

Agonistas del receptor de la trombopoyetina y riesgo trombótico en trombocitopenia inmunitaria

Thrombopoietin receptor agonists and thrombotic risk in immune thrombocytopenia

Manuel Rodríguez-López*, Raquel Iglesias-Varela, M. Elsa López-Ansoar,
Óscar Domínguez-Muñiz y Carmen Albo-López

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

Resumen

Los agonistas del receptor de la trombopoyetina son, indiscutiblemente, la primera opción como segunda línea de tratamiento en la trombocitopenia inmunitaria primaria, por su eficacia y buen perfil de seguridad. Aunque es discutible, algunos autores los consideran inapropiados como opción terapéutica en pacientes de alto riesgo trombótico, quizás obviando el propio carácter trombogénico de la enfermedad, que puede restringir su uso y limitar el beneficio terapéutico en algunos casos. Revisamos la literatura y exploramos el riesgo trombótico asociado tanto a los agonistas del receptor de la trombopoyetina como a otras opciones terapéuticas y a la propia enfermedad.

Palabras clave: Trombopenia inmune. Agonistas de trombopoyetina. Trombosis.

Abstract

The thrombopoietin receptor agonists are undoubtedly the first choice as a second-line treatment in primary immune thrombocytopenia, due to their effectiveness and good safety profile. Although debatable, some authors consider them inappropriate as a therapeutic option in patients at high thrombotic risk, perhaps overlooking the thrombogenic nature of the disease, which may restrict their use and limit therapeutic benefit in some patients. We reviewed the literature and explored thrombotic risk not only associated with thrombopoietin receptor agonists, but also with other therapeutic options and the disease itself.

Keywords: Immune thrombopenia. Thrombopoietin agonists. Thrombosis.

*Correspondencia:

Manuel Rodríguez-Lopez

E-mail: totsalcamp14@hotmail.com

Fecha de recepción: 20-04-2024

Fecha de aceptación: 02-05-2024

DOI: 10.24875/RHT.M24000002

Disponible en línea: 23-07-2024

Hemost Trombos. 2025;2(3):120-125

www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2024 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La trombocitopenia inmunitaria primaria o púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una enfermedad caracterizada por una trombocitopenia aislada (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) en ausencia de otra patología, ya sea infecciosa, central, autoinmunitaria o hematológica, que la pueda explicar, por lo que su diagnóstico es de exclusión. La incidencia de la PTI se estima entre 2 y 5 por cada 100.000 personas en la población general. Con frecuencia se diagnostica en personas de edad avanzada, con un curso crónico (60-80%), un inicio insidioso o diferentes patrones de expresión clínica, y ha demostrado ser resistente a diversos tratamientos (80%)¹⁻⁴. De hecho, la incidencia de la PTI aumenta de 1,94 a 4,62 por 100.000 en pacientes de 60 a 75 años a 9 por 100.000 en mayores de 75 años^{2,5}. En los adultos, la PTI primaria, aquella sin una causa reconocible, supone aproximadamente el 80% de los casos, mientras que el 20% restante son secundarios a otras afecciones, entre ellas patologías autoinmunitarias, síndromes linfoproliferativos, etc.

En general, los pacientes se hallan asintomáticos al diagnóstico o presentan mínima clínica hemorrágica, habitualmente mucocutánea, siendo poco frecuente la sintomatología hemorrágica grave, tanto hemorragia gastrointestinal como sangrado mucocutáneo extenso o hemorragia intracraneal, y esta variabilidad sintomática, sin que exista una constante correlación con el recuento plaquetario, lleva a pensar que pudieran estar implicados mecanismos compensatorios en la hemostasia⁶. De hecho, tienen menos intensidad y frecuencia de manifestaciones hemorrágicas para cualquier cifra de plaquetas en comparación con otras situaciones clínicas con similares recuentos plaquetarios, y en esta disminución del riesgo hemorrágico parecen influir la presencia de plaquetas menos disfuncionantes, la mayor generación de trombina por presencia de micropartículas, el incremento de la resistencia a la proteína C activada o el aumento de las concentraciones plasmáticas de E-selectina y de inhibidor del activador del plasminógeno^{17,8}.

