
ICO-ICS

PRAXI

per al tractament mèdic de la trombocitopènia immune

Actualització octubre de 2023

Actualització: octubre de 2023

Revisió interna: juny de 2023

Revisió externa: setembre de 2023

ISBN:

978-84-126482-8-7 ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic de la trombocitopènia immune

Creative Commons



Es recomana referenciar aquesta Guia de la següent manera:

Grup de treball ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic de la trombocitopènia immune.
Barcelona 2023. Institut Català d'Oncologia. [enllaç](#) (data d'últim accés: XX/XX/XXX)

Previsió sobre l'actualització de la Guia

Es preveu revisar i actualitzar les recomanacions establertes en aquesta Guia, segons els criteris emprats en el moment de la seva elaboració, cada 3 anys o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi a la pràctica clínica habitual.

Professionals a qui va dirigida la Guia

Professionals de l'ICO i de l'ICS, professionals de la Xarxa Oncològica de Catalunya, hematòlegs clínics, facultatius de pal·liatius, professionals d'infermeria i farmacèutics, tant dels tres centres de referència com de la Xarxa Comarcal.

ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic de la trombocitopènia immune

Justificació i objectius

Actualment, s'estan produint canvis importants en l'àmbit del tractament oncològic amb la introducció de nous fàrmacs i noves dianes terapèutiques. Per aquesta raó, cal assegurar la millor utilització dels recursos disponibles en base a la millor evidència possible. El gran repte actual és l'avaluació d'aquestes noves estratègies terapèutiques i tecnològiques amb criteris d'eficiència, juntament amb un esforç continuat de l'avaluació dels resultats.

En aquest cas, és clau aconseguir un lideratge clínic potent mitjançant un model basat en el consens professional i la capacitat de col·laboració entre diferents centres. Les guies de pràctica clínica (GPC) són un instrument fonamental per tal d'oferir una atenció basada en l'evidència clínica i ajudar a mantenir l'equitat terapèutica entre els pacients. Per tant, el desenvolupament, la implantació i l'avaluació dels resultats de les GPC es consideren eines idònies per a la pràctica de l'atenció basada en l'evidència. A més, les GPC constitueixen una eina fonamental per a un diàleg terapèutic amb el pacient, que permeti arribar a una presa de decisions compartida. En el nostre àmbit, les anomenarem ICO-ICSPraxis.

Els objectius principals d'aquesta ICO-ICSPraxi són els següents:

- Desenvolupar i difondre aquesta ICO-ICSPraxi per tal d'homogeneïtzar el tractament de la trombocitopènia immune (PTI, per les seves sigles originals púrpura trombocitopènica idiopàtica).
- Disminuir la variabilitat terapèutica entre els pacients tractats als diferents centres participants.
- Implementar i avaluar els resultats de la terapèutica en els pacients amb PTI tractats d'acord amb les recomanacions d'aquesta Guia.

Epidemiologia

La incidència de la PTI s'estima entre 2 i 5 casos per cada 100.000 habitants i any, amb un patró d'aparició bimodal, amb dos pics d'incidència en homes (al voltant dels 18 anys i entre els 75 i 84 anys), mentre que en dones la incidència és estable fins als 60 anys, edat en què comença a augmentar. En termes generals, s'observa, per tant, un augment progressiu de la incidència, que és d'aproximadament 4 casos per cada 100.000 habitants en edats joves i augmenta fins a 16 casos per cada 100.000 habitants en edats avançades.¹

Identificació de la població d'estudi

Pacients adults diagnosticats de PTI.

Equip de desenvolupament de la Guia

Autors

Carla Alonso Martínez. Farmacèutica adjunta. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Cristina Baca Cano. Referent transversal PTI. Hematòloga Clínica. Servei d'Hematologia. ICO-L'Hospitalet.

Salomé Cañizares Paz. Farmacèutica adjunta. Servei de Farmàcia. ICO-L'Hospitalet.

Johana Alejandra Díaz Santa. Hematòloga. Servei d'Hematologia. ICO-Girona.

Maria López Brunsó. Farmacèutica adjunta. Servei de Farmàcia. ICO-Girona.

Armando Enrique Luaña Galan. Hematòleg. Servei d'Hematologia. Hospital Arnau de Vilanova de Lleida.

Carmen Muñoz Sánchez. Farmacèutica adjunta. Servei de Farmàcia. ICO-L'Hospitalet.

Elisa Orna Montero. Hematòloga. Servei d'Hematologia. ICO-Badalona.

Judith Rius Perera. Farmacèutica adjunta. Servei de Farmàcia. Hospital Arnau de Vilanova de Lleida.

Gemma Sanclemente Juarros. Internista. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-L'Hospitalet.

David Valcárcel Ferreira. Hematòleg. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Coordinació

Olalla Montero Pérez. Coordinadora Projecte ICO-ICSPraxi. Farmacèutica especialista d'Àrea. Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia.

Cristina Baca Cano. Referent transversal PTI. Hematòloga Clínica. Servei d'Hematologia. ICO-L'Hospitalet.

Consuelo Jordán de Lluna. Coordinadora Projecte ICO-ICSPraxi. Farmacèutica especialista d'Àrea. Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia.

Suport editorial

Marta Fontanet Bassas

Col·laboradors

Grup d'atenció farmacèutica de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica.

Membres:

Hospital de Palamós: Marta Mullera, Sílvia Armengol i Núria Bosacoma. Hospital de Figueres: Virginia Gol i Ferran Bosacoma. Corporació Blanes-Calella: Julia Garcia, P Pena i Eva Martínez. IAS: Dolors Malla i Rosa Sacrest. ICO-Girona: Jordi Rubió, David Gallardo, Maria López i Nuri Quer. Hospital d'Olot: Irina Aguilar i Pilar Alemany. Hospital de Campdevàrol: Gemma Basagaña i Leonor Munell. Hospital Municipal de Badalona: Nieves Muro i Begoña Pascua. Hospital Esperit Sant: E. Fernández i Míriam Maroto. Hospital de Mataró: Teresa Gurrera, M. Plensa i Pilar Lianes. ICO-Badalona: Marta Munné, Juan Manuel Sancho i Elisabeth Mompradé. Hospital del Garraf i Hospital de Vilafranca: M. Castany, Antoni Asensio, Yolanda Calafell i Glòria Alba. Hospital d'Igualada: Sílvia Mendiola i Fermí Capdevila. CSI:

Ferran Losa i Berta Gracia. **ICO Dir:** Sandra Fontanals, Mercedes Martínez Villacampa i Elena Cabezudo. **Hospital de Martorell:** Monica Estelrich, Eva Sánchez i Marta Martí. **Hospital Joan XXIII:** Maria Vuelta, Laura Canadell i Josep Sarrà. **Hospital de Tortosa:** Esther Julian. **Hospital Pius de Valls:** Josep Torrent. **Pla director d'oncologia:** Josep Alfons Espinàs. **CatSalut:** Míriam Vidal, Jordi Peláez, Ariadna Pérez, Josep Llop i Mònica Palacios. **ICO Corporatiu:** Vicent Valentí, Ana Clopés, Cristina Ibáñez, Javier Martínez, Olalla Montero, Francesc Soler, Montse Rey i Paula Maté.

Revisors externs

Blanca Sánchez González. Hematologia. Servei d'Hematologia. Hospital del Mar. Barcelona.

Responsables de l'àrea d'evidència científica

Anna Clopés Estela. Cap de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia.

Ricard Mesia Nin. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia. ICO-Badalona.

Josep Tabernero. Direcció Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Responsable de Direcció

Ramon Salazar i Soler. Direcció General. Institut Català d'Oncologia.

Vicent Valentí Moreno. Direcció Assistencial Corporativa. Institut Català d'Oncologia.

Conflicte d'interessos

Els autors han realitzat una declaració de conflicte d'interessos.

No hi ha hagut cap mena de finançament extern i les entitats que financen l'ICO-ICS no han influït en les recomanacions emeses en aquesta Guia.

Revisió de la literatura: fonts consultades

National Guideline Clearinghouse	Enllaç a National Guideline Clearinghouse
Guíasalud	Enllaç a Guíasalud
Guidelines International Network (GIN)	Enllaç a Guidelines International Network
GPC del NICE	Enllaç a GPC del NICE
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	Enllaç a The Scottish Intercollegiate Guidelines
Tripdatabase	Enllaç a Tripdatabase
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Enllaç a National Comprehensive Cancer Network
Cancer Care Ontario	Enllaç a Cancer Care Ontario
ESMO	Enllaç a l'ESMO
ASCO	Enllaç a l'ASCO
Agency for Health Research and Quality (AHRQ)	Enllaç a l'Agency for Health Research and Quality

Bases de dades

- Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>
- Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Metodologia de revisió sistemàtica de l'evidència científica i gradació de l'evidència

Les diferents preguntes clíniques de la patologia es distribueixen entre els autors.

En general, es prefereix descriure els fonaments de les recomanacions en dues escales: una que descriu el nivell d'evidència científica i una altra sobre el grau de la recomanació.

Nivells d'evidència segons l'ESMO²

Nivell	Tipus d'evidència
I	Evidència, com a mínim, d'un assaig clínic de qualitat metodològica, aleatoritzat, controlat, amb poc potencial de biaix o de metaanàlisi d'assajos clínics ben dissenyats sense heterogeneïtat.
II	Assajos clínics aleatoritzats petits o grans, però de poca qualitat metodològica (potencialment esbiaixats) o metaanàlisi d'aquest tipus d'assajos o assajos amb heterogeneïtat.
III	Estudis prospectius de cohorts.
IV	Estudis retrospectius de cohorts o estudis de casos-control.
V	Estudis sense grup de control, informes de casos i opinions d'experts.

Graus de recomanació segons l'ESMO

Grau	Origen de l'evidència
A	Nivell d'evidència alt quant a l'eficàcia amb benefici clínic substancial. Altament recomanable.
B	Nivell d'evidència alt o moderat quant a l'eficàcia, però amb un benefici clínic limitat. Generalment recomanat.
C	Evidència insuficient quant a l'eficàcia o el benefici no compensa els riscos o els desavantatges (esdeveniments adversos i costos). Opcional.
D	Nivell d'evidència moderat (o evidència no consistent) per manca d'eficàcia o resultat final advers. Generalment no recomanat.
E	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per manca d'eficàcia o resultat advers final. No cal recomanar.

Llistat d'abreviacions

ADP	Adenosinadifosfat
AHAI	Anèmia hemolítica autoimmunitària
ALT	Alanina-aminotransferasa
ANA	Anticòs antinuclear
Anti TNF	Anti factor de necrosi tumoral
AR-TPO	Agonista del receptor de la trombopoetina
AST	Aspartat-aminotransferasa
CMV	Citomegalovirus
GPE	Cèl·lules progenitores endotelials
DILI	Dany hepàtic induït per medicaments
E	Esplenectomitzat
EA	Esdeveniment advers
EAG	Esdeveniment advers greu
EDTA	Àcid etilendiaminotetracètic
GEPTI	<i>Grupo Español de Trombocitopenia Inmune</i>
GPC	Guia de Pràctica Clínica
IgA	Immunoglobulina A
IgIV	Immunoglobulina humana inespecífica intravenosa
IV	Intravenosa
MO	Medul·la òssia
NE	No esplenectomitzat
OMS	Organització Mundial de la Salut
OR	Odds Ratio
PTCP	Pseudotrombocitopènia
PTI	Trombocitopènia immune
QdV	Qualitat de vida
RC	Resposta completa
RG	Resposta global
RM	Resposta menor
RP	Resposta parcial
RR	Risc relatiu
SC	Subcutània
SMD	Síndrome mielodisplàstica

Llistat d'abreviacions

SNS	Sistema Nacional de Salut
SYK	Tirosina-cinasa esplènica
TC	Tomografia computada
Tfh	Limfòcits T cooperadors fol·liculars
TPO	Trombopoetina
Tract.	Tractament
TRC	Taxa de resposta completa
TRG	Taxa de resposta global
VEB	Virus d'Epstein-Barr
VHB	Virus de l'hepatitis B
VHC	Virus de l'hepatitis C
VIH	Virus de la immunodeficiència humana

Índex

A. Aspectes generals	11
A.1. Definicions i fases de la malaltia	11
A.2. Aspectes diagnòstics	13
B. Tractament	15
B.1. Tractament de primera línia	16
B.2. Tractament de segona línia	20
B.2.1. Tractament de segona línia. Primera estratègia: agonistes del receptor de la trombopoetina.	20
B.2.2. Tractament de segona línia: segona estratègia	31
C. Tractament en pacients refractaris	36
D. Abordatge multidisciplinari del pacient amb PTI	44
D.1. Cures pal·liatives	44
E. PTI en situacions especials	45
E.1. PTI i cirurgia	45
E.2. PTI a l'embaràs	47
Annexos	48
Annex 1. Seguiments	48
Annex 2. Esquemes de tractament	49
Annex 3. Proposta d'indicadors per tal d'avaluar el seguiment dels resultats	50
Bibliografia	51

A. Aspectes generals

La PTI és una de les causes més freqüents de trombocitopènia (amb una incidència al voltant de 2- 5 casos per cada 100.000 habitants i any), així com un motiu de consulta relativament habitual en el dia a dia dels serveis d'hematologia, la qual cosa comporta que nombrosos professionals visitin pacients amb aquesta malaltia. Aquest fet fa especialment important disposar d'unes guies de maneig consensuades que permetin augmentar l'homogeneïtat en la forma d'abordar aquests pacients. Aquesta Guia pràctica pretén oferir una base a l'estudi inicial i especialment al tractament dels pacients amb PTI.

La PTI és una malaltia autoimmune produïda principalment per anticossos que reconeixen antígens presents a les plaquetes i als megacariòcits. Aquesta alteració immune indueix, per una banda, una destrucció accelerada de les plaquetes i, d'altra banda, una producció de plaquetes sensiblement reduïda en relació amb allò que seria esperable. A més de la presència d'autoanticossos, està ben demostrat que la PTI presenta també alteracions en altres subtipus de cèl·lules del sistema immunitari, com ara els limfòcits T i una producció inadequada de trombopoetina (TPO) endògena.³

A.1. Definicions i fases de la malaltia

La PTI es defineix com una trombocitopènia aïllada amb un recompte de plaquetes $<100 \times 10^9/L$. En la majoria dels casos no s'identifica cap causa associada, per la qual cosa es considera PTI primària, per contraposició a les PTI que apareixen en el context d'una altra malaltia autoimmune (artritis reumatoide, lupus eritematós, etc.), neoplàsica (limfomes, leucèmia limfàtica crònica, etc.) o infecciosa.

