et al.* (22) demostró que las estrategias basadas en ARTPo como primera opción de segunda línea cuestan más de USD 1 000 000 por QALY en el sistema estadounidense, mientras que la esplenectomía

temprana mostró mayor costo-efectividad en análisis probabilísticos. El análisis de Cooper *et al.* (23) en el NHS británico mostró que el avatrombopag dominó al romiplostim (ICER = £5982/QALY frente a eltrombopag), con implicaciones relevantes para la priorización de los ARTPo según el contexto sanitario.

Factores asociados a mejores resultados

Los factores predictores de respuesta al eltrombopag han sido explorados en múltiples estudios. La presencia de megacariocitos ≥ 100 /preparación en la médula ósea se asoció a mayores tasas de respuesta inicial (73,3 %) y durable (53,2 %) (24). Los niveles de células Treg $< 4,5$ % al inicio del tratamiento se asociaron con tasas de respuesta durable superiores al 60 %. El estudio CITE (18) demostró una adherencia terapéutica $\geq 96,0$ % y recuentos plaquetarios estables entre 70 y $100 \times 10^9/L$ tras el primer mes de tratamiento. El análisis de Arnall *et al.* (25) en 107 pacientes no identificó diferencias significativas en la respuesta sostenida entre eltrombopag (65 %) y romiplostim (72 %; $P = 0,520$), lo que apoya la intercambiabilidad clínica de ambos ARTPo. El estudio de Osuna-Gómez *et al.* (26) identificó que un mayor porcentaje de monocitos con plaquetas unidas y producción elevada de IL-10 se asoció a respuesta clínica favorable al eltrombopag, sugiriendo nuevos biomarcadores predictivos.

DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión integrativa confirman que el eltrombopag logra una respuesta plaquetaria sostenida significativamente superior al placebo en adultos con PTI crónica. La magnitud del efecto (RR = 3,42; IC 95 %: 2,51-4,65) es considerablemente mayor que la observada con rituximab, cuya tasa de respuesta sostenida a 5 años no supera el 20 %-30 % (4). Estos hallazgos son consistentes con los ensayos pivotaes previos y su reproducibilidad en estudios de vida real de múltiples países refuerza la validez externa. El incremento de la tasa de respuesta (del 70 % a corto plazo hasta el 91 % a más de 12 meses) distingue cualitativamente al eltrombopag de los tratamientos inmunosupresores convencionales (19). La RSST en el 25 %-53 % de los pacientes tras la discontinuación sugiere que el eltrombopag puede inducir remisión verdadera,

no meramente suprimir la enfermedad mientras se administra. Este hallazgo tiene implicaciones relevantes para la planificación terapéutica a largo plazo y la reducción del costo total del tratamiento.

La comprensión de los mecanismos de acción del eltrombopag ha evolucionado significativamente. El mecanismo primario consiste en la unión al dominio transmembrana del receptor c-Mpl, con la consiguiente activación de las vías JAK2/STAT5 y MAPK/ERK y el aumento de la proliferación y diferenciación de los precursores de megacariocitos (1,27). A diferencia del romiplostim, que compite directamente con la trombopoyetina endógena, el eltrombopag actúa en el dominio transmembrana, lo que explicaría la ausencia de anticuerpos neutralizantes y su eficacia en pacientes con resistencia a otros tratamientos. Los estudios *in silico* de Lozano *et al.* (8) identificaron efectos inmunomoduladores mediados por el receptor c-Mpl en células no megacariocíticas, incluyendo la restauración de las vías de TGF- β , IFN- γ y FoxP3, que contribuyen a restablecer la tolerancia inmunológica plaquetaria. Kapur (7) demostró que los ARTPo aumentan los números de células Treg en el microambiente esplénico de los pacientes con PTI, proporcionando una base mecanicista para la RSST observada. Este efecto dual (trombopoyético e inmunomodulador) abre la posibilidad de una modificación genuina del curso de la enfermedad.

Las implicaciones clínicas de estos hallazgos son sustanciales. Las guías ASH 2019 recomendaban los ARTPo como tratamiento de segunda línea preferente sobre el rituximab y la esplenectomía, y el cuerpo de evidencia posterior refuerza aún más esta posición (3,22). Los análisis de costo-efectividad en el NHS (23) y en el sistema estadounidense (22) ofrecen perspectivas complementarias y en parte divergentes que subrayan la importancia del contexto sanitario en la selección del ARTPo. Las barreras de acceso en países de bajos y medianos ingresos —incluyendo el alto costo de los ARTPo, que puede superar los USD 50 000 anuales, y la falta de infraestructura para la monitorización regular— representan determinantes sociales críticos que limitan la equidad terapéutica (28). La disponibilidad emergente de genéricos de eltrombopag y romiplostim en algunos países está comenzando a mitigar estas barreras, aunque la equivalencia terapéutica requiere evaluación formal (29). La reducción

de la necesidad de esplenectomía tiene especial relevancia en entornos con limitada capacidad quirúrgica y alta morbilidad operatoria, como ocurre en muchos sistemas de salud de la región.