Discusión

Diversas publicaciones indican un mayor riesgo trombótico en los pacientes diagnosticados de PTI⁶; se estima que el riesgo vascular en los sujetos con PTI para, por ejemplo, la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), es al menos dos veces superior, especialmente elevado en el primer año tras el diagnóstico

y en su conjunto comparable al de otras enfermedades autoinmunitarias, e independiente de los recuentos plaquetarios⁹, reportándose un aumento del riesgo tromboembólico venoso en más del 8% de los pacientes¹⁰. El infarto agudo de miocardio, el accidente vascular cerebral y la ETEV se producen incluso con recuentos de plaquetas $< 30 \times 10^9/l$, y el porqué de este aumento del riesgo de ETEV y de eventos arteriales en la PTI sigue sin estar aclarado. Una revisión concluye que el riesgo de trombosis en este contexto es multifactorial¹¹; de hecho, Lambert et al.¹² dividen los factores de riesgo trombótico en aquellos relacionados con la propia enfermedad (incremento de micropartículas circulantes procoagulantes, estado proinflamatorio, plaquetas más inmaduras y apoptóticas), aquellos relacionados con el propio paciente y su comorbilidad (presencia de tres o más factores de riesgo cardiovascular, edad > 60 años, anticuerpos antifosfolípidos positivos o incremento de trampas extracelulares de neutrófilos^{13,14}, y aquellos relacionados con el tratamiento, por los efectos secundarios de, por ejemplo, las inmunoglobulinas intravenosas y los corticosteroides —agentes protrombóticos documentados—, la propia esplenectomía que conlleva un riesgo de ETEV relativamente alto o los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA), que también parecen aumentar el riesgo de episodios vasculares, aunque menos que cuando se administran para indicaciones distintas de la PTI¹⁵.

La revisión realizada por Rodeghiero⁶ encontró que el riesgo anual de eventos tromboembólicos en el contexto de la PTI era de 0.41-0.67, frente al 0.2-0.42 en la población general, concluyendo que parece existir un aumento del riesgo trombótico en los pacientes con PTI, influido especialmente por la edad y otros factores predisponentes para la trombosis, siendo este riesgo hasta 3-4 veces mayor en los pacientes esplenectomizados. Otro estudio retrospectivo estimó el riesgo anual de trombosis venosa en 0.39, frente a 0.71 para la trombosis arterial; la incidencia acumulada a los 5 años fue del 1.4% para la trombosis venosa y del 3.2% para la arterial¹⁶. Se advertía mayor riesgo trombótico en los pacientes > 60 años, con más de dos factores de riesgo trombóticos al diagnóstico o con empleo de corticosteroides. Además, se hace hincapié en prestar especial atención en esplenectomizados y ancianos. Otra publicación de 2018 reportó un aumento de la tasa de ETEV (4,05-5,32 por 1000 pacientes/año) en comparación con la población general, si bien las tasas de infarto agudo de miocardio (1,13% frente a 1,30%) y de accidente vascular cerebral isquémico (2,09% frente a 2,56%) eran similares en ambos grupos¹⁷. Por otro lado,

algunos tratamientos usados en primera línea, como los corticosteroides y las inmunoglobulinas intravenosas, no están exentos de riesgo trombótico. Por ejemplo, los corticosteroides en dosis baja (equivalente de prednisona < 5 mg/día) se asocian a un riesgo dos veces mayor de embolia pulmonar (*odds ratio* [OR]: 1,8; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,3-2,4), mientras que con una dosis alta (prednisona > 30 mg) se estima un riesgo 10 veces mayor (OR: 9,6; IC95%: 4,2-20,5)¹⁸.