En funció del temps transcorregut des del diagnòstic, es reconeixen tres fases: diagnòstic recent (primers tres mesos), persistent (entre 3-12 mesos posteriors) i crònica (>12 mesos després del diagnòstic). La Taula 1 recull les principals definicions que cal considerar en el maneig dels pacients amb PTI.⁴

Taula 1. Definicions que cal considerar en el maneig dels pacients amb PTI

Definicions inicials	
PTI	Trombocitopènia immune caracteritzada per un recompte de plaquetes $<100 \times 10^9/L$.
PTI primària	Absència d'altres causes associades.
PTI secundària	Trombocitopènia immune en el context d'una altra malaltia de base.
Fase de la malaltia	
PTI de diagnòstic recent	Primers tres mesos després del diagnòstic.
PTI persistent	Persistència de trombocitopènia (o nou episodi) entre 3 i 12 mesos després del diagnòstic.
PTI crònica	Persistència de trombocitopènia >12 mesos després del diagnòstic.
Criteris de resposta	
Resposta completa	Recompte de plaquetes $>100 \times 10^9/L$ sense sagnat.
Resposta	Recompte de plaquetes $>30 \times 10^9/L$ i almenys el doble del recompte inicial i sense sagnat.
Resposta precoç	Obtenció de resposta durant la primera setmana després de l'inici del tractament.
Resposta inicial	Obtenció de resposta durant el primer mes després de l'inici del tractament.
Resposta duradora	Mantenir criteris de resposta almenys durant 6 mesos.
Dependència de corticoides	Necessitat de mantenir una dosi de prednisona ≥ 5 mg/dia (o múltiples cicles de corticoides) per tal d'aconseguir mantenir un recompte de plaquetes superior a $>30 \times 10^9/L$.
Refractarietat	Necessitat de tractament per tal d'aconseguir mantenir un recompte de plaquetes $>30 \times 10^9/L$ després d'haver realitzat una esplenectomia.
Remissió de la malaltia	Obtenció d'un recompte de plaquetes $>100 \times 10^9/L$ durant més de 12 mesos. Pot ser de forma espontània o després del tractament.
Remissió lliure de tractament	Obtenció d'un recompte de plaquetes $>100 \times 10^9/L$ després d'haver retirat el tractament. En general, s'aplica als tractaments amb anàlegs de la trombopoetina. Es poden considerar altres valors de recompte de plaquetes, com ara >30 o $50 \times 10^9/L$, sempre que no hi hagi sagnat.

A.2. Aspectes diagnòstics

La presentació típica de la PTI es produeix en forma de trombocitopènia aïllada (per consens, el valor que es fa servir és un recompte $<100 \times 10^9/L$), amb la resta de les sèries hematològiques conservades (en casos de sagnat important es pot observar una lleu anèmia, tot i que no és habitual, i en casos d'anèmies moderades o severes és obligatori descartar altres causes) i sense alteració en els paràmetres bàsics de la coagulació. En general, els pacients es mostren asimptomàtics i no presenten manifestacions hemorràgiques importants, si bé en els pacients amb trombocitopènia $<30 \times 10^9/L$ és possible trobar signes de diàtesi mucocutània moderats. En alguns casos es descriu un episodi infecciós recent (més freqüent en nens), però el més habitual és no trobar cap desencadenant.

L'estudi diagnòstic inicial inclou una sèrie de proves, que podem classificar com a imprescindibles i optatives en funció de la presentació clínica, que es recullen a la *Taula 2*. A diferència d'altres malalties hematològiques, el diagnòstic de la PTI és eminentment clínic i es basa en una anamnesi detallada i en el diagnòstic d'exclusió, sense que l'aplicació de tècniques de biologia molecular (o d'altres tècniques noves aplicades sovint en hematologia) ofereixin grans beneficis. Per aquest motiu, és molt important valorar novament el diagnòstic en els pacients amb un curs evolutiu atípic (per exemple, en els casos de refractarietat als corticoides o als anàlegs de la trombopoetina). A la *Taula 2* es mostra un resum de les proves diagnòstiques recomanades a la Guia de maneig de la PTI del Grupo Español de PTI (GEPTI).⁵

Taula 2. Proves diagnòstiques inicials en el maneig de la PTI

Proves imprescindibles en el diagnòstic	
Hemograma complet	Cal avaluar l'hemograma complet, incloent-hi un estudi de sèrie vermella i blanca, així com un recompte de reticulòcits, tot prestant especial atenció a les dades que puguin suggerir una alteració central (macrocitosi, monocitosi, neutropènia, etc.).
Bioquímica	Funció hepàtica i renal a més d'electròlits. També es recomana un estudi d'immunoglobulines (especialment important descartar dèficit d'IgA, per si el pacient requereix l'ús d'IgIV).
Recompte amb citrat	Imprescindible per descartar la PTCP EDTA dependent.
Frotis de sang perifèrica	Imprescindible per valorar trets displàsics. És molt important que sigui de punció al dit o de sang en EDTA, obtinguda menys de dues hores abans de la realització del frotis per tal d'evitar les alteracions morfològiques de l'exposició a l'EDTA.
Serologia VIH, VHB i VHC	Hi ha casos de trombocitopènia induïda per aquests virus, tant de forma directa com mediada per mecanismes autoimmunes. Es pot completar amb d'altres serologies segons l'epidemiologia i les característiques del pacient.
Proves de potencial utilitat en casos seleccionats	
Estudi de medul·la òssia	En general, no és necessari (independentment de l'edat del pacient). En cas de refractarietat a primera línia, presència de signes displàsics o d'altres citopènies caldrà fer-ne per descartar hemopaties d'origen central.
Anticossos antifosfolípids, antinuclears, antitiroïdals, factor reumatoide	Poden ser importants atès que la PTI es pot associar a d'altres malalties autoimmunes.
Serologies enfront del CMV, VEB, <i>H. pylori</i> , parvovirus o d'altres	Pot ser interessant en casos amb símptomes associats. És important reconèixer que, a Espanya, la prevalença de serologies positives per a qualsevol d'aquests microorganismes és propera al 70 % a la població general.
Anticossos antiplaquetaris	Atesa la seva escassa sensibilitat i especificitat, el seu ús en la pràctica habitual no està recomanat, ja que el valor predictiu positiu és baix. Això no obstant, en determinats casos pot ajudar en el diagnòstic.

CMV = citomegalovirus; EDTA = àcid etilendiaminotetracètic; IgIV = Immunoglobulina humana inespecífica intravenosa; PTCP = pseudotrombocitopènia; VEB = virus d'Epstein-Barr; VHB = virus de l'hepatitis B; VHC = virus de l'hepatitis C; VIH = virus de la immunodeficiència humana.

B. Tractament

El tractament de la PTI es pot dividir fonamentalment en el què s'administra a la fase inicial/aguda i el tractament posterior que pot requerir administració a llarg termini. Cada tractament té un o més efectes en la fisiopatologia de la PTI.

El tractament de primera línia s'administra, generalment, en el moment de la presentació inicial/agudització dels pacients amb trombocitopènia profunda i/o manifestacions hemorràgiques.

Els agents en aquesta categoria (corticosteroides i immunoglobulines intravenoses) han de presentar un inici d'acció relativament ràpid (normalment d'1-7 dies) i, generalment, no es consideren tractaments apropiats a llarg termini.⁶ Els objectius principals del tractament són revertir i/o evitar l'hemorràgia, tot mantenint el recompte de plaquetes en un nivell segur (en general, superior a $20 \times 10^9/L$).

La decisió de l'inici i el tipus de tractament ha de ser individualitzada per a cada pacient i la fase de la malaltia, i ha de tenir com a objectius millorar la qualitat de vida, reduir les limitacions a les activitats de la vida quotidiana, així com minimitzar en la mesura del possible la toxicitat dels tractaments administrats.

Cal considerar la preferència del pacient en analitzar les opcions terapèutiques. Sempre que sigui possible, cal buscar el tractament ambulatori, encara que en pacients adults de diagnòstic recent amb sagnat actiu o recompte de plaquetes $<20 \times 10^9/L$ es recomana l'ingrés hospitalari per tal d'iniciar el tractament de primera línia.

Tenint en compte les dades exposades prèviament, les recomanacions són:⁷⁻⁸

1. Criteris de tractament en pacients de nou diagnòstic

- Pacients amb recompte de plaquetes $<20 \times 10^9/L$: indicació del tractament.
- Pacients amb recompte de plaquetes entre $20-50 \times 10^9/L$: en general, aquests pacients no són candidats a rebre tractament.
- Pacients amb recompte de plaquetes $>50 \times 10^9/L$: en aquests casos no s'indica tractament. El tractament pot ser necessari en circumstàncies especials, com ara la presència de clínica hemorràgica, la necessitat d'antiagregació/anticoagulació o d'una intervenció quirúrgica.

2. Criteris de tractament en pacients en fase persistent/crònica

- Pacients amb recompte de plaquetes $<20 \times 10^9/L$: indicació del tractament.

Nota: en pacients amb PTI crònica que no han requerit teràpia i que presentin habitualment recomptes superiors i que en una determinació puntual mostrin aquestes xifres sense clínica hemorràgica, es pot considerar repetir un control analític en un període d'1-2 setmanes abans d'iniciar el tractament, ja que són freqüents les oscil·lacions en els recomptes de plaquetes.

- Pacients amb recompte de plaquetes entre $20-50 \times 10^9/L$: en general aquests pacients no són candidats a rebre tractament.
- Pacients amb recompte de plaquetes $>50 \times 10^9/L$: en aquests casos no s'indica tractament. El tractament pot ser necessari en circumstàncies especials, com ara en presència de clínica hemorràgica, la necessitat d'antiagregació/anticoagulació o d'una intervenció quirúrgica.

És especialment important valorar de forma individualitzada l'estil de vida del pacient i el risc de traumatismes que puguin ser motiu de sagnat greu, cosa que justificaria l'administració de tractament. En absència d'aquestes consideracions, els pacients que presenten recompte de plaquetes $>20 \times 10^9/L$ rarament requeriran tractament.

Els pacients amb recompte de plaquetes $>50 \times 10^9/L$ no seran subsidiaris de tractament, excepte si el pacient necessita cirurgia intracranial o algunes cirurgies oculars, o bé presenta disfunció plaquetària.

És important destacar que la presència de sagnat en un pacient amb PTI i amb un recompte de plaquetes $>50 \times 10^9/L$ obliga a descartar altres causes de sagnat, ja que és summament improbable que la trombocitopènia per si mateixa ho justifiqui.

En resum, per tal de prendre la decisió de tractar o no els pacients amb PTI s'ha de considerar:

- Comorbiditats
- Farmacoteràpia del pacient
- Activitat física i laboral
- Estil de vida
- Preferència del pacient

Cal destacar que els criteris que se segueixen en el cas del tractament inicial no són necessàriament els aplicables durant l'evolució de la malaltia.

Conèixer la predisposició al sagnat, la resposta a tractaments previs, l'edat i l'existència de comorbiditat, entre d'altres característiques, d'un pacient concret, poden modificar el valor del recompte de plaquetes a partir del qual iniciar el tractament en fases posteriors de l'evolució de la malaltia.

B.1. Tractament de primera línia

Actualment, els corticoides són els fàrmacs d'elecció com a tractament de primera línia. És molt probable que en els propers anys es disposi de dades d'assajos clínics que avaluin un altre tipus de tractaments per tal de poder substituir aquest grup de fàrmacs.

Glucocorticoides

Dexametasona

La dosi recomanada és de 40 mg/dia, durant 4 dies, cada 2 setmanes, durant 3 cicles. Es tracta d'un tractament més ben definit en el temps i més escurçat, que s'associa a una resposta més ràpida, però a un percentatge semblant de resposta global i mantinguda que la prednisona.⁹

Prednisona

La dosi inicial més habitual és 1 mg/Kg/dia (màxim: 80 mg/dia).⁵

És de gran importància limitar la durada del tractament per tal de reduir els efectes secundaris; en aquest sentit, el temps màxim recomanat per a mantenir la dosi inicial de prednisona és de 3 setmanes. Després d'aquesta fase, cal reduir progressivament la dosi fins a la retirada a les 6 setmanes (màxim: 8 setmanes) des de l'inici.^{6,10} En absència de resposta a la dosi inicial després de 2 setmanes, la discontinuació s'haurà de fer igualment i s'haurà de dur a terme de manera més ràpida.

Després de la primera línia amb corticoides, cal evitar cicles addicionals amb aquests agents, tot i que ocasionalment algun pacient pot beneficiar-se de corticosteroides a dosis baixes de manera prolongada (a dosis de ≤ 5 mg/dia).⁵

Diversos estudis han intentat donar resposta a la pregunta sobre la pauta de corticoides que es considera millor en termes de resposta i toxicitats.

En aquest sentit, cal destacar una metaanàlisi publicada per Mithoowani *et al.* que va analitzar l'evidència científica disponible fins avui dia amb l'objectiu d'aportar dades fiables a aquesta controvèrsia.⁹ En aquest estudi es van incloure 9 assajos aleatoritzats ($N = 1.138$), 5 dels quals ($n = 533$) avaluaven la dexametasona 40 mg durant 4 dies, en comparació amb 1 a 3 cicles amb prednisona (1 mg/Kg) durant 14-28 dies, seguit d'una pauta de discontinuació. Al cap de 14 dies, el recompte de plaquetes era superior a la branca de la dexametasona (79 % vs. 59 %, $RR = 1,22$; $IC95 \%: 1,00-1,49$; $p = 0,048$), però no es van trobar diferències significatives en el recompte de plaquetes al cap de 6 mesos (54 % vs. 43 %, $RR = 1,16$; $IC95 \%: 0,79-1,71$; $p = 1,44$).

Els autors conclouen que en aquells pacients amb PTI no tractada prèviament, la dexametasona a dosis altes no va millorar les respostes duradores del recompte de plaquetes, en comparació amb la prednisona amb la dosi estàndard.

Tenint en compte la seva celeritat d'acció, l'esquema de la dexametasona podria preferir-se a dosis altes en comptes de la prednisona en aquells pacients amb trombocitopènia greu que requereixen un increment ràpid del recompte de plaquetes.

Quant a la toxicitat, el perfil també és similar entre ambdós, amb un augment de la síndrome de Cushing entre els que reben prednisona i més efectes neuropsiquiàtrics en els pacients que reben dexametasona.¹¹

Immunoglobulines intravenoses

Les immunoglobulines intravenoses (IgIV) s'han de plantejar en pacients que presentin un sagnat rellevant o que posi en risc la vida. Les pautes de dosificació actuals recomanen l'administració de 2 g/Kg d'IgIV distribuïts entre 2-5 dies, administrats habitualment en 1 g/Kg/dia IV durant 2 dies consecutius o bé 400 mg/Kg/dia IV durant 5 dies consecutius.¹²

En pacients majors de 65 anys, es recomana l'inici amb dosis de 0,4 g/Kg durant 3-5 dies. En general, s'espera un augment del recompte de plaquetes durant les 24-48 hores posteriors a l'administració fins a un 85 % dels pacients, tot i que la resposta acostuma a ser transitòria i a no durar més de 3 a 4 setmanes.

En els darrers anys s'han publicat recomanacions amb dosis inferiors que poden ser útils: 0,2-0,4 g/Kg/dia i repetir la mateixa dosi al cap de 3 dies, si no hi hagués resposta.¹³

Els efectes secundaris més comuns són cefalees, calfreds, artràlgia i mal d'esquena. Rarament s'observen complicacions greus, especialment esdeveniments trombòtics.

La hidratació adequada abans de l'administració pot ajudar a alleujar el risc de lesió renal aguda amb aquestes formulacions. L'administració de medicació prèvia amb antihistamínics i paracetamol és necessària en la majoria dels pacients, així com pautes d'infusió específiques en funció de l'Ig que s'administri per tal d'evitar les reaccions a la infusió.