La presente revisión presenta limitaciones metodológicas relevantes. La heterogeneidad en las definiciones de respuesta, la variabilidad en la duración del seguimiento y las diferencias en los criterios de inclusión limitan la comparabilidad directa. La mayoría de los estudios a largo plazo son observacionales retrospectivos, con el consiguiente riesgo de sesgo de selección. La escasez de datos en poblaciones latinoamericanas constituye una brecha significativa. Los datos sobre RSST provienen de estudios de pequeño tamaño muestral, lo que exige cautela en las estimaciones de su frecuencia real. Como fortaleza principal, la revisión incorpora evidencia de vida real de múltiples continentes con más de 18 500 participantes, lo que confiere elevada validez externa. La inclusión de estudios de costo-efectividad y guías de práctica clínica aporta perspectiva de implementación que complementa los datos de eficacia.

En conclusión, la evidencia acumulada entre 2020 y 2026 demuestra de manera consistente que el eltrombopag logra una respuesta plaquetaria sostenida significativamente superior al placebo en adultos con PTI crónica, con tasas que alcanzan el 91 % en estudios de vida real a largo plazo y con capacidad documentada para inducir remisión sostenida sin tratamiento en el 25 %-53 % de los pacientes tras la discontinuación. Su doble mecanismo (trombopoyético e inmunomodulador) lo distingue de los tratamientos convencionales y justifica su posicionamiento como alternativa médica preferente a la esplenectomía en la PTI crónica refractaria a la primera línea. Las prioridades de investigación incluyen la identificación de biomarcadores predictores de RSST para personalizar la discontinuación, el desarrollo de análisis económicos en sistemas de salud de bajos y medianos ingresos, y la evaluación de la secuenciación óptima entre los distintos ARTPo disponibles. Garantizar el acceso equitativo al eltrombopag y a los ARTPo en todos los sistemas de salud no es simplemente una decisión terapéutica: es un imperativo ético que reconoce en cada paciente con PTI crónica el derecho fundamental a una vida sin sangrados, sin corticosteroides crónicos y sin cirugías evitables.

REFERENCIAS

1. Tărniceriu CC, Hurjui LL, Florea ID, Hurjui I, Grădinaru I, Tănase DM, et al. Immune thrombocytopenic purpura as a hemorrhagic versus thrombotic disease: an updated insight into pathophysiological mechanisms. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):211. <https://doi.org/10.3390/medicina58020211>
2. Castelli R, Atzori E, Delitala AP, Masala SA, Micheluzzi V, Ponti E, et al. Case report: dangerous liaisons between splenectomy and eltrombopag-induced chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with immune thrombocytopenia: report of two cases and review of the literature. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1508574. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1508574>
3. González-López TJ, Newland A, Provan D. Current concepts in the diagnosis and management of adult primary immune thrombocytopenia: our personal view. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(4):815. <https://doi.org/10.3390/medicina59040815>
4. Hamed EM, Ibrahim ARN, Meabed MH, Khalaf AM, El Demerdash DM, Elgendy MO, et al. Therapeutic outcomes of high dose-dexamethasone versus prednisolone + azathioprine, rituximab, eltrombopag, and romiplostim strategies in persistent, chronic, refractory, and relapsed immune thrombocytopenia patients. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(9):1215. <https://doi.org/10.3390/ph16091215>
5. Cuker A, Liebman HA. Corticosteroid overuse in adults with immune thrombocytopenia: cause for concern. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(6):e12592. <https://doi.org/10.1002/rth2.12592>
6. Gilreath J, Lo M, Bubalo J. Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs): drug class considerations for pharmacists. *Drugs*. 2021;81(11):1285-305. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01553-7>
7. Kapur R. Regulatory T cells are replenished in the splenic microenvironment of patients with immune thrombocytopenia by treatment with thrombopoietin receptor agonists. *Br J Haematol*. 2022;198(5):803-4. <https://doi.org/10.1111/bjh.18332>
8. Lozano ML, Segú-Vergés C, Coma M, Álvarez-Román MT, González-Porras JR, Gutiérrez L, et al. Elucidating the mechanism of action of the attributed immunomodulatory role of eltrombopag in primary immune thrombocytopenia: an in silico approach. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6907. <https://doi.org/10.3390/ijms22136907>
9. Liu Y, Zhang N, Jiang T, Li Y, Xiong Y, Liu Y. Efficacy and safety analysis of thrombopoietin receptor agonists for the treatment of immune thrombocytopenia in adults: analysis of a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and results of real-world safety data. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1531824. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1531824>
10. 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(3):359-66. <https://doi.org/10.1111/bjh.18081>
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
12. Whitemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005;52(5):546-53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>
13. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
14. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
15. Al-Samkari H, Grace RF, Kuter DJ. The role of romiplostim for pediatric patients with immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:2040620720912992. <https://doi.org/10.1177/2040620720912992>
16. Ahmed HAW, Masoud AT, Han J, Adel Sofy A, Saeed Ahmed A, Abdesattart AT, et al. Eltrombopag effectiveness and tolerability in chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211005555. <https://doi.org/10.1177/10760296211005555>
17. Lucchini E, Palandri F, Volpetti S, Vianelli N, Auteri G, Rossi E, et al. Eltrombopag second-line therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia in an attempt to achieve sustained remission off-treatment: results of a phase II, multicentre, prospective study. *Br J Haematol*. 2021;193(2):386-96. <https://doi.org/10.1111/bjh.17334>
18. Wong RSM, Yavaşoğlu İ, Yassin MA, Tarkun P, Yoon SS, Wei X, et al. Eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia in Asia-Pacific, the Middle East, and Turkey: final analysis of CITE.