En el momento actual, los TPO-RA constituyen el tratamiento de elección como segunda línea de tratamiento¹⁹ en los pacientes con PTI crónica refractaria a tratamientos previos. Si bien se considera que el fostamatinib es una opción a considerar en pacientes con alto riesgo trombótico, otros autores²⁰ valoran la posibilidad de asociar anticoagulación o antiagregación una vez que el recuento de plaquetas sea $\geq 50 \times 10^9/L$, de forma similar a como se hace con otros tratamientos, como por ejemplo el luspatercept en la beta-talasemia dependiente de transfusión²¹. Provan et al.²², en pacientes que requieren una segunda línea de tratamiento, afirman la necesidad de evaluar regularmente el riesgo trombótico, tanto por la clínica como con pruebas de laboratorio, y señalan que en pacientes añosos, con comorbilidad o con antecedente de trombosis, o con anticoagulante lúpico positivo, se debe considerar una alternativa a los TPO-RA, indicando que en este contexto el fostamatinib puede ser una opción válida. Curiosamente, en esta publicación se presenta el caso de una paciente refractaria en la cual el uso de fostamatinib permitió espaciar el empleo concomitante de inmunoglobulinas intravenosas a cada 3-6 semanas; para estas, el riesgo trombótico reportado en la literatura oscila entre el 0,6% y el 3% por paciente, y entre el 0,15% y el 1,2% por ciclo de tratamiento¹⁸, siendo más frecuente la trombosis arterial que la venosa (hasta cuatro veces más).

En relación con el riesgo trombótico de los TPO-RA, para el romiplostim la incidencia de acontecimientos trombóticos o tromboembólicos observada en los ensayos clínicos fue del 6,0% frente al 3,6% en los pacientes que recibieron placebo²³. Para el eltrombopag también se observaron²⁷ acontecimientos tromboembólicos en pacientes con PTI que presentaban recuentos de plaquetas bajos y normales. Con avatrombopag se produjeron episodios tromboembólicos (arteriales o venosos) en el 7% de los pacientes²⁴, y en una publicación reciente²⁵, con 75 pacientes de 37 a 77 años, con PTI en distintas fases de tratamiento, no se reporta ningún evento tromboembólico, incluso en aquellos que llegaron a tener un recuento de plaquetas $\geq 400 \times 10^9/L$.

Para el fostamatinib se reporta una incidencia de eventos tromboembólicos menor, del 0,7%²⁶, y por ello se efectúa su recomendación. De cualquier manera, si bien los estudios están sujetos a interpretación, las pruebas realizadas *in vitro* no muestran de manera consistente un aumento de la actividad plaquetaria que explique esta aparente asociación entre la PTI y los TPO-RA¹¹. De hecho, los resultados de la revisión y metaanálisis de Dong et al.²⁷ sugieren que los pacientes con PTI tratados con TPO-RA presentan un riesgo no significativamente mayor de eventos trombóticos globales, arteriales y venosos, en comparación con un grupo control (riesgo relativo: 1,73, 1,98 y 1,06, respectivamente), con una tasa en el conjunto de pacientes analizados (2109, en 17 ensayos clínicos aleatorizados) del 2,2%. Si es cierto que, al igual que lo reportado por otros autores, observan un mayor riesgo en pacientes de edad avanzada, con antecedentes de trombosis o que reciben TPO-RA durante mucho tiempo. Este riesgo en el contexto de la PTI es lógico si se consideran los aspectos epidemiológicos referidos al inicio y que el riesgo de ETEV aumenta con la edad, en especial por la mayor comorbilidad y otros factores de riesgo trombótico en este grupo de población^{28,29}. Recientemente el RIETE (Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica)³⁰ reportaba que, de los 100.000 pacientes con enfermedad tromboembólica confirmada incluidos en el registro entre 2001 y 2021, el 47,9% eran de edad avanzada (> 70 años), y de ellos, el 58,2% eran mujeres. Por otro lado, como se reconoce en la literatura, el principal factor de riesgo de recurrencia para la ETEV es el antecedente de enfermedad tromboembólica, en especial en pacientes que sufren un evento tromboembólico no provocado o con factores de riesgo ya sean permanentes o heredados³¹, siendo el riesgo independiente de la edad. Para otros autores³², dado que el envejecimiento de la población mundial se está acelerando rápidamente (de 461 millones de personas mayores de 65 años en 2004 a unos 2000 millones en 2050), es probable que la PTI se convierta cada vez más en una enfermedad de la tercera edad, como la propia ETEV. En este trabajo, si bien no se incluye grupo control, en 451 pacientes de edad avanzada, entre ellos 134 tratados con TPO-RA, la tasa de trombosis fue de 1,7 por 100 pacientes/año y aumentó significativamente con la presencia de factores de riesgo cardiovascular —subrayándose la diabetes— y de trombosis previas, pero no por el uso de TPO-RA. Una revisión extensa de Moulis et al.³³ para evaluar los factores de riesgo de trombosis, tanto venosa como arterial, en adultos con PTI primaria, incluyendo los