Transfusió de plaquetes

En general, no està indicada la transfusió de plaquetes en pacients amb PTI, ja que la utilitat és limitada. Tot i això, en aquells pacients que presentin un sagnat que suposi un compromís vital s'ha de procedir a la transfusió de plaquetes, que es combinarà amb l'administració d'IgIV (1 g/Kg) i metilprednisolona IV a dosis elevades (1 mg/Kg), amb caràcter d'urgència. En aquests casos, s'acostuma a transfondre grans quantitats de plaquetes de manera repetida (fins i tot cada 30-120 minuts) i l'efectivitat s'ha de basar principalment en el cessament del sagnat, més que no pas en l'increment del recompte de plaquetes.

En aquesta situació excepcional, és molt important contactar amb el Banc de Sang.

Mesures addicionals

S'han de suspendre tots aquells fàrmacs que indueixin o facilitin el sagnat (antiagregants, anticoagulants, antiinflamatoris no esteroïdals, etc.). En casos puntuals, es poden afegir fàrmacs antifibrinolítics, com ara l'àcid tranexàmic, la dosi estàndard recomanada del qual és de 15-25 mg/Kg de pes corporal de 2 a 3 vegades al dia.

Recomanacions del tractament de primera línia

- En primer lloc, es valorarà la possibilitat d'incloure el pacient en un assaig clínic.
- El tractament d'elecció en primera línia són els corticoides (dexametasona o prednisona) (nivell d'evidència IA).
- En pacients amb sagnat rellevant s'indica afegir IgIV (nivell d'evidència IA).

Taula 3. Tractament de primera línia

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
11	Johannes Matschke et al. Acta Haematol., 2016	Estudi Fase III, prospectiu, obert, aleatoritzat i multicèntric. Prednisona vs. polsos de dexametasona (6 cicles). Pacients adults naïfs amb trombocitosi autoimmune.	Aleatorització 1:1 prednisona diària (braç A) i dexametasona polsada (braç B). Estratificació per edat, gènere i PTI primària vs. secundària. N = 22 A (n = 9): Prednisona (1-2 mg/Kg/dia), 2-4 setmanes i posterior reducció de dosi. B (n = 13): 6 cicles de 3 setmanes de polsos de dexametasona (0,6 mg/Kg/dia, 1-4 dies). Mitjana de seguiment: 46 mesos.	Objectiu primari: - Durada de la resposta definida com a plaquetes $\geq 50/nL$. Significativament més gran en B vs. A ($p = 0,014$) Objectiu secundari: - Percentatge de pacients en remissió en curs als 6 mesos: A: 3 (33,3 %); B: 11 (84,6 %) - Resposta 12 mesos després de tract.: A: 22 %; B: 77 %; $p = 0,027$.
13	Zeping Zhou et al. Autoimmunity, 2016	Estudi prospectiu, no aleatoritzat. Compara efectes de diferents dosis d'IgIV en pacients diagnosticats de PTI.	GRUP A: IgIV (0,2 g/Kg/dia) (n = 63) GRUP B: IgIV (0,3 g/Kg/dia) (n = 63) GRUP C: IgIV (0,4 g/Kg/dia) (n = 41) N = 167 Mitjana de seguiment: 3 anys.	Objectiu primari: Determinar si les diferents D d'IgIV aconsegueixen eficàcia clínica similar. - Taxa de resposta: A: 97,1 %, B: 97,2 %, C: 100 % - Mitjana de temps per assolir plaquetes $>30 \times 10^9/L$. - A: 2,5 dies, B: 3,2 dies, C: 2,9 dies; $p = 0,324$. Respostes terapèutiques: - RC: plaquetes $>100/L$ i sense sagnat: A: 25 (73,5 %), B: 27 (75,0 %), C: 18 (85,7 %). Total: 70 (76,9 %) - RP: plaquetes $>50 \times 10^9/L$ i sense sagnat: A: 6 (17,6 %), B: 3 (8,3 %), C: 3 (14,3 %). Total: 12 (13,2 %)

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
				- RM: plaquetes 20×10^9 – 50×10^9 /L o més del doble del valor inicial: A: 2 (5,9 %), B: 5 (13,9 %), C: 0 (0 %). Total: 7 (7,7 %).

IgIV = immunoglobulina intravenosa; PTI = trombocitopènia immune; RC = resposta completa; RM = resposta menor; RP = resposta parcial; tract. = tractament.

B.2. Tractament de segona línia

Amb freqüència es produeixen recaigudes després del tractament de primera línia. En aquests casos, no és recomanable l'ús recurrent de corticoides a llarg termini, a causa dels efectes secundaris potencials d'aquests fàrmacs, i donat que es disposa d'altres alternatives terapèutiques que han demostrat eficàcia amb un nivell de seguretat acceptable. Per això, davant d'una recaiguda o manca de resposta a la primera línia de tractament s'aconsella iniciar teràpies de segona línia, entre les quals es troben fàrmacs com ara els agonistes del receptor de la trombopoetina (AR-TPO), (eltrombopag, romiplostim o avatrombopag), els inhibidors de la tirosina-cinasa esplènica (fostamatinib) i l'esplenectomia. Pel que fa a l'ordre d'administració d'aquests tractaments, les diferents guies clíniques ofereixen certa llibertat a l'hora de decidir un tractament o l'altre, tot basant-se en la decisió conjunta del pacient i el facultatiu, tenint en compte les peculiaritats de cada cas concret i els recursos disponibles de cada centre.⁶ La Guia espanyola del maneig de la PTI aconsella els AR-TPO com a tractament d'elecció de segona línia en la majoria dels pacients i, en cas de fracàs d'aquests tractaments i segons les preferències del pacient, optar per rituximab, fostamatinib o esplenectomia.⁸

B.2.1. Tractament de segona línia. Primera estratègia: agonistes del receptor de la trombopoetina.

Els AR-TPO s'uneixen al receptor de la trombopoetina i estimulen la proliferació i la diferenciació dels megacariòcits en la medul·la òssia (MO), tot incrementant així la producció de plaquetes. Hi ha evidència científica sòlida que n'ha demostrat l'eficàcia i la seguretat. Actualment, es disposa de tres fàrmacs: eltrombopag, romiplostim i avatrombopag. No existeixen assajos comparatius directes entre aquests fàrmacs.

Eltrombopag i romiplostim van ser els primers que es van comercialitzar i, actualment, es disposa d'una gran experiència d'ús.

Eltrombopag és una molècula no peptídica de mida petita que s'uneix al receptor de la trombopoetina en un domini transmembrana, diferent del que s'uneix la trombopoetina endògena. S'administra per via oral un vegada al dia. La seva administració ha de distanciar-se com a mínim 4 h d'altres medicaments, com ara antiàcids, suplementes minerals amb cations polivalents (ferro, calci, magnesi, alumini, seleni i zinc) i aliments rics en calci.

En un estudi de Fase III, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo, durant 6 setmanes, en què van participar 114 pacients (esplenectomitzats i no esplenectomitzats), es va observar que el dia 43, el 59 % dels pacients tractats amb eltrombopag presentava recomptes de plaquetes $>50 \times 10^9/L$ enfront del 16 % dels pacients tractats amb placebo ($p < 0,0001$). Aquesta resposta no es va veure influenciada pel recompte de plaquetes basal, pel nombre de línies terapèutiques prèvies o per la realització prèvia de l'esplenectomia. A més, la incidència de sagnats va ser significativament menor en el grup d'eltrombopag vs. el grup placebo (39 % enfront del 60 %; $p = 0,0029$).¹⁴

Un altre estudi posterior de més durada (l'estudi RAISE) realitzat en 197 pacients, en què es va comparar l'administració d'eltrombopag enfront del placebo durant 6 mesos, va demostrar una taxa de resposta (plaquetes $50-400 \times 10^9/L$ almenys en una ocasió) 8 vegades superior en els pacients tractats amb eltrombopag (OR = 8,2; IC99 %: 3,59-18,73; $p < 0,0001$). La proporció de pacients amb resposta en el 75 % o més de les visites va ser del 38 % en el grup d'eltrombopag enfront del 7 % en el grup placebo ($p < 0,0001$). El 59 % dels pacients tractats amb eltrombopag van poder reduir el tractament concomitant administrat per a la PTI enfront del 32 % del grup placebo ($p = 0,02$), i només el 18 % van necessitar tractament de rescat enfront del 40 % dels tractats amb placebo ($p = 0,001$). La taxa de sagnat global i de sagnat clínicament significatiu durant el període de tractament de 6 mesos va ser d'un 75 % i 65 % menor, respectivament, en pacients tractats amb eltrombopag que en pacients tractats amb placebo (OR = 0,24; IC95 %: 0,16-0,38; $p < 0,0001$ i OR = 0,35; IC95 %: 0,19-0,64; $p = 0,0008$).¹⁵

Aquests bons resultats es van observar també a l'estudi d'extensió, amb una mitjana de tractament de 2,37 anys (2 dies – 8,76 anys). La mediana de plaquetes va augmentar a $\geq 50 \times 10^9/L$ la segona setmana i es va mantenir així durant tot el període de tractament. En 259 (85,8 %) de 302 pacients es va aconseguir un recompte de plaquetes $\geq 50 \times 10^9/L$ com a mínim en una ocasió, i en el 91 % va ser $\geq 30 \times 10^9/L$. El 61 % dels pacients van presentar recomptes de plaquetes $\geq 50 \times 10^9/L$ en almenys la meitat de les visites, i el 42 % en el 75 % de les visites. Dels pacients que rebien tractament concomitant per a la PTI, el 34 % va poder aturar definitivament l'administració d'1 o més fàrmacs. Va ser necessari administrar tractament de rescat al 34 % dels pacients participants a l'estudi.¹⁶

Romiplostim és una molècula peptídica recombinant amb capacitat d'unió al receptor de la trombopoetina en el mateix domini que la trombopoetina endògena. S'administra mitjançant injecció subcutània 1 vegada a la setmana.

L'any 2008, es van publicar els resultats de dos estudis paral·lels de Fase III, aleatoritzats i doble cec, un dels quals en pacients esplenectomitzats i l'altre en pacients no esplenectomitzats, en què es va comparar l'administració de romiplostim enfront del placebo durant 6 mesos. En ambdós estudis es va observar una resposta plaquetària duradora més gran (plaquetes $\geq 50 \times 10^9/L$ durant 6 setmanes o més en les últimes 8 setmanes de l'estudi) en els pacients tractats amb romiplostim enfront del placebo (el 38 % enfront del 0 % [$p = 0,0013$] en pacients esplenectomitzats, i el 61 % enfront del 5 % [$p < 0,0001$] en pacients no esplenectomitzats). La taxa de resposta global (duradora + transitòria) va ser del 88 % en els pacients no esplenectomitzats i del 79 % en els pacients esplenectomitzats tractats amb romiplostim, en comparació amb el 14 % dels pacients no esplenectomitzats i cap pacient esplenectomitzat del grup placebo ($p > 0,0001$). El 87 % dels pacients tractats amb romiplostim van poder reduir la medicació concomitant per a la PTI (esplenectomitzats i no esplenectomitzats) enfront del 38 % dels pacients tractats amb placebo, i només el 21,7 % dels pacients tractats amb romiplostim va necessitar tractament de rescat enfront del 59,5 % dels pacients tractats amb placebo ($p < 0,0001$). Pel que fa a l'anàlisi de seguretat, no hi va haver diferències entre els dos estudis. Gairebé tots els esdeveniments adversos reportats van ser lleus o moderats en tots dos grups de tractament, i no hi va haver diferències en la

seva incidència. Quant a la clínica hemorràgica, el 12 % dels pacients tractats amb placebo van presentar sagnat significatiu enfront del 7 % dels pacients amb romiplostim. La dosi inicial de romiplostim en ambdós estudis va ser d'1 µg/Kg, i la mediana de la dosi necessària per mantenir el recompte de plaquetes entre 50-250 x 10⁹/L va ser de 3 µg/Kg en els pacients esplenectomitzats i de 2 µg/Kg en els pacients no esplenectomitzats.¹⁷

Un altre estudi de Fase III va comparar l'eficàcia de romiplostim enfront de l'estàndard de tractament en 234 pacients no esplenectomitzats durant un període de 52 setmanes. La dosi inicial de romiplostim va ser de 3 µg/Kg, i la mediana de la dosi utilitzada per mantenir el recompte de plaquetes entre 50-200 x 10⁹/L va ser de 3,9 ± 2,1 µg/Kg. La incidència de fallada de tractament va ser de l'11 % amb romiplostim i del 30 % amb l'estàndard de tractament ($p < 0,001$). La incidència de l'esplenectomia va ser menor en el grup de romiplostim (9 % vs. 36 %; $p < 0,001$) i el temps transcorregut fins a l'esplenectomia, més perllongat. Els pacients del grup de romiplostim van tenir 2,3 vegades més possibilitats de presentar una resposta plaquetària (plaquetes ≥ 50 x 10⁹/L), en comparació amb el grup estàndard (IC95 %: 2,0-2,6; $p < 0,0001$). La taxa de sagnats de grau 3-4 va ser significativament menor en el grup de romiplostim. No va haver-hi diferències en la taxa d'esdeveniments adversos reportats en ambdós grups, essent la cefalea i l'astènia els més freqüents.¹⁸

L'estudi d'extensió va aportar dades de seguretat i d'eficàcia durant un període de fins a 5 anys de tractament. En aquest estudi es va observar com la mediana del recompte de plaquetes augmentava durant el primer mes i es mantenia entre 120-140 x 10⁹/L durant la resta de l'estudi. La proporció de pacients que va assolir una resposta plaquetària en qualsevol moment va ser del 95 %, i a partir de la setmana 212 va ser del 62-78 %. El 54 % dels pacients va poder discontinuar el tractament concomitant per a la PTI i el 33 % van necessitar tractament de rescat.¹⁹

Recentment s'ha aprovat la utilització d'**avatrombopag** per al tractament de la PTI primària crònica en adults que no responen a d'altres tractaments. Actualment, està finançat pel Sistema Nacional de la Salut (SNS) i posicionat com a alternativa terapèutica a la resta d'AR-TPO segons el dictamen de CatSalut publicat el mes de maig de 2023.²⁰

Es tracta d'una molècula petita activa administrada per via oral que, tal i com passa amb el trombopag, s'uneix al receptor de la trombopoetina en un domini diferent al de la trombopoetina endògena. A diferència d'aquest, la seva absorció no es veu influenciada per la presència de cations polivalents.