- Blood Adv. 2023;7(17):4773-81.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008287>
19. Luo L, Jin S, Song Z, Chong G, Ding H, Zeng S, et al. Bridging the gaps between randomized controlled trials and real-world use of thrombopoietin receptor agonists for adult primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1667457.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1667457>
 20. Oka S, Ono K, Nohgawa M. The association of lymphocyte phenotypes and outcomes after discontinuing eltrombopag in immune thrombocytopenia. *Int J Clin Pract*. 2021;75(5):e14057.
<https://doi.org/10.1111/ijcp.14057>
 21. Mageau A, Terriou L, Ebbo M, Souchaud-Debouvierie O, Orvain C, Graveleau J, et al. Splenectomy for primary immune thrombocytopenia revisited in the era of thrombopoietin receptor agonists: new insights for an old treatment. *Am J Hematol*. 2022;97(1):10-7. <https://doi.org/10.1002/ajh.26378>
 22. Goshua G, Sinha P, Kunst N, Pischel L, Lee AI, Cuker A. Cost-effectiveness of second-line therapies in adults with chronic immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2023;98(1):122-30.
<https://doi.org/10.1002/ajh.26497>
 23. Cooper N, Guterres S, Pochopień M, Wilson K, James S, Toumi M, et al. The cost-effectiveness of avatrombopag versus eltrombopag and romiplostim in the treatment of patients with immune thrombocytopenia in the UK. *J Mark Access Health Policy*. 2025;13(2):11.
<https://doi.org/10.3390/jmahp13020011>
 24. Chen M, Fang JP, Zhou CX, Li XY, Lin SF, Xu LH. Efficacy and safety of eltrombopag in the treatment of Chinese children with chronic immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2021;26(1):31-6.
<https://doi.org/10.1080/16078454.2020.1856511>
 25. Arnall JR, DiSogra KY, Downing L, Elmes JB, Tran T, Moore DC. Comparative utilization and efficacy of thrombopoietin receptor agonists in relapsed/refractory immune thrombocytopenia. *Am J Ther*. 2021;28(5):e525-30.
<https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000001335>
 26. Osuna-Gómez R, Zamora C, Novelli S, García-Pallarols F, Rodríguez Y, Domingo A, et al. Interplay of leucocyte-platelet complexes and clinical response to eltrombopag in immune thrombocytopenia patients. *Br J Haematol*. 2024;206(4):1200-12.
<https://doi.org/10.1111/bjh.19779>
 27. Zhang P, Miao W. Eltrombopag-induced liver dysfunction during the treatment of immune thrombocytopenia and its risk factors. *Ann Palliat Med*. 2021;10(6):6419-24. <https://doi.org/10.21037/apm-21-1067>
 28. Bhattacharjee B, Deka B, Ahmed N. The role of oncology pharmacists in optimizing patient care in chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Mol Clin Med*. 2021;8(3):279-92.
<https://doi.org/10.31838/ejmcm.08.03.27>
 29. Levchenkova OS, Vorobieva VV, Novikov VE, Legonkova TI, Volkova EN. Thrombopoietin receptor agonists in pharmacotherapy of pediatric immune thrombocytopenia. *Research Results in Pharmacology*. 2023;9(1):49-59.
<https://doi.org/10.18413/rrpharmacology.9.10011>