tratamientos de la PTI, realiza un seguimiento de 7225 pacientes adultos desde 2009 a 2015 y encuentra que los factores de riesgo para trombosis arterial son los mismos que los descritos en la población general, mientras que para la trombosis venosa los más importantes son la edad (≥ 60 frente a < 40 años, *hazard ratio* [HR] 2,22; IC95%: 1,39-3,53), el antecedente de ETEV (HR: 4,38; IC95%: 1,07-18,02), la esplenectomía (HR: 3,22; IC95%: 2,06-3,03), la exposición a inmunoglobulinas intravenosas (HR: 2,30; IC95%: 1,41-3,75) y el uso de corticosteroides (HR: 3,29; IC95%: 2,39-4,53). En relación con los TPO-RA, describe una HR de 3,16 (IC95%: 2,04-4,88), pero de los 25 pacientes que sufrieron un episodio trombótico venoso solo tres no presentaban ningún factor de riesgo adicional (tres mujeres menores de 50 años), por lo que subrayan esa coexistencia de factores de riesgo asociados. La revisión realizada por Tjepkema et al.³⁴ concluye que no existe una relación estadísticamente significativa entre la trombosis y el uso de TPO-RA, y esto implica que no puede demostrarse un mayor riesgo de eventos tromboembólicos incidentes en los pacientes bajo tratamiento con TPO-RA en comparación con los pacientes con PTI sin tratamiento con TPO-RA. Otro metaanálisis realizado por Catalá-López et al.¹⁵ incluyendo ocho ensayos controlados aleatorizados con TPO-RA ($n = 1180$ pacientes) para identificar posibles factores de riesgo de ETEV, estimó una frecuencia de ETEV del 3,1% (IC95%: 1,8-4,4) para los pacientes que recibieron TPO-RA en comparación con el 1,7% (IC95%: 0,3-3,1) para los controles. Los pacientes que recibieron TPO-RA, frente a los controles, mostraron un aumento del riesgo absoluto del 1,8% (IC95%: -0,1 a 3,6) y un aumento del riesgo de tromboembolia del 49,3%, por lo que concluyen que los TPO-RA mostraban una tendencia numérica, no estadísticamente significativa, a aumentar la aparición de tromboembolia en comparación con los pacientes controles.

La experiencia en nuestro centro, desde la disponibilidad de uso de los TPO-RA a partir del año 2018, es que sobre unos 75 pacientes en seguimiento por PTI en los últimos 6 años hemos diagnosticado tres casos de ETEV. Dos de ellos fueron en mujeres mayores de 65 años, una con una PTI de nuevo diagnóstico y marcada insuficiencia venosa periférica que presentó una trombosis venosa profunda de la vena femoral común bajo tratamiento con dexametasona y un recuento plaquetario de $8 \times 10^9/l$, y la otra con PTI crónica, multi-refractaria, de aproximadamente 20 años de evolución, en tratamiento con un tercer TPO-RA y que sufrió una tromboembolia pulmonar, presentando en el momento

del diagnóstico un recuento de plaquetas de $142 \times 10^9/l$; en el estudio efectuado se detectó anticoagulante tipo lúpico con positividad fuerte (1,62), confirmado posteriormente. El tercer caso, un varón de 53 años, hipertenso, fumador y con sobrepeso, con diagnóstico de PTI primaria refractaria, esplenectomizado 20 años atrás y bajo tratamiento con TPO-RA desde hacía 4 años, tras una recaída tardía en su PTI en 2018 y que tras recibir tres nuevos ciclos de dexametasona presentó una nueva recaída y necesidad de tratamiento 2 años después, presentando un tromboembolia pulmonar aproximadamente 2 semanas posterior a una infección respiratoria no consolidativa de vías bajas. Por lo tanto, se puede observar que, en todos los casos, se trata de pacientes con factores de riesgo asociados para ETEV no relacionados con los TPO-RA, además de que la propia PTI *per se* podría conferir un riesgo basal alto.