Un estudi de Fase III va avaluar avatrombopag (n = 32) enfront del placebo (n = 17) durant 26 setmanes de tractament i, posteriorment, es va publicar un estudi d'extensió. La mediana d'exposició al fàrmac va ser de 44 setmanes (8-76). Una proporció més elevada de pacients tractats amb avatrombopag va presentar un recompte de plaquetes ≥ 50 x 10⁹/L el dia 8 (65,6 % vs. 0 %; $p < 0,0001$), el dia 28 (84,4 % vs. 0 %, $p < 0,0001$) i el mes 6 (87,5 % vs. 5,9 %; $p < 0,0001$). De la mateixa manera, les respostes completes (plaquetes ≥ 100 x 10⁹/L) van ser més elevades en el grup d'avatrombopag el dia 8 (37,5 % vs. 0 %; $p < 0,0001$), el dia 28 (71,9 % vs. 0 %, $p < 0,0001$) i el mes 6 (87,5 % vs. 5,9 %; $p < 0,0001$). La mediana del nombre acumulat de setmanes amb plaquetes ≥ 50 x 10⁹/L sense necessitar tractament de rescat durant els 6 mesos va ser de 12,4 en el grup d'avatrombopag i 0 en el grup placebo ($p < 0,0001$). El 33,3 % dels pacients que rebia tractament concomitant per a la PTI en el grup d'avatrombopag va poder reduir-la, en comparació amb cap del grup placebo. No va haver-hi diferències significatives en la taxa de sagnats entre els dos grups, tot i que va resultar menor en el grup d'avatrombopag quan es va ajustar al major temps d'exposició al fàrmac (2,6 vegades més gran). La majoria van ser sagnats de

grau 1. Només es van observar 2 pacients amb sagnat de grau 2 i 1 pacient amb sagnat de grau 3, tots ells en el grup d'avatrombopag. Tampoc no es van trobar diferències significatives en l'administració de tractament de rescat en els dos grups després d'ajustar els temps d'exposició.²¹⁻²²

Els tres fàrmacs han mostrat un perfil de seguretat acceptable en els diferents assajos clínics. La majoria de reaccions adverses van ser lleus o moderades, essent la cefalea la més freqüentment descrita amb tots tres.^{15,18,21} En els estudis amb eltrombopag, s'han descrit alteracions dels paràmetres analítics de funció hepàtica en la majoria de casos lleus o moderades, i només en una minoria es va haver de suspendre el tractament. A l'estudi d'extensió, el 10 % dels pacients (29 de 299) va experimentar anomalies analítiques hepatobiliars que complien criteris de potencial dany hepàtic induït per medicaments (DILI, per les sigles en anglès), però només 6 (2 %) pacients van suspendre el tractament per aquest motiu.¹⁵

S'ha especulat amb la possible relació entre els AR-TPO i l'augment del risc de trombosi. En els estudis clínics amb romiplostim i eltrombopag s'ha observat un augment d'esdeveniments trombòtics respecte a l'esperat per a la població general. No obstant això, no van existir diferències significatives entre els dos grups de tractament en cap dels estudis.^{14-15,17-18} Kuter *et al.* va reportar una taxa de trombosi del 2,4 % en el grup de romiplostim i del 2,3 % en el grup placebo. A l'estudi de comparació amb l'estàndard de tractament, el 4 % dels pacients tractats amb romiplostim i el 3 % dels pacients que van rebre l'estàndard de tractament van presentar algun esdeveniment trombòtic.¹⁶ Pel que fa al trombopag, cap pacient va presentar trombosi en cap dels dos grups de l'estudi de Bussel *et al.*¹³ A l'estudi de Cheng *et al.*, el 2 % dels pacients van presentar algun esdeveniment trombòtic enfront de cap en el grup placebo.¹⁴

L'any 2015, la metaanàlisi de Catalá-López *et al.* va descriure un risc més gran d'esdeveniments tromboembòlics en els pacients tractats amb anàlegs del receptor de la trombopoetina (RR = 1,81 [IC95 %: 1,04-3,14]).²³ No obstant això, una metaanàlisi més recent no ha mostrat aquests mateixos resultats, i ha detectat una tendència no significativa d'esdeveniments tromboembòlics (RR = 1,82 [IC95 %: 0,78-4,24; $p = 0,16$]) en pacients tractats amb aquests fàrmacs.²⁴ En els estudis de Fase III i d'extensió amb avatrombopag, el 8,5 % dels pacients que van rebre el fàrmac van presentar esdeveniments tromboembòlics enfront de cap dels pacients que van rebre placebo. De la mateixa manera que amb l'eltrombopag i el romiplostim, els esdeveniments trombòtics no van tenir cap relació amb el nombre de recompte de plaquetes ni amb el temps d'exposició al fàrmac.

Taula 4. Tractament de segona línia. Primera estratègia.

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats (objectius primaris i secundaris rellevants)
14	James B Bussel, et al. Lancet, 2009	Fase III, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo. Pacients amb PTI crònica, amb recompte de plaquetes $<30 \times 10^9/L$ més tract. previ. Durant el període d'estudi de 6 setmanes, pacients inicien tract. amb eltrombopag 50 mg i es podria augmentar a 75 mg.	Aleatorització 2:1 N = 114 A: estàndard tract. + eltrombopag (n = 76) n = 40 --> 50 mg i n = 34 D --> 75 mg B: estàndard tract. + placebo (n = 38) Tract. completat (6 setmanes) $P > 200$ A: N = 30, B: N = 52	Objectiu primari: 1. TR (% de pacients amb recomptes de plaquetes = $50.000/\mu L$ després de 42 dies de tract.). A: 43 (59 %), B: 6 (16 %); OR = 9,61 [IC95 %: 3,31–27,86]. 2. Probabilitat de respondre en qualsevol moment: OR = 8,79 [IC95 %: 3,54–21,86]. 3. Proporció de pacients amb plaquetes $\geq 200.000/\mu L$ després de 42 dies de tract.: A: 18 (25 %), B: 1 (3 %). Objectiu secundari: 1. Pacients amb sagnat després del dia 43: A: 20 (39 %), B: 18 (60 %); OR = 0,27 [IC95 %: 0,09–0,88]. 2. QdV: comparable entre responedors i no responedors. Sense diferències estadísticament significatives entre A vs. B.
15	Gregory Cheng, et al. Lancet, 2011	Fase III, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo. Avalua eltrombopag a dosi inicial 50 mg durant 6 mesos en pacients adults amb PTI crònica prèviament tractada i amb recompte de plaquetes $<30 \times 10^9/L$. S'estratifiquen segons esplenectomia, línies prèvies per a PTI i recompte de plaquetes.	Aleatorització 2:1 A: eltrombopag + tract. habitual B: Placebo + tract. habitual N = 197 Inicien l'estudi A: N = 135; B: N = 62 Tract. completat A: N = 112; B: N = 55	Objectiu primari: 1. TR = A: 106 (79 %), B: 17 (28 %) 2. Probabilitat de resposta: A: 37 (59 %), B: 10 (32 %); OR = 8,2; IC99 %: 3,59–18,73. 3. Necessitat de tract. de rescat: A: 24 (18 %), B: 25 (40 %); $p = 0,001$. Objectiu secundari: 1. Síntomes hemorràgics clínicament significatius: A: 44 (33 %), B: 32 (53 %) 2. Taxa d'EAG: A: 1 <1 %, B: 4 (7 %); $p = 0,03$.

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats (objectius primaris i secundaris rellevants)
16	Wong RSM et al. Blood, 2017	Estudi d'extensió (EXTEND), Fase III, obert, de 8 anys de seguiment.	Eltrombopag 50 mg/dia. Ajust de dosi setmanal entre 25 mg/dia - 75 mg/dia en funció de l'RP. D _{màx} 75 mg/dia. N = 302	Mitjana de tract.: 2,37 anys (2 dies – 8,76 anys). El 86 % (259/302) pacients RP $\geq 50 \times 10^9/L$ mínim 1 vegada i el 91 % (276/302) $\geq 30 \times 10^9/L$. El 61 % pacients RP $\geq 50 \times 10^9/L$ mínim en el 50 % de les visites i el 42 % de pac. en el 75 % de les visites. El 34 % (34/101) pacients van discontinuar tract. concomitant PTI. El 34 % (103/302) van requerir tract. de rescat. EAG: 92 % pacients. Més freqüents: cefalea (28 %), nasofaringitis (25 %), infeccions tracte respiratori superior (23 %) i fatiga (17 %). Principalment grau 1-2. Taxa d'EAG relacionats amb tract.: 32 % pacients. Més freqüents: cataractes (5 %), pneumònia (3 %) i anèmia (2 %). EA grau 3: 26 % pacients i grau 4: 6 %. El 57 % pacients van patir esdeveniments hemorràgics a l'inici i van disminuir al 16 % al cap d'un any.
17	Kuter DJ et al. Lancet, 2008	2 assajos Fase III, paral·lels (en E i NE), multicèntrics, aleatoritzats (2:1), doble cecs, controlats amb placebo.	Romiplostim 1 $\mu g/Kg$ /setmana (n = 42 en estudi E i n = 41 en estudi NE), vs. placebo (n = 21 en ambdós estudis) durant 24 setmanes. Ajust de dosi setmanal per mantenir RP 50-200 $\times 10^9/L$. D _{màx} 15 $\mu g/Kg$	Nre. (%) de pacients amb RP duradora: E: 16 (38 %) vs. 0 (0 %); $p = 0,0013$ NE: 25 (61 %) vs. 1 (5 %); $p < 0,0001$. Total: 41 (50 %) vs. 1 (2 %); $p < 0,0001$. Nre. (%) de pacients amb RP global: E: 33 (79 %) vs. 0 (0 %); $p < 0,0001$. NE: 36 (88 %) vs. 3 (14 %); $p < 0,0001$. Total: 69 (83 %) vs. 3 (7 %); $p < 0,0001$. Mitjana del nre. de setmanes amb RP: E: 12,3 vs. 0,2; $p < 0,0001$.

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats (objectius primaris i secundaris rellevants)
				NE: 15,2 vs. 1,3; $p < 0,0001$. Total: 13,8 vs. 0,8; $p < 0,0001$. % de pacients que necessiten tract. de rescat: E: 26,2 % vs. 57,1 %; $p = 0,0175$. NE: 17,1 % vs. 61,9 %; $p = 0,0004$. Total: 21,7 % vs. 59,5 %; $p < 0,0001$. EA: 100 % romiplostim vs. 95 % placebo. Hemorràgies significatives: 7 % romiplostim vs. 12 % placebo.
18	Kuter DJ et al. N Engl J Med., 2010	Multicèntric, aleatoritzat (2:1), obert, en pacients NE.	Romiplostim 3 µg/kg (n = 157) vs. estàndard tract. (n = 77) durant 52 setmanes.	Incidència de fracàs de tract.: 11 % romiplostim vs. 30 % estàndard tract. ($p < 0,001$) (OR = 0,31; IC95 %: 0,15-0,61). Incidència d'esplenectomia: 9 % romiplostim vs. 36 % estàndard tract. ($p < 0,001$) (OR = 0,17; IC95 %: 0,08-0,35). Temps fins a esplenectomia: superior amb romiplostim vs. estàndard tract. ($p < 0,001$). Taxa de RP: 2,3 vegades + possibilitat de presentar resposta amb romiplostim (IC95 %: 2,0-2,6; $p < 0,0001$). Seguretat: EAG en 23 % pacients amb romiplostim vs. 37 % pacients amb estàndard tract. Taxa de sagnat inferior en el grup romiplostim 3,56 (IC95 %: 3,14-4,03) vs. 5,02 (IC95 %: 4,25-5,88).
19	Kuter DJ et al. Br J Haematol., 2013	Estudi d'extensió, obert, d'un sol braç de tract.	Romiplostin durant 5 anys. N = 292 Mateixa dosi d'inici que havien rebut en el darrer estudi. Si pacient naïf, inici a	EAG: 98 % pacients Taxa d'EAG relacionats amb tract.: 8 % pacients. Més freqüent trombocitopènia (1,4 %) i increment reticulina en MO (1,4 %). EA: E vs. NE

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats (objectius primaris i secundaris rellevants)
			1 µg/Kg. Ajust de dosi setmanal per mantenir RP 50-200 x10⁹/L. Dosi mitjana necessària: 5-8 µg/Kg. D_{màx} 10 µg/Kg.	El 57 % pacients van presentar esdeveniments hemorràgics i el 6,5 % esdeveniment trombòtics (no associats al valor de les plaquetes). La incidència d'EA no augmenta amb el temps. RP: un 95 % pacients (≥50 x 10⁹/L) durant tot l'estudi i un 62-78 % a partir de la setmana 212. Augment mitjà del recompte durant 1r mes amb estabilitat posterior (120-140 x 10⁹/L). El 54 % (20/37) pacients: discontinuació tract. concomitant PTI. 33 %: tract. de rescat.
21	Jurczak W, et al. Br J Haematol., 2018	Estudi, Fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cec, que va comparar avatrombopag vs. placebo durant 6 mesos (+ fase d'extensió oberta), NCT01438840. Pacients ≥18 anys amb PTI ≥12 mesos de durada i mitjana de 2 recomptes de plaquetes <30 x 10⁹/L.	Avatrombopag (n = 32) placebo (n = 17). N = 49 Estratificació per: esplenectomia (sí/no), recompte de plaquetes basal (≤15 x 10⁹/L o >15-30 x 10⁹/L), tractament concomitant (sí/no). Aleatorització (2:1) avatrombopag (20 mg/dia, màx. 40 mg/dia i mín. 5 mg/dia) vs. placebo. Completen estudi avatrombopag (n = 22), placebo (n = 1).	Objectiu primari: Nre. acumulatiu de setmanes amb RP (≥50 x 10⁹/L sense tract. de rescat per a sagnats): avatrombopag vs. placebo mediana: 12,4 vs. 0 setmanes; (p <0,0001). Objectiu secundari: Taxa d'RP al dia +8: avatrombopag (21/32, 65,6 %) vs. placebo (0/17, 0 %); (p <0,0001). Reduccions en medicació concomitant: avatrombopag (5/15, 33,3 %) vs. placebo (0/7, 0 %) (N = 22; p = 0,1348). Esdeveniments hemorràgics (qualsevol grau): 43,8 % avatrombopag vs. 52,9 % placebo (p = 0,5394). Seguretat avatrombopag vs. placebo: cefalea (37,5 % vs. 11,8 %), contusió (31,3 % vs. 23,5 %), infeccions respiratòries (18,8 % vs. 5,9 %), artràlgia (12,5 % vs. 0 %), epistaxi (12,5 % vs. 17,6 %), fatiga (12,5 % vs. 5,9 %), genives sagnants i petèquies (12,5 % vs. 0 %).

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats (objectius primaris i secundaris rellevants)
22	Al-Samkari H., et al. Platelets, 2022	Anàlisi <i>post-hoc</i> de l'estudi Fase III, NCT01438840. S'avaluen: 1) Resposta per visita (% de visites amb resposta [plaquetes $\geq 50 \times 10^9/L$] o RC [plaquetes $\geq 100 \times 10^9/L$]). 2) Resposta duradora (% de resposta o RC durant 6 de les darreres 8 setmanes). 3) Resposta en temps específics (% de resposta o RC els dies +8, +28 i mes 6). 4) Resposta clínicament rellevant (llindar de plaquetes $\geq 30 \times 10^9/L$ i sense rescat). 5) Reducció de l'ús de corticosteroides. 6) EA (incloent-hi 4 estudis: NCT01438840, NCT01433978, NCT00441090 i NCT00625443).	N = 49 Avatrombopag (n = 32), Placebo (n = 17) Pacients de l'estudi principal + pacients de la fase d'extensió en alguns resultats. Ús de corticoesteroides concomitants a l'inici: avatrombopag (n = 14) i placebo (n = 7).	1) Taxes de resposta per visita (avatrombopag vs. placebo): 48,6 % vs. <0,5 %; RC: 25,6 % vs. <0,5 %. 2) Resposta duradora: 34,4 %, mitjana de 6,5 vs. 0,1 setmanes. 3) Taxes de resposta en temps específics avatrombopag vs. placebo (p <0,0001). Resposta: dies +8 (65,6 % vs. 0 %), +28 (84,4 % vs. 0 %) i mes 6 (87,5 % vs. 5,9 %). RC: dies +8 (37,5 % vs. 0 %), +28 (71,9 % vs. 0 %) i mes 6 (81,3 % vs. 5,9 %). 4) Resposta clínicament rellevant: 21,1 vs. 0 setmanes. 5) Reducció de l'ús de corticoesteroides: 50 % avatrombopag en estudi principal, 71,4 % pac. canvien de placebo a avatrombopag en la fase d'extensió. 6) EA: cefalea (37,5 % vs. 11,8 %), infeccions respiratòries (18,8 % vs. 5,9 %), artràlgia (12,5 % vs. 0 %) i fatiga (12,5 % vs. 5,9 %).

E = esplenectomitzat; EA = esdeveniment advers; EAG = esdeveniment advers greu; IC = interval de confiança; QdV = qualitat de vida; NE = no esplenectomitzat; OR = odds ratio; pac. = pacient; RP = resposta parcial; PTI = trombocitopènia immune; TR = temps transcorregut fins a la resposta; tract. = tractament.

B.2.1.1. Discontinució de tractament

Existeix evidència que alguns pacients mantenen la resposta després de suspendre el tractament amb eltrombopag i romiplostim. Aquesta evidència es basa en sèries de casos i en alguns estudis de Fase II realitzats en pacients amb PTI en diferents fases de la malaltia. S'ha publicat recentment un estudi francès sobre la discontinuació en pacients amb PTI en fase persistent i crònica que mantenen recomptes de plaquetes $>100 \times 10^9/L$ de manera estable durant almenys dos mesos, després d'haver rebut com a mínim 3 mesos de tractament amb AR-TPO (40 pacients amb eltrombopag i 8 pacients amb romiplostim). 27/48 (56,2 %, IC95 %: 41,2-70,5) pacients van aconseguir resposta completa (RC) mantinguda sense tractament. 15/48 (31,3 %; IC95 %: 18,9-44,5) pacients van mantenir resposta completa a la setmana 24 i 14/48 (29,2 %; IC95 %: 17,2-43) a la setmana 52.²⁵

Consensos d'experts en diferents països han elaborat guies sobre quan i com fer la discontinuació del tractament amb AR-TPO. La Guia espanyola del maneig de la PTI considera candidats a discontinuar els pacients amb PTI persistent o crònica que mantenen recomptes de plaquetes estables entre 50 i $100 \times 10^9/L$ durant més de 6 mesos. Quan els recomptes de plaquetes es mantenen al voltant de $100 \times 10^9/L$ durant 3 mesos, es podria plantejar una suspensió més primerenca. Cal valorar, abans de procedir a la discontinuació, l'existència de factors que puguin predisposar a esdeveniments hemorràgics (estil de vida del pacient, edat avançada o sagnat previ associat a trombocitopènia). La suspensió s'ha de fer de manera progressiva. En el cas de romiplostim, la Guia aconsella anar disminuint la dosi $1\mu g/Kg$ cada vegada i en el cas del trombopag, reduir un 30 % la dosi setmanal. Es determinarà el recompte de plaquetes al cap de 2-4 setmanes d'haver aplicat la reducció i si es manté entre $50-100 \times 10^9/L$ es podrà continuar amb la mateixa pauta de reducció bé immediatament, bé després de 4-8 setmanes, per tal de comprovar que el recompte de plaquetes es manté estable. Si després d'interrompre el tractament es produeix un descens de plaquetes a $20-50 \times 10^9/L$ es pot reiniciar el mateix AR-TPO.⁴

Recomanacions

En primer lloc, es valorarà la possibilitat d'incloure el pacient en un assaig clínic.

- La primera estratègia que cal contemplar en pacients amb PTI refractaris a corticoides seran els AR-TPO (enumerats sense ordre de preferència):
 - o Avatrombopag 20 mg/dia oral, dosi inicial amb augment setmanal segons recompte de plaquetes fins a un màxim de 40 mg/dia (nivell d'evidència IA).
 - o Eltrombopag 50 mg/dia oral (en població asiàtica 25 mg/dia), dosi inicial amb augment setmanal segons recompte de plaquetes fins a un màxim de 75 mg/dia (nivell d'evidència IA).
 - o Romiplostim 3 µg/kg/setmana SC, dosi inicial amb augment setmanal d'1 µg/Kg segons recompte de plaquetes fins a un màxim de 10 µg/Kg/setmana (nivell d'evidència IA).
- Es valorarà discontinuació del tractament quan es compleixin els criteris següents (nivell d'evidència VB):
 - o Recompte de plaquetes sostingut durant 6 mesos $\geq 100 \times 10^9/L$.
 - o Sense històric de sagnat greu.
 - o Consentiment del pacient.

B.2.2. Tractament de segona línia: segona estratègia

Fostamatinib

Fostamatinib està autoritzat per al tractament de la PTI crònica en pacients adults que són resistents a d'altres tractaments. L'acord de la Comissió Farmacoterapèutica del CatSalut publicat el mes de maig de 2023 posiciona l'ús de fostamatinib després del fracàs d'almenys un AR-TPO.²⁰

Fostamatinib és un profàrmac que exerceix la seva activitat a través del seu metabòlit actiu principal, l'R406, un inhibidor potent i relativament selectiu de la tirosina-cinasa esplènica (SYK, per les sigles en anglès). El metabòlit R406 redueix la destrucció de les plaquetes mediada per anticossos, inhibeix la transducció de senyals dels receptors dels limfòcits B i dels receptors activadors del fragment cristal·litzable (regió Fc) dels anticossos, els quals exerceixen una funció essencial en les respostes cel·lulars intervingudes per anticossos. No estimula la producció de plaquetes (mecanisme d'acció dels agents AR-TPO), per la qual cosa s'espera que els nivells tant de plaquetes immadures com de micropartícules siguin menors i, per tant, sigui menys protrombòtic; no presenta efectes sobre l'agregació plaquetària intervinguda per adenosinadifosfat (ADP) a través del receptor P2Y12.²⁶

La dosi inicial recomanada és de 100 mg dues vegades al dia administrats per via oral. Després de 4 setmanes de tractament, la dosi es pot augmentar a 150 mg dues vegades al dia, en funció del recompte de plaquetes i de la tolerabilitat. No s'han de superar dosis diàries de 300 mg. Cal utilitzar la dosi més baixa possible per tal d'aconseguir i mantenir un recompte de plaquetes $\geq 50.000/\mu\text{L}$.

S'administra via oral amb aliments o sense. No es recomana l'ús concomitant del fostamatinib amb potents inductors de la CYP3A4, ja que disminueix l'exposició al metabòlit R406, la qual cosa pot reduir-ne l'eficàcia.

La taxa de resposta global va ser del 43 % i la taxa de resposta duradora va ser del 18 %, en comparació amb el 14 % i el 2 % dels pacients tractats amb placebo, i els pacients van presentar una tendència a rebre menys tractament de rescat, en comparació amb el placebo (30 % vs. 45 %, respectivament).^{6,27} A l'anàlisi a llarg termini (5 anys), el 54 % dels pacients van aconseguir almenys un recompte de plaquetes $>50.000/\mu\text{L}$.²⁸

Els efectes secundaris més rellevants són: hipertensió, símptomes gastrointestinals, principalment nàusees i diarrea, així com alteració del perfil hepàtic i neutropènia. Els esdeveniments adversos desapareixen després de la interrupció del medicament.

Si no hi ha resposta després de 4 setmanes a la dosi màxima (150 mg/12 h), caldrà discontinuar.

Taula 5. Tractament de segona línia: segona estratègia

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats (objectius primaris i secundaris rellevants)
27	Bussel J, et al. Am J Hematol., 2018.	Resultats de dos estudis de Fase III, paral·lels, multicèntrics, aleatoritzats, doble cec, que van comparar fostamatinib vs. placebo: FIT1 (NCT02076399) i FIT2 (NCT02076412). Pacients ≥18 anys amb PTI ≥3 mesos de durada i mitjana de 2 recomptes de plaquetes <30 x 10 ⁹ /L i ≥1 tract. previ.	N = 150 (FIT1, n = 76; FIT2, n = 74) FIT1: fostamatinib (n = 51) vs. placebo (n = 25) FIT2: Fostamatinib (n = 50) vs. placebo (n = 24). Estratificació per: esplenectomia sí/no i plaquetes < ó ≥15 x 10 ⁹ /L. Aleatorització (2:1): fostamatinib (n = 101) o placebo (n = 49) a 100 mg/12 h durant 24 setmanes, amb augment de dosi en no responedors a 150 mg/12 h després de 4 setmanes. Responedors categoritzats per: edat, sexe, esplenectomia, rituximab previ, AR-TPO previ, durada de la PTI, i plaquetes basals.	Objectiu primari: RE: plaquetes ≥50 x 10 ⁹ /L en ≥4 de 6 visites quinzenals, setmanes 14-24, sense tract. de rescat. Fostamatinib vs. placebo: FIT1: 18 % vs. 0 % (p = 0,026), FIT2: 18 % vs. 4 % (p = 0,052). Objectiu secundari: RG, anàlisi post-hoc (almenys un recompte de plaquetes >50 x 10 ⁹ /L les primeres 12 setmanes): FIT1: 37 % vs. 8 % (p = 0,007), FIT2: 48 % vs. 21 % (p = 0,025). Eficàcia plaquetària (en pacients amb plaquetes basals <15 x 10 ⁹ /L, objectiu ≥30 x 10 ⁹ /L i almenys un augment de 20 x 10 ⁹ /L respecte del valor basal a les setmanes 12 i 24: setmana 12: FIT1 + FIT2: 18 % vs. 0 % (p = 0,026): 21 % vs. 5 %, setmana 24: FIT1 + FIT2: 18 % vs. 4 % (p = 0,052): 15 % vs. 0 %. Esdeveniments hemorràgics moderats/greus: FIT1 + FIT2: 9 % fostamatinib vs. 16 % placebo. Seguretat (FIT1 + FIT2): diarrea (31 % vs. 15 %), hipertensió (28 % vs. 13 %), nàusees (19 % vs. 8 %), marejos (11 % vs. 8 %), infeccions respiratòries (11 % vs. 6 %), erupcions (9 % vs. 2 %), augments d'ALT (11 % vs. 0 %) i AST (9 % vs. 0 %).

ALT = alanina aminotransferasa; AR-TPO = agonistes del receptor de la trombopoetina; AST = aspartat aminotransferasa; PTI = trombocitopènia immune; RC = resposta completa; RE = resposta estable, RG = resposta global; tract. = tractament.

Esplenectomia

L'esplenectomia es considera el tractament amb més taxa de respostes completes duradores.

La melsa regula la destrucció plaquetària a través de la fagocitosi mediada per la via SYK, i a més és bàsica per a la producció d'anticossos davant de glucoproteïnes de membrana plaquetària. L'eficàcia de l'esplenectomia en la PTI ve determinada per l'eliminació d'aquests mecanismes reguladors i l'augment de la supervivència plaquetària.²⁹

La seva indicació s'ha de fer segons les comorbiditats, l'estil de vida i les preferències del pacient.³⁰

Tot i que l'esplenectomia es pot indicar com a tractament de segona línia en pacients amb PTI persistent o crònica greu, en els quals no estigui contraindicat fer aquesta intervenció quirúrgica, no és recomanable dur-la a terme fins que el pacient no hagi mostrat una resposta subòptima almenys a una línia addicional de tractament mèdic de segona línia.

Caldria evitar la seva realització abans que transcorrin 12 mesos des del diagnòstic, atès que existeix la possibilitat de millores o respostes espontànies en un percentatge reduït de pacients.

No hi ha factors predictius de la resposta a l'esplenectomia clarament definits, encara que sembla que els pacients més joves i de menor pes mostren millors resultats.³¹⁻³² Pel que fa al valor predictiu dels estudis de cinètica plaquetària, els resultats també són variables i controvertits.

La taxa de respostes primerenques a l'esplenectomia és d'aproximadament el 85 % amb respostes ràpides en la majoria dels pacients.³¹⁻³² Aproximadament, un 20-30 % dels responedors inicials recaurà (la majoria en els dos primers anys) de manera que al cap de 5 anys les respostes es mantenen en un percentatge lleument superior al 60 % dels casos.³³ Alguns possibles factors de bona resposta són el recompte de plaquetes en el postoperatori immediat i la resposta prèvia a corticoides i a immunoglobulines.

No s'han definit contraindicacions específiques de la intervenció, tot i que la taxa de morbiditat augmenta en relació amb factors com ara l'obesitat, l'edat avançada i la pluripatologia crònica.³³

El 10 % dels pacients intervinguts per via laparoscòpica i el 13 % dels pacients intervinguts mitjançant laparotomia presenten complicacions durant la intervenció; les hemorràgies i laceracions d'òrgans són més freqüents.³⁰⁻³¹ Entre les complicacions postoperatòries destaquen les hemorràgies, els abscessos subfrènics, la trombosi venosa profunda i les complicacions respiratòries (pneumònies i atelèctasis).

La mortalitat relacionada amb el procediment és de l'1 % i el 0,2 %, segons es faci mitjançant laparotomia o per via laparoscòpica, respectivament.³¹

Recomanacions prèvies a l'esplenectomia

- Realització de tomografia computada (TC) per tal de definir la mida de la melsa i l'existència de melses accessòries susceptibles d'extirpació.
- En general, l'esplenectomia es pot dur a terme de manera segura amb recomptes molt baixos de plaquetes, si bé són desitjables valors superiors a $20 \times 10^9/L$.
- Almenys 2 setmanes abans de l'esplenectomia, caldrà vacunar el pacient contra l'*Haemophilus influenzae* tipus B, el *Neisseria meningitidis* i l'*Streptococcus pneumoniae*, amb les seves revacunacions pertinents. Aquests pacients també s'han de vacunar contra la grip.

Recomanacions després d'esplenectomia

- Anticoagulació profilàctica amb heparina de baix pes molecular, sempre prèvia valoració del recompte de plaquetes i d'altres factors de risc hemorràgic del pacient. S'ha de mantenir durant almenys 4 setmanes per l'alt risc de trombosi de l'eix esplenoportal.
- Després de la intervenció, la prevalença de malaltia tromboembòlica oscil·la entre l'1,4 % i el 16 % en les diferents sèries amb un seguiment de fins a 20 anys.³¹
- Si no s'ha pogut dur a terme la vacunació segons les recomanacions de l'apartat anterior, es recomana la vacunació del pacient contra l'*Haemophilus influenzae* tipus B, el *Neisseria meningitidis* i l'*Streptococcus pneumoniae*, amb les seves revacunacions pertinents en el període postoperatori (en cas d'esplenectomia urgent es vacunarà com a mínim 2 setmanes després de la seva realització, sempre que es prevegi que la persona torni a la consulta. En cas contrari, es vacunarà després de rebre l'alta hospitalària).³⁴ Aquests pacients també han de ser vacunats contra la grip.
- En pacients majors de 16 anys, la majoria de les infeccions es produeixen durant els primers 3- 5 anys després de l'esplenectomia. La mortalitat per sèpsia és de l'1,4 %.³¹
- No hi ha consens sobre la indicació de la profilaxi antibiòtica en pacients adults.
- En cas d'alt risc infecció per ús de fàrmacs immunosupressors o infeccions de repetició, malgrat l'adequada vacunació, s'ha de dur a terme la profilaxi antibiòtica durant 2 anys amb un dels esquemes següents: penicil·lina G benzatina, 1.200.000 UI/mes; fenoximetilpenicil·lina, 250-500 mg 2 vegades al dia; amoxicil·lina, àcid clavulànic, 500/125 mg en una dosi diària; o eritromicina, 500 mg 2 vegades al dia en casos d'al·lèrgia a les penicil·lines.
- La informació adequada al pacient és un aspecte fonamental. El pacient haurà d'estar informat que qualsevol episodi de febre pot evolucionar a sèpsia fulminant i que caldrà que es posi en contacte amb el metge immediatament. Existeix un cert grau de consens sobre l'autoadministració d'antibiòtics en aquests casos. Així mateix, es facilitarà informació relativa a d'altres situacions de risc com ara la profilaxi antiinfecciosa recomanada en viatges a països amb riscos específics, ja que les infeccions per paràsits com la malària poden esdevenir molt greus en aquests pacients.