Otros aspectos clave al seleccionar el tratamiento son la eficacia y el riesgo infeccioso. En relación a este último, se sabe que con la edad aumenta la propensión a infecciones y ello condiciona una mayor mortalidad y morbilidad, por disminución de la capacidad del sistema inmunitario para combatir infecciones una vez que se producen defectos funcionales, como disminución de la fagocitosis, quimiotaxis y producción de citocinas, o una producción defectuosa de anticuerpos, entre otros cambios³⁵. Un estudio realizado en 2001 evaluó a 134 pacientes con un seguimiento de 20 años: el 9% (12/134), todos ellos con trombocitopenia grave, presentaban enfermedad refractaria y sufrían un riesgo de muerte de 4,2 (IC95%: 1,7-10,0), y en estos, la hemorragia y la infección contribuyeron por igual a la mortalidad³⁶. Ocho pacientes (6%) con recuentos plaquetarios $> 30 \times 10^9/l$ mientras recibían tratamiento de mantenimiento presentaron una mortalidad solo ligeramente superior a la de la población general. En relación con las infecciones, el estudio señala como factor de riesgo el uso de corticosteroides u otros tratamientos inmunosupresores en el grupo de pacientes refractarios. Hay que señalar que en esa época no se disponía de opciones de tratamiento como los TPO-RA, que curiosamente pueden reducir no solo el riesgo de hemorragias sino también el de infecciones en los ancianos³², a diferencia de otros tratamientos nuevos, como por ejemplo el fostamatinib, ya que durante su desarrollo clínico las infecciones leves fueron algo más frecuentes en los pacientes con fostamatinib que en aquellos con placebo, aunque las tasas de infecciones moderadas o graves fueron similares en ambos grupos (8% vs. 6%). No obstante, dado que la tasa de mortalidad por infección determinada en

los ensayos clínicos de fostamatinib para la artritis reumatoide fue de 0,20 por 100 personas/año (IC95%: 0,09-0,38), se recomienda monitorizar la incidencia de infecciones oportunistas y de infecciones graves³⁷. Este riesgo infeccioso también se relaciona con otro efecto secundario reportado, la neutropenia —descrita en el 7% de los pacientes tratados, siendo neutropenia febril en el 1%—, que puede requerir una reducción de dosis e incluso la suspensión temporal o definitiva del tratamiento³⁸. Por otro lado, la eficacia reportada es menor comparativamente con los TPO-RA, con una tasa de respuestas esperada del 18-43%, que contrasta con el 70-80% reportado con romiplostim y eltrombopag, y con la respuesta del 65% a los 8 días de tratamiento reportada con avatrombopag¹⁹, por no hablar de la posibilidad de discontinuación del tratamiento, que aún no ha sido explorada en estudios controlados ni en la vida real, aunque no es menos cierto que las poblaciones de estudio en los ensayos clínicos eran de pacientes mayoritariamente multirrefractarios. Con todo, la experiencia personal de los autores en relación al uso en monoterapia de fostamatinib difiere, e incluso en combinación con TPO-RA también reportamos experiencias diferentes, aunque en la literatura hay autores que comunican experiencias exitosas de uso combinado, por ejemplo de fostamatinib y avatrombopag en pacientes primariamente refractarios al agonista³⁹, si bien se reconoce la necesidad de más estudios con mayor número de pacientes para poder establecer recomendaciones en este sentido. Se han publicado los resultados de un consenso español sobre el manejo de la PTI y los panelistas mostraron su desacuerdo en relación a esta recomendación de priorizar el uso de fostamatinib sobre los TPO-RA en pacientes de alto riesgo trombótico⁴⁰.