Recomanacions

En primer lloc, es valorarà la possibilitat d'incloure el pacient en un assaig clínic.

- L'única opció farmacològica en pacients refractaris a AR-TPO és el fostamatinib 100 mg/12 h oral dosi inicial, augmentant segons el recompte de plaquetes fins a una dosi màxima de 150 mg/12 h mg (nivell d'evidència IA).
- L'esplenectomia es reservarà per a aquells pacients amb PTI crònica que no hagin mostrat resposta o presentin toxicitat als tractaments farmacològics esmentats anteriorment (AR-TPO i fostamatinib). Idealment, han d'haver passat almenys dos anys des del diagnòstic (nivell d'evidència VB).

C. Tractament en pacients refractaris

La PTI multirefractària s'ha de considerar una malaltia greu, amb risc estimable de morbiditat i mortalitat:

- Es mantenen recomptes de plaquetes baixos, per la qual cosa hi ha risc d'hemorràgia greu.
- Certs tractaments perllongats en el temps generen toxicitats que no compensen el benefici obtingut (freqüentment poc eficaços).

Tenint en compte la nomenclatura, es considera 'refractari' el pacient que necessita tractament per aconseguir mantenir un recompte de plaquetes $>30 \times 10^9/L$ després d'haver realitzat una esplenectomia.³ Aquest concepte s'haurà de revisar, ja que en molts casos la cirurgia no és l'opció terapèutica escollida en la pràctica clínica habitual, ni en segona línia ni en posteriors, en la majoria dels casos.

Fins que no s'arribi a un acord en aquest sentit, es proposa ampliar aquesta definició i considerar, des del punt de vista clínic com a pacients amb resposta insuficient o subòptima (si bé no estrictament refractaris, tenint en compte la nomenclatura vigent), aquells casos amb clínica hemorràgica que no responguin als tractaments farmacològics de segona línia, AR-TPO, fostamatinib, i no contemplant necessàriament l'esplenectomia.

En aquests pacients cal considerar:

- Avaluar novament la malaltia i buscar altres possibles causes de trombocitopènia (congenites, farmacològiques o tòxiques, secundàries a altres patologies, com ara síndromes mieloproliferatives [SMD], etc.). Per això, es pot plantejar fer un estudi medul·lar.
- A dia d'avui, no hi ha cap evidència contrastada de la utilitat d'estudis biològics com l'especificitat d'anticossos antiplaquetaris o la pèrdua d'àcids siàlics a la superfície plaquetària, però en pacients concrets pot ajudar a confirmar la sospita diagnòstica i a orientar teràpies específiques.
- Més de la tercera part són PTI secundàries.
- La taxa de sagnat en el moment del diagnòstic (abans de l'inici del tractament). Normalment aquesta taxa, en pacients amb PTI refractària, és més de 3 vegades superior a la dels pacients que en seran responedors.³⁵

Consideracions generals

- S'ha demostrat que són més eficaces les teràpies combinades emprant fàrmacs amb toxicitats no superposades i mecanismes d'acció diferents.
- Si un tractament no és efectiu, en comptes de suspendre'l i iniciar-ne un altre, és millor afegir el nou alhora que es manté el que ja s'està administrant.
- En pacients que han mostrat ser refractaris almenys a dues combinacions de fàrmacs i en absència de sagnat, l'abstenció terapèutica pot estar justificada, reservant l'ús d'IgIV i/o esteroides per a episodis aguts, sempre que prèviament el pacient hagi mostrat resposta a aquests tractaments.

Estratègia terapèutica

Rituximab

Rituximab és un anticòs monoclonal quimèric dirigit al receptor CD20 present en els limfòcits B, que ha estat emprat en el tractament de la PTI durant gairebé dues dècades, malgrat no estar aprovat per al seu ús.

La taxa de resposta en pacients pretractats amb diverses línies és del 40 % al 70 % quan es fan servir 4 dosis setmanals de 375 mg/m² de rituximab, amb una mediana de temps fins a la resposta de 5,5 setmanes.³⁶⁻³⁹ Les respostes sostingudes són molt menys freqüents, aconseguint una taxa de resposta durant el primer any del 38 % i una taxa de resposta al cap de 5 anys de només el 21 %.⁴⁰⁻⁴¹

Les respostes són més duradores en el grup de pacients que aconsegueixen respostes completes enfront dels que obtenen respostes parcials, aconseguint resultats superiors si es fa servir després de l'esplenectomia, així com en pacients amb anticossos circulants davant de la GPIIb/IIIa plaquetària, en comparació amb els pacients que presenten anticossos davant de GPIb-IX plaquetària.^{39,42}

No existeix una dosi establerta d'administració, la dosi estàndard és de 375 mg/m²/setmana, durant 4 setmanes. S'han descrit usos de dosis més altes i baixes sense demostrar que les dosis altes fossin superiors a la dosi estàndard de rituximab quant a eficàcia o seguretat, tot i que no es disposa d'estudis que comparin la dosi estàndard i les dosis baixes.⁴³⁻⁴⁶

Quant als efectes secundaris de rituximab, són destacables els relacionats amb la primera infusió (nàusees, calfreds, rinitis, urticària amb sensació de sufocació, hipertensió, erupció, febre, pruíja, irritació de gola i hipotensió), generalment lleus i transitoris, més infreqüents en les dosis següents, i aquests es redueixen i es limiten amb la medicació prèvia. S'ha descrit la reactivació de la infecció en els portadors asimptomàtics del virus de l'hepatitis B, per la qual cosa és un aspecte que cal tenir en compte abans de decidir l'inici del tractament amb rituximab. Una altra complicació rara, però important, és la reactivació del *Polyomavirus JC*, que causa leucoencefalopatia multifocal progressiva.⁴⁷

Combinacions terapèutiques

En aquest moment, el més recomanat és la combinació de fàrmacs:

- agonistes del receptor de la trombopoetina
- immunosupressors:
 - o corticoides ± micofenolat o azatioprina
 - o corticoides ± rituximab

Pot ser útil utilitzar altres immunosupressors diferents dels especificats, incloent-hi ciclofosfamida, ciclosporina, rapamicina o agents anti factor de necrosi tumoral (anti-TNF).

Altres opcions terapèutiques

- Existeixen certs estudis que contemplen l'ús de la combinació d'agents AR-TPO i fostamatinib, tot i que no hi ha estudis concloents.
- Si hi ha sagnat rellevant i el pacient no mostra resposta a les immunoglobulines IV, es pot considerar el tractament combinat amb AR-TPO i vincristina.
- En trombopènies immunes, generalment secundàries, i amb títols d'anticossos antinuclears (ANA) >1:160, pot ser útil afegir hidroxicloroquina bé com a agent únic o juntament amb AR-TPO o immunosupressors.
- Pot ser útil afegir als AR-TPO, immunomoduladors (dapsona o danazol).⁴⁸

Un estudi reporta l'experiència xinesa amb danazol de 3 pacients amb anèmies hemolítiques autoimmunes (AHAI) i 8 pacients amb PTI tractats que eren refractaris o intolerants al tractament. Tots van rebre una dosi inicial de danazol (200-400 mg) durant 6 mesos. Tres pacients (100 %) amb AHAI i sis pacients (75 %) amb PTI van aconseguir resposta al tractament. Per tant, la teràpia amb danazol sembla una alternativa favorable per a l'AHAI i la PTI refractàries, ja que alteren la membrana dels eritròcits per tal de resistir la lisi osmòtica i protegir les plaquetes contra la lisi mediada pel complement.

Altres agents amb acció immunomoduladora, com ara la talidomida, el bortezomib i la azacitidina, han estat utilitzats en monoteràpia o en combinació en casos aïllats de pacients amb PTI refractària mostrant efectivitat.

- La combinació d'AR-TPO i oseltamivir també ha mostrat ser eficaç en incrementar el recompte de plaquetes en pacients multirefractaris que mostren pèrdua rellevant d'àcids siàlics a les plaquetes.⁴⁹⁻⁵⁰

Es va realitzar un estudi prospectiu en 7 pacients amb PTI crònica, persistent o refractària, que van rebre oseltamivir d'administració oral 75 mg dues vegades al dia durant 5 dies, amb un seguiment de sis mesos. Com a resultat, tots els pacients van respondre en algun moment (TRG = 100 %), 6 van presentar resposta parcial (RP) i 1 va aconseguir resposta completa. Sis mesos després de l'administració d'oseltamivir, 3 pacients (42,9 %) van mantenir una resposta i 1 pacient estava en RC (14,3 %). Per tant, es va constatar resposta global a la PTI crònica amb un augment inicial en el recompte de plaquetes; no obstant, aquesta resposta no es va mantenir.

Els nivells de plaquetes amb pèrdua d'àcid siàlic s'associen positivament a l'expansió dels limfòcits T cooperadors fol·liculars (Tfh, per les seves sigles en anglès) i es correlacionen negativament amb el recompte de plaquetes.⁵¹⁻⁵²

Un estudi realitzat amb 190 pacients amb PTI i 94 pacients amb trombocitopènia no relacionada amb la PTI, incloent-hi el cas d'anèmia aplàstica i la síndrome mielodisplàstica (SMD), va englobar també 110 voluntaris sans com a grup control. Es va determinar que els nivells de plaquetes amb pèrdua d'àcid siàlic s'associen positivament a l'expansió dels Tfh i es correlacionen negativament amb el recompte de plaquetes. Es considera que aquestes troballes poden servir com a potencials biomarcadors per tal d'avaluar el procés de la malaltia i proporcionar noves dianes terapèutiques en pacients amb trombocitopènia.

- Altres fàrmacs prometedors que en els propers anys poden ser aprovats per al tractament d'aquesta malaltia (molts d'ells en fase d'assaig clínic), i que no provoquen trombocitopènia són:

daratumumab, inhibidors del receptor Fc neonatal (FcRn, per les seves sigles en anglès), inhibidors de l'activació del complement, àcid transretinoic i inhibidors de la tirosina-cinasa de Bruton.

- Alguns estudis evidencien que l'atorvastatina sembla que millora la resposta plaquetària en individus refractaris a esteroides, per la qual cosa es pot plantejar en un tractament combinat.⁵³

Existeix un estudi prospectiu de casos i controls en què es van identificar pacients amb PTI resistents als corticosteroides (N = 55) i pacients amb PTI sensibles (N = 55). Les mostres de medul·la òssia de donants de trasplantament (N = 30) es van considerar controls sans. Les cèl·lules progenitores endotelials (CPE) de la MO juguen un paper crucial en la regulació de la megacariocitopoesi. En aquest estudi, s'avalua si les CPE de la MO en la PTI resistent als corticosteroides difereixen de les de la PTI sensible. A més, es va investigar *in vitro* i *in vivo* si l'atorvastatina podia millorar el nombre i la funció de les CPE en aquests pacients resistents.

En pacients amb PTI resistent als corticosteroides, es van observar CPE de la MO reduïdes i disfuncionals. El tractament *in vitro* amb atorvastatina les va millorar quantitativament i funcionalment. Per aquest motiu, aparentment les CPE de la MO reduïdes i disfuncionals juguen un paper en la patogènesi de la PTI resistent als corticosteroides, i es podria millorar amb atorvastatina, tant *in vitro* com *in vivo*.

Taula 6. Tractament en pacients refractaris

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats (objectius primaris i secundaris rellevants)
36	Ghanima W, et al. Lancet, 2015 (estudi RITP)	Estudi multicèntric, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo (NCT00344149). Pacients ≥ 18 anys amb PTI, NE, plaquetes $< 30 \times 10^9/L$ i no responedors a corticoesteroides. S'avaluen eficàcia i seguretat. Es permeten corticoesteroides concomitants a la dosi més baixa que permeti mantenir plaquetes $> 20 \times 10^9/L$.	Rituximab (n = 55); Placebo (n = 54). Aleatorització (1:1) 4 infusions setmanals de rituximab 375 mg/m² vs. placebo. (NaCl 0,9 %) N = 109	Objectiu primari: Taxa de fracàs del tract. en un termini de 78 setmanes: Rituximab 58 % vs. placebo 68 %; (p = 0,65). Objectiu secundari: TRG (plaquetes $\geq 30 \times 10^9/L$): 73 % vs. 67 % (p = 0,15). TRC ($\geq 100 \times 10^9/L$): 51 % vs. 39 %; (p = 0,12) DR (mitjana de temps des de RG o RC fins a recaiguda: plaquetes $< 30 \times 10^9/L$): RG: 36 vs. 7 setmanes (p = 0,01); RC: 76 vs. 49 setmanes (p = 0,19). Ús concomitant de corticoesteroides entre les setmanes 0-24 i setmanes 25-final: 56 g vs. 70 g i 156 g vs. 167 g (p = 0,33).
2	Pasa S, et al. J Thromb Thrombolysis, 2009	Estudi prospectiu de pacients amb PTI crònica refractària esplenectomitzats, tractats amb rituximab. Control de recomptes sanguinis: - Setmanal durant els mesos 1-2, segons la resposta. - Posteriorment, mensual. Seguiment 6 mesos.	Rituximab 375 mg/m² IV setmanal x 4 setmanes (dies 1, 8, 15 i 22). Medicació prèvia anterior a rituximab: dexametasona 8 mg, difenhidramina 50 mg i paracetamol 500 mg.	Objectius: RC: recompte plaquetes $> 100 \times 10^9/L$ en 2 ocasions consecutives amb 1 setmana de diferència. RP: recompte plaquetes $> 50 \times 10^9/L$. Resposta mínima: recompte plaquetes entre $30-50 \times 10^9/L$. No resposta: recompte plaquetes $< 30 \times 10^9/L$. N = 17 pacients, amb una mitjana d'edat de 37 anys. Línies de tract. previ ≥ 2, amb mitjana de 5 (2-11).

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats (objectius primaris i secundaris rellevants)
				Tots havien rebut corticoides previs i esplenectomitzats. Mediana del recompte de plaquetes pre-rituximab: $9,6 \times 10^9/L$. * RG: 14/17 (82 %) * RC: 2/14; RP: 8/14; RM: 4/14. No resposta a 3/17 pacients. Els 2 pacients amb RC es van mantenir durant els 6 mesos. Al mes 6, el 71 % dels pacients responedors (10/14) mantenien recomptes de plaquetes duradors i significatius $>50 \times 10^9/L$, sense requeriment d'una altra medicació.
3	Červinek L, et al. Int J Hematol., 2012	Estudi retrospectiu de pacients amb PTI tractats amb rituximab. PTI aguda i crònica, segons la durada de la malaltia. En tots els casos, es van utilitzar corticosteroides en monoteràpia en 1a línia.	Rituximab 375 mg/m^2 IV setmanal x 4 setmanes (dies 1, 8, 15 i 22). El 79 % dels pacients va rebre tract. concomitant immunosupressor (fonamentalment, corticoides 57 %), juntament amb rituximab. N = 114 pacients. Línies de tractament previ ≥ 1.	Eficàcia: TR i DR, considerant sexe, edat, tipus de PTI (crònica o persistent vs. de nou diagnòstic), tract. immunosupressor concomitant o esplenectomia prèvia. De 114 pacients, 96 presentaven PTI crònica o persistent, 18 pac. presentaven PTI aguda. Als 6 mesos: RG: 72 %; RC: 48 %; RP: 24 %. Als 12 mesos: RG: 69 %; RC: 45 %; RP: 24 %. Millors resultats en pacients amb PTI aguda que en pacients amb PTI crònica/persistent (89 vs. 39 % als 6 mesos post-rituximab i 89 % vs. 37 % als 12 mesos post-rituximab; $p < 0,0001$).

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats (objectius primaris i secundaris rellevants)
				Una anàlisi multivariant va mostrar que la TRG canviava significativament segons el nombre de tracts. previs rebuts (pitjor com més gran era el nombre).
4	Mahévas <i>et al.</i> Am. J. Hematol., 2013	Multicèntric, observacional i retrospectiu.	Rituximab 375 mg/m ² x 4 setmanes (n = 61) Rituximab 1.000 mg dies 1 i 15 (n = 46) N = 107 (mediana de 2 línies prèvies).	RC: plaquetes >100 x 10 ⁹ /L R: plaquetes >30 x 10 ⁹ /L i doblant valor basal. TRG a 12 mesos: 36 % (22/61) vs. 50 % (23/46). TRC a 12 mesos: 28 % (17/61) vs. 41 % (19/41). En anàlisi multivariant es relaciona menor edat i menor nombre de línies prèvies amb més probabilitat de resposta a 12 mesos.
5	Tran <i>et al.</i> Br. J. Haematol., 2014	Fase II, multicèntric, obert i prospectiu.	Rituximab 1.000 mg, dies 1 i 15. N = 122	RC: plaquetes >150 x 10 ⁹ /L RP: plaquetes >50 x 10 ⁹ /L RM: plaquetes >30 x 10 ⁹ /L Resposta terapèutica: almenys resposta mínima a la setmana 8, sostinguda fins a la setmana 26 i 52, acompanyada d'una reducció de la medicació concomitant. TRG setmana 26: 44 % TRG setmana 52: 35 %
45	Zaja <i>et al.</i> Eur J Haematol., 2010	Fase II, multicèntric i prospectiu.	Rituximab 100 mg/setmana x 4 setmanes. N = 48	RG: 0,5 % RC: 39,5 % RP: 21 % Temps fins a R = 35 dies (7-112) Temps fins a RC = 51,5 dies (7-150)

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats (objectius primaris i secundaris rellevants)
				Taxa de recaiguda: 55 %
46	Zaja et al. Am J Hematol., 2012	Observacional, retrospectiu.	Rituximab 375 mg/m ² x 4 setmanes Rituximab 100 mg/setmana x 4 setmanes N = 57	RG: 60 % RC: 40 % Taxa de recaiguda = 44 %

DR = durada de la resposta; IV = intravenós; PTI = trombocitopènia immune; R = resposta; RC = resposta completa; RG = resposta global; RP = resposta parcial; TR = temps transcorregut fins a la resposta; TRC = temps transcorregut fins a la resposta completa; TRG = temps transcorregut fins a la resposta global; tract. = tractament.

Recomanacions

No existeix evidència de qualitat que ens permeti establir esquemes terapèutics amb benefici clínic en aquests pacients, per tant, en aquesta situació és especialment important la inclusió dels pacients en assajos clínics. En cas que no sigui possible, es valorarà el tractament d'aquests pacients de manera individualitzada.

D. Abordatge multidisciplinari del pacient amb PTI

D.1. Cures pal·liatives

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) descriu les cures pal·liatives com un plantejament que millora la qualitat de vida dels pacients i els seus familiars quan afronten problemes inherents a una malaltia potencialment mortal. Prevenen i alleugen el patiment a través de la identificació primerenca, l'avaluació i el tractament correctes del dolor i d'altres problemes.⁵⁴ Les cures pal·liatives impliquen equips interdisciplinaris que ofereixen una atenció multidimensional de les necessitats físiques, emocionals, socials i espirituals dels pacients i les seves famílies.

Existeix evidència que la intervenció pal·liativa precoç millora de manera significativa la qualitat de vida, els símptomes i la satisfacció dels pacients amb càncer sòlid i, fins i tot, n'augmenta la supervivència. L'evidència de l'efecte de l'atenció pal·liativa precoç en pacients amb neoplàsies hematològiques és menor. La derivació de pacients amb neoplàsies hematològiques a unitats de cures pal·liatives acostuma a ser més tardana, tot i que la càrrega simptomàtica i el malestar emocional d'aquests pacients i les seves famílies són semblants a la dels pacients amb neoplàsies sòlides.⁵⁵

Si bé la PTI no és una neoplàsia hematològica, la majoria dels pacients diagnosticats de PTI pateixen un curs crònic i hi ha evidència d'una reducció de la qualitat de vida, en comparació amb la població general, així com un augment de la fatiga (física i mental) i un augment de la mortalitat. Les causes més freqüents de mort són infeccions, sagnats i neoplàsies hematològiques.⁵⁶ La reducció de la qualitat de vida es deu tant a aspectes físics com psicològics, incloent-hi sagnats de repetició, cansament, risc d'esdeveniments trombòtics i efectes secundaris dels tractaments. Els pacients amb pitjor qualitat de vida percebuda són aquells amb una PTI persistent, possiblement perquè no han tingut prou temps per adaptar-se a la malaltia, en comparació amb aquells pacients amb una malaltia crònica.⁵⁷

Els pacients que es podrien beneficiar d'una atenció de suport com la que ofereixen les cures pal·liatives són els pacients amb una PTI persistent (atesa la major afectació en la qualitat de vida) i aquells amb una PTI secundària a una neoplàsia hematològica.⁵⁸

Recomanació a les cures pal·liatives

Es recomana realitzar una avaluació continuada dels pacients i les seves necessitats, i derivar-los als equips de cures pal·liatives per a l'abordatge multidisciplinari precoç, tot cercant així generar un bon vincle que permeti tractar situacions complexes i anticipar-se a possibles complicacions.

E. PTI en situacions especials

E.1. PTI i cirurgia

L'hemorràgia perioperatòria en pacients trombocitopènics comporta un risc important, la qual cosa podria portar a contraindicar els procediments.

El recompte de plaquetes òptim per tal d'evitar el risc associat a la cirurgia en pacients amb PTI és un tema controvertit. Com a regla general, s'accepta que cal tractament prequirúrgic quan el recompte de plaquetes és $<50 \times 10^9/L$, mentre que no seria necessari amb recomptes $>100 \times 10^9/L$.⁶² Per a procediments menors amb risc d'hemorràgia estàndard es recomanen recomptes de plaquetes $>50 \times 10^9/L$, que haurien d'augmentar a $>70-100 \times 10^9/L$ per poder sotmetre's a cirurgia major o procediments en el sistema nerviós central.

A la Taula 1 s'exposa una catalogació de risc de sagnat en funció del procediment, així com una orientació sobre el recompte de plaquetes desitjable en funció del procediment.⁶³

Taula 1:

Risc de sagnat	Descripció	Procediments/exemples	Recompte-objectiu
Menor	Intervencions sobre òrgans no vitals i exposats. Fàcil identificació i hemostàsia en cas de sagnat. Dissecció limitada.	Neteja dental. Extraccions dentals simples. Anestèsia dental local. Rentada broncoalveolar.	$>20-30 \times 10^9/L$
Intermedi	Intervencions sobre òrgans vitals. Difícil identificació i hemostàsia en cas de sagnat. Dissecció profunda i/o extensa.	Extraccions dentals complexes. Broncoscòpia amb biòpsia transbronquial. Endoscòpia/biòpsia digestiva. Cirurgia menor. Cesària. Punció lumbar.	$>50 \times 10^9/L$
Major	Qualsevol dels anteriors quan el sagnat pot ser potencialment mortal o comprometre la cirurgia. Cirurgies amb hemorràgies freqüents.	Anestèsia epidural. Cirurgia major (cirurgia amb circulació extracorpòria, biòpsies d'òrgans, extracció de pòlips complexos). Cirurgia del SNC i dels ulls (excepte cataractes).	$>70 \times 10^9/L$ $>80 \times 10^9/L$ $>100 \times 10^9/L$

Maneig

El tractament proposat dependrà en gran mesura del temps transcorregut fins a la cirurgia.

En situacions d'emergència, l'enfocament ha de ser el mateix que en el cas de sagnat greu, és a dir, cal considerar una o més d'aquestes accions: administració d'IgIV; administració de corticosteroides, preferiblement dexametasona per tal d'aprofitar el seu ràpid perfil d'acció; i transfusió de plaquetes, idealment després que s'hagin aplicat les mesures anteriorment esmentades.

Quan es pretén planificar la cirurgia, el maneig és diferent.

Actualment no hi ha cap agent que s'hagi d'escollir per sobre d'un altre en el maneig prequirúrgic. Les mateixes teràpies que són adequades per al tractament de primera i segona línia es poden utilitzar per a la preparació prequirúrgica, tot seguint la mateixa jerarquia.⁶³⁻⁶⁴

E.2. PTI a l'embaràs

Tot i que hi ha estudis en marxa, fins ara no hi ha cap assaig prospectiu publicat ben dissenyat sobre el tractament de la PTI a l'embaràs.

En dones embarassades amb PTI (o antecedents de PTI) és de vital importància que es faci un seguiment conjunt per part d'un equip de ginecologia amb experiència en embarassos d'alt risc i un servei d'hematologia amb experiència en el tractament de la PTI.

Les dades disponibles indiquen que la mortalitat i la morbiditat maternes, de la mateixa manera que la incidència de trombocitopènia neonatal, són baixes. Es registren complicacions hemorràgiques moderades o greus en el 21,5 % dels casos de trombocitopènia greu i cal administrar tractament per elevar el recompte de plaquetes en el 31-36 % de les dones.⁵⁹

S'observa un increment de les complicacions hemorràgiques en pacients a qui se'ls practiquen cesàries i que presenten un recompte de plaquetes $<50 \times 10^9/L$, però no en el cas de dones amb part vaginal.

Les recomanacions terapèutiques s'han de basar en tres pilars:

- 1) el recompte de plaquetes,
- 2) la presència de diàtesi hemorràgica, i
- 3) el moment de l'embaràs.

En general, es recomana mantenir una actitud expectant en els primers dos trimestres sempre que el recompte sigui superior a $30 \times 10^9/L$ i no hi hagi diàtesi hemorràgica ni necessitat de tractament anticoagulant o antiagregant. En els casos amb recompte inferior a $20-30 \times 10^9/L$ o en dones que requereixin un tractament anticoagulant o antiagregant, que requereixin una intervenció amb risc de sagnat o que presentin diàtesi hemorràgica, s'indica el tractament independentment del moment de l'embaràs. Finalment, en el tercer trimestre i, especialment en les darreres setmanes de l'embaràs, pot ser recomanable fer tractament per tal d'elevar el recompte de plaquetes per sobre de $50 \times 10^9/L$ si es considera l'opció de cesària o, fins i tot, per sobre de $70-100 \times 10^9/L$, en el cas que es consideri l'opció d'anestèsia peridural (la xifra mínima varia enormement en funció de l'equip d'anestèsia).⁶⁰⁻⁶¹

Les opcions terapèutiques més recomanables apareixen desglossades al capítol 11 "Trombocitopènia immune primària a l'embaràs" de les "Recomanacions del GEPTI per al diagnòstic i tractament de la trombocitopènia immune".

En resum, en el tractament es poden considerar les mateixes opcions terapèutiques i els corticoides són l'alternativa d'elecció en primera línia (amb la peculiaritat que les dosis necessàries poden ser menors a les habituals). En les pacients que requereixin segona línia, sempre es poden fer servir les IgIV, de forma periòdica i, en general, es pot intentar també emprar dosis sensiblement més reduïdes de les habituals i fer-ne un seguiment proper de la resposta. Finalment, encara que els anàlegs de la trombopoetina no estan autoritzats en embarassades ni dones lactants, hi ha evidència publicada que suggereix que la seva eficàcia és la mateixa i que el perfil de seguretat és acceptable, tant per a la mare com per al fetus, especialment quan es fan servir a l'etapa final de l'embaràs, per la qual cosa en casos necessaris pot ser una alternativa terapèutica després de valorar la relació risc-benefici en cada cas. Encara que no hi ha evidència de màxim nivell per recomanar-ne un davant de l'altre, possiblement romiplostim ofereix la millor opció en ser major l'experiència publicada amb aquest agent.⁶

Annexos

Annex 1. Seguiments

Valoració basal i seguiment clínic dels pacients.

Pacients amb recompte de plaquetes estable, que no requereixen tractament (només observació):

- Hemograma cada 3-6 mesos.
- Educació del pacient perquè consulti en cas de:
 - o Signes d'hemorràgia.
 - o Previsió de cirurgia o procediment invasor (incloent-hi exodòncies).
 - o Gestació.
- Revaloració continuada del diagnòstic (sobretot en casos d'evolució atípica).

Previ a l'inici del tractament:

- Hemograma.
- Bioquímica amb funció renal i hepàtica.
- Tractaments concomitants.
- Només per a fostamatinib: pressió arterial.
- Síntomes hemorràgics mitjançant escales validades (p. ex. OMS, *ITP Bleeding Scale*, *ITP, Bleeding Assessment Tool*).
- Valoració dels factors de risc trombòtic.

Durant el tractament es recomana monitorar els pacients periòdicament i realitzar un seguiment dels paràmetres següents:

- Hemograma:
 - o **Inici del tractament:** durant el primer mes i fins que s'arribi a un recompte de plaquetes estable, es realitzarà un hemograma setmanalment i, posteriorment, una vegada al mes.
Nota: els pacients que reben tractament amb avatrombopag una o dues vegades a la setmana, requeriran controls dues vegades a la setmana durant les primeres setmanes de tractament, d'acord amb les recomanacions de la fitxa tècnica.
 - o **En cas de canvi de dosi:** setmanalment fins que s'arribi a un recompte de plaquetes estable i, posteriorment, una vegada al mes.
Nota: els pacients en tractament amb avatrombopag s'han de fer controls dues vegades a la setmana, d'acord amb les recomanacions de la fitxa tècnica.
- **Funció hepàtica:** valoració basal i seguiment clínic dels pacients.

Annex 2. Esquemes de tractament

Fàrmacs i dosificació	Freqüència
Dexametasona oral 40 mg/24 h	Dies 1-4 cada 15 dies durant 3 cicles
Prednisona oral 1 mg/Kg/24 h (màx. 80 mg/24 h)	Durant 3 setmanes i reduir progressivament
Immunoglobulina IV - 1 g/Kg/24 h x 2 dies - 400 mg/Kg/24 h x 5 dies	
Eltrombopag oral 50 mg/24 h	Diària
Avatrombopag oral 20 mg/24 h	Diària
Romiplostim SC 1-10 mcg/Kg/24 h	Dies 1, 8, 15, 22 cada 28 dies
Fostamatinib oral 150 mg/12 h (iniciant amb 100 mg/12 h)	Diària

Annex 3. Proposta d'indicadors per tal d'avaluar el seguiment dels resultats

A partir de la data d'aplicació de l'ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic de la trombocitopènia immune s'estableixen els indicadors de qualitat esmentats a continuació. Es recomana que l'avaluació i el seguiment d'indicadors esmentats es duguin a terme pels membres responsables de l'elaboració de l'ICO-ICSPraxi, amb la col·laboració complementària necessària en cada cas (*personal data manager*, comitè d'avaluació extern, etc.).

Indicadors del procés. Valoració dels procediments diagnòstics i d'estadiatge en els pacients amb PTI a través dels indicadors següents:

- Registre de les dades següents, essencials a l'hora d'iniciar el tractament:
 - Demogràfics: edat i sexe.
 - Diagnòstiques: hemograma complet, bioquímica i frotis de sang perifèrica.

Estàndard: presència de les dades esmentades en ≥ 90 % dels pacients.

Indicadors de resultat. Valoració dels resultats clínics en els pacients diagnosticats de PTI i tractats a l'Institut Català d'Oncologia segons les recomanacions de l'ICO-ICSPraxi a partir dels següents paràmetres:

- Nombre i percentatge de pacients tractats segons les recomanacions de l'ICO-ICSPraxi. Aquesta avaluació hauria de ser realitzada per un comitè d'avaluació extern, independent dels membres responsables del tractament i seguiment d'aquests pacients, i també independent dels membres implicats en l'elaboració i l'aprovació d'aquesta Guia.

Estàndard: ≥ 95 % (excloent-ne pacients inclosos en assaigs clínics).

- Taxa de resposta global i taxa de resposta completa després de:
 - Tractament farmacològic de primera línia
 - Tractament farmacològic de segona línia o posteriors en pacients en recaiguda/refractari.
- Taxa de sagnats greus
- Supervivència global

Es proposa una revisió anual dels resultats clínics i de compliment i seguiment de l'ICO-ICSPraxi, en la qual estiguin implicats, entre d'altres, els encarregats de la seva elaboració. Aquesta revisió ha de permetre detectar el grau d'adaptació dels diferents hospitals de l'ICO a la Guia, identificar possibles errors tant a les directrius i recomanacions establertes a la Guia com a l'aplicació en els diferents hospitals, i establir les adaptacions oportunes en cada ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic de la trombocitopènia immune. Així mateix, cal revisar la idoneïtat dels indicadors de qualitat proposats per a una possible correcció (reducció, ampliació o substitució dels indicadors).

Finalment, es considera que caldrà efectuar una revisió i actualització de les recomanacions de la present ICO-ICSPraxi cada tres anys o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi en la pràctica clínica habitual. S'hauran d'aplicar els mateixos criteris utilitzats per a la seva creació.

Bibliografia

1. Hematology - 8th Edition. Accessed June 13, 2023. <https://shop.elsevier.com/books/hematology/duffy/978-0-323-73388-5>
2. ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf. Accessed March 9, 2022. <https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/1/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf>
3. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2019;381(10):945-955. doi:10.1056/NEJMcp1810479
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults i children: report from an international working group. Blood. 2009;113(11):2386-2393. doi:10.1182/blood-2008-07-162503
5. GUIA-PTI-2021.pdf. Accessed March 7, 2023. <https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf>
6. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report a la recerca i gestió de primaris immune thrombocytopenia. Blood Advances. 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812
7. Cohen IC, Djulbegovic B, Shamaï-Lubovitz O, Mozes B. bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients s persistent low platelet counts. Arch Intern Med. 2000;160(11):1630-1638. doi:10.1001/archinte.160.11.1630
8. Directrius de Diagnòstic, tractament i seguiment de la PTI: Document de consens. Accessed February 28, 2023. <https://www.sehh.es/publicaciones/consensos/1743-directrices-de-diagnostico-tratamiento-y-seguimiento-de-la-pti-documento-de-consenso>
9. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone per previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2016;3(10):e489-e496. doi:10.1016/S2352-3026(16)30109-0
10. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866. doi:10.1182/bloodadvances.2019000966
11. Matschke J, Müller-Beissenhirtz H, Novotny J, et al. A Randomized Trial of Daily Prednisone versus Pulsed Dexamethasone in Treatment-Naïve Adult Patients with Immune Thrombocytopenia: EIS 2002 Study. Acta Haematol. 2016;136(2):101-107. doi:10.1159/000445420
12. Qin YH, Zhou TB, La seva LN, Lei FY, Zhao YJ, Huang WF. L'eficàcia different d'intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010;21(8):713-721. doi:10.1097/MBC.0b013e3283401490
13. Zhou Z, Qiao Z, Li H, et al. Diferents dosages intravenous immunoglobulin (IVIg) in treating immune thrombocytopenia s llarg termini amb tres anys: Results de prospective study including 167 cases. Autoimmunity. 2016;49(1):50-57. doi:10.3109/08916934.2015.1104671
14. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Efecte eltrombopag en platelet counts i bleeding durant tractament de chronic idiopathic thrombocytopenic pùrpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;373(9664):641-648. doi:10.1016/S0140-6736(09)60402-5
15. Cheng G, Salih MN, Marcher C, et al. Eltrombopag per management de chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet. 2011;377(9763):393-402. doi:10.1016/S0140-6736(10)60959-2
16. Wong RSM, Salih MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017;130(23):2527-2536. doi:10.1182/blood-2017-04-748707

17. Kuter DJ, Bussel JB, Lions RM, et al. Efficaci de romiplostim in patients s chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395-403. doi:10.1016/S0140-6736(08)60203-2
18. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or estàndard de care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1889-1899. doi:10.1056/NEJMoa1002625
19. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013;161(3):411-423. doi:10.1111/bjh.12260
20. Criteris-clinics-cft-siscat-pti.pdf. Accessed May 23, 2023.
https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/fostamatinib-pti/criteris-clinics-cft-siscat-pti.pdf
21. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel-l thrombopoietin receptor agonista per a la treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018;183(3):479-490. doi:10.1111/bjh.15573
22. Al-Samkari H, Nagalla S. Efficacy i safety avaluació avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses a la fase III study and long-term extension. *Platelets*. 2022;33(2):257-264. doi:10.1080/09537104.2021.1881952
23. Català-López F, Corral I, de la Font-Honrubia C, et al. Risk de thromboembolism s thrombopoietin receptor agonists in adult patients s thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(12):511-519. doi:10.1016/j.medcli.2015.03.014
24. Tjepkema M, Amini S, Schipperus M. Risc de trombosi amb thrombopoietin receptor agonistes per ITP pacients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;171:103581. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103581
25. Guillet S, Crickx I, Azzaoui I, et al. Perllongat response a TPO-RA discontinuació in primari ITP: resultats de prospective multicenter study. *Blood*. Published online March 9, 2023: blood.2022018665. doi:10.1182/blood.2022018665
26. Cooper N, Altomare I, Thomas MR, et al. Assessment of thrombotic risk durant llarg termini d'immune thrombocytopenia with fostamatinib. *Ther Adv Hematol*. 2021;12:20406207211010875. doi:10.1177/20406207211010875
27. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib per a tractament d'adult persistent i crònic immune thrombocytopenia: Resultats d'un període 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol*. 2018;93(7):921-930. doi:10.1002/ajh.25125
28. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, et al. Long-term fostamatinib tractament d'adults amb immune thrombocytopenia durant el període 3 clínica trial programa. *Am J Hematol*. 2019;94(5):546-553. doi:10.1002/ajh.25444
29. Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ. Mechanisms of response al tractament in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1989;320(15):974-980. doi:10.1056/NEJM198904133201505
30. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood*. 2018;131(11):1172-1182. doi:10.1182/blood-2017-09-742353
31. Schwartz J, Leber MD, Gillis S, Giunta A, Eldor A, Bussel JB. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol*. 2003;72(2):94-98. doi:10.1002/ajh.10253
32. Zychowicz A, Radkowiak D, Lasek A, et al. Laparoscopic splenectomy per immune thrombocytopenia in patients with very low platelet count. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2018;13(2):157-163. doi:10.5114/wiitm.2018.75847
33. Radkowiak D, Zychowicz A, Lasek A, et al. 20 years' experience with laparoscopic splenectomy. Single center outcomes of a cohort study of 500 cases. *Int J Surg*. 2018;52:285-292. doi:10.1016/j.ijsu.2018.02.042

34. Vac_GruposRiesgo.pdf. Accessed May 4, 2023.
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/Vac_GruposRiesgo.pdf
35. Mahévas M, Gerfaud-Valentin M, Moulis G, et al. Characteristics, outcome, i respondre a la teràpia de multirefractory chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2016;128(12):1625-1630. doi:10.1182/blood-2016-03-704734
36. Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9978):1653-1661. doi:10.1016/S0140-6736(14)61495-1
37. Passa S, Altintes A, Cil T, Danis R, Ayyildiz O. L'eficàcia de rituximab in patients s splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocythopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;27(3):329-333. doi:10.1007/s11239-008-0208-z
38. Červinek L, Černá O, Čaniga M, et al. Efficaci of rituximab in primary immune thrombocytopenia: analysis adult pretreated patients from everyday hematological practice. *Int J Hematol*. 2012;96(5):594-599. doi:10.1007/s12185-012-1206-7
39. Lucchini E, Zaja F, Bussel J. Rituximab en el tractament d'immune thrombocytopenia: què és el rol d'aquest agent el 2019? *Haematològica*. 2019;104(6):1124-1135. doi:10.3324/haematol.2019.218883
40. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, et al. Rituximab plus estàndard per a la curació de la primària immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2015;2(2):e75-81. doi:10.1016/S2352-3026(15)00003-4
41. Samson M, Fraser W, Lebowitz D. Treatments for Primary Immune Thrombocytopenia: A Review. *Cureus*. 2019;11(10):e5849. doi:10.7759/cureus.5849
42. Hammond WA, Vishnu P, Rodriguez EM, et al. Seqüència de splenectomy i rituximab per al tractament de Steroid-Refractory Immune Thrombocytopenia: Does It Matter? *Maig Clin Proc*. 2019;94(11):2199-2208. doi:10.1016/j.mayocp.2019.05.024
43. Mahévas M, Ebbo M, Audia S, et al. Efficacy i safety de rituximab tenen 1,000 mg per dia 1 i 15 compareixen el estàndard règim per a adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2013;88(10):858-861. doi:10.1002/ajh.23518
44. Tran H, Brighton T, Grigg A, et al. A multicentre, single-arm, open-label study avaluant la seguretat i l'eficàcia fixada en dos rituximab als pacients amb refractory, relapsed o chronic idiopath thrombocytopenic purpura (R-ITP1000 study). *Br J Haematol*. 2014;167(2):243-251. doi:10.1111/bjh.13029
45. Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2010;85(4):329-334. doi:10.1111/j.1600-0609.2010.01486.x
46. Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab salvatge teràpia in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2012;87(9):886-889. doi:10.1002/ajh.23272
47. Vikse J, Jonsdottir K, Kvaløy JT, Wildhagen K, Omdal R. Tolerability i safety de llarg termini rituximab tractament in systemic inflammatory and autoimmune diseases. *Rheumatol Int*. 2019;39(6):1083-1090. doi:10.1007/s00296-019-04272-1
48. Huang HE, Lin KM, Lin JC, et al. Danazol in Refractory Autoimmune Hemolytic Anèmia or Immune Thrombocytopenia: A Case Series Report and Literature Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(11):1377. doi:10.3390/ph15111377
49. Revilla N, Corral J, Miñano A, et al. Multirefractory primary immune thrombocytopenia; targeting the decreased sialic acid content. *Platelets*. 2019;30(6):743-751. doi:10.1080/09537104.2018.1513476
50. Colunga-Pedraza PR, Peña-Lozano SP, Sánchez-Rendón I, et al. Oseltamivir es ressegueix therapy per persistent, chronic, or refractory immune thrombocytopenia: a case series and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;54(2):360-366. doi:10.1007/s11239-022-02651-3

51. Chen I, Lu L, Zheng I, et al. Association of Platelet Desialylation and Circulating Follicular Helper T Cells in Patients With Thrombocytopenia. *Front Immunol.* 2022;13:810620. doi:10.3389/fimmu.2022.810620
52. Lee-Sundlov MM, Rivadeneyra L, Falet H, Hoffmeister KM. Sialic acid and platelet count regulation: Implications in immune thrombocytopenia. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(3):e12691. doi:10.1002/rth2.12691
53. Kong I, Cao XN, Zhang XH, et al. Atorvastatin enhances bone marrow endothelial cell function in corticosteroid-resistant immune thrombocytopenia patients. *Blood.* 2018;131(11):1219-1233. doi:10.1182/blood-2017-09-807248
54. Organització Mundial de la Salut. Cures pal·liatives. Published August 20, 2020. Accessed February 28, 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>
55. Shaulov A, Aviv A, Alcalde J, Zimmermann C. Early integració de pal·liatives per a pacients amb hematològiques malignàncies. *British Journal of Haematology.* 2022;199(1):14-30. doi:10.1111/bjh.18286
56. Mannering N, Hansen DL, Pottgård A, Frederiksen H. Survival en adults patients s chronic primary and secondary immune thrombocytopenia: A population-based study. *Transfusió.* 2023;63(2):415-426. doi:10.1111/trf.17212
57. Efficace F, Mandelli F, Fazi P, et al. Health-related quality of life i burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. *Am J Hematol.* 2016;91(10):995-1001. doi:10.1002/ajh.24463
58. Chan KY, Chan TSY, Gill H, et al. Supportive care and symptom management in patients with advanced hematological malignancies: a literature review. *Ann Palliat Med.* 2022;11(10):3273-3291. doi:10.21037/apm-22-691
59. Weibert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2003;102(13):4306-4311. doi:10.1182/blood-2002-10-3317
60. Cinemes DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2017;130(21):2271-2277. doi:10.1182/blood-2017-05-781971
61. Michel M, Ruggeri M, González-Lopez TJ, et al. Utilitzeu thrombopoietin receptor agonists per immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study. *Blood.* 2020;136(26):3056-3061. doi:10.1182/blood.2020007594
62. Glance LG, Blumberg N, Eaton MP, et al. Preoperative thrombocytopenia and postoperative outcomes after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2014;120(1):62-75. doi:10.1097/ALN.0b013e3182a4441f
63. Mingot-Castellà ME, Canaro Hirnyk M, Sánchez-González B, et al. Recomanacions per a Clinical Approach per Immune Thrombocytopenia: Spanish ITP Working Group (GEPTI). *J Clin Med.* 2023;12(20):6422. doi:10.3390/jcm12206422
64. Bussel JB, Kuter D. Preparing patients per immune thrombocytopenia per surgery: what are the options? *Lancet Haematol.* 2020;7(9):e626-e627. doi:10.1016/S2352-3026(20)30253-2