Conclusiones

A la luz de lo expuesto, parece claro que el riesgo trombótico en el contexto de la PTI es multifactorial, que la PTI *per se* comporta un riesgo basal de enfermedad tromboembólica y que el efecto que pueda tener el uso de TPO-RA no será tan definitivo como para evitarlos en algunos pacientes. Lo que probablemente sí sea mandatorio es la necesidad de distinguir entre aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado que precisan tratamiento y aquellos que no lo tienen y en los que el tratamiento podría aumentar la incidencia de eventos trombóticos, si bien esto puede resultar especialmente complicado atendiendo al perfil de la mayoría de los pacientes y a la propia enfermedad. De hecho, el RIETE subraya la mayor incidencia a mayor edad y en el sexo

femenino, y con otros factores de riesgo habitualmente presentes en los pacientes con PTI a partir de cierta edad. Aunque los estudios, de forma global, indican que cualquier aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica no es significativo y está relacionado con características específicas de los pacientes, es necesario ser observadores y recopilar más datos a largo plazo. Por lo tanto, evaluar los perfiles de riesgo individuales de los pacientes al considerar el uso de TPO-RA parece, en este momento, una actitud sensata, antes de evitar de forma concluyente su uso y limitar el beneficio terapéutico para el paciente, especialmente porque la mayor tasa de cronicidad en PTI, y por lo tanto la mayor necesidad potencial de tratamiento, se da en pacientes de mayor edad que, basalmente, tienen más riesgo tromboembólico, con independencia del diagnóstico de PTI, y para los que otras alternativas terapéuticas no están recomendadas (como la esplenectomía) o presentan menor eficacia, por lo menos en los ensayos clínicos (como el fostamatinib), y que comportan otros riesgos, por ejemplo de infecciones; riesgo menor con el uso de TPO-RA. Cuando se usen estos fármacos, lo recomendable es emplear siempre la dosis más baja que permita mantener un recuento de plaquetas seguro ($\geq 30-50 \times 10^9/l$), en especial si se prescriben a pacientes con antecedentes de episodios tromboembólicos, debido a la falta de estudios que hayan incluido esta población en sus análisis. Dicha recomendación se recoge ya en las fichas técnicas de los distintos agonistas. Finalmente, cabe destacar la ausencia de datos en nuestro país y sería perentorio conocer la salud cardiovascular de los pacientes con PTI en seguimiento en los centros de nuestra geografía, para estimar el riesgo tromboembólico asociado y contribuir a una mayor individualización de los tratamientos.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos

personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population based study and literature review. *Eur J Haematol.* 2009;83:83-9.
2. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol.* 2009;145:235-44.
3. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol.* 2010;85:174-80.
4. Yong M, Schoonen WM, Li L, Kanas G, Mowat F, Fryzek J, et al. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br J Haematol.* 2010;149:855-64.
5. Palandri F, Rossi E, Bartoletti D, Ferretti A, Ruggeri M, Lucchini E, et al. Real-world use of thrombopoietin receptor agonists in older patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2021;138:571-83.
6. Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Hematol.* 2016;91:39-45.
7. Álvarez-Román MT, Fernández-Bello I, Jiménez-Yuste V, Martín-Salces M, Arias-Salgado EG, Rivas Pollmar MI, et al. Procoagulant profile in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2016;175:925-34.
8. Álvarez Román MT, Fernández Bello I, Arias-Salgado EG, Rivas Pollmar MI, Jiménez Yuste V, Martín Salces M, et al. Effects of thrombopoietin receptor agonists on procoagulant state in patients with immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2014;112:65-72.
9. Lozano ML, Sanz MA, Vicente V, coordinadores. Directrices de diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la PTI. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2021. Disponible en: <https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf>.
10. Takagi S, Suzuki I, Watanabe S. Risk of thromboembolism in patients with immune thrombocytopenia. *J Hematol Thromb Dis.* 2015;3:185.
11. Swan D, Newland A, Rodeghiero F, Thachil J. Thrombosis in immune thrombocytopenia — current status and future perspectives. *Br J Haematol.* 2021;194:822-34.
12. Lambert C, Maitland H, Ghanima W. Risk-based and individualised management of bleeding and thrombotic events in adults with primary immune thrombocytopenia (ITP). *Eur J Haematol.* 2024;112:504-15.
13. Justo Sanz R, Monzón Manzano E, Fernández Bello I, Álvarez Román MT, Martín Salcés M, Rivas Pollmar MI, et al. Platelet apoptosis and PAI-1 are involved in the pro-coagulant state of immune thrombocytopenia patients treated with thrombopoietin receptor agonists. *Thromb Haemost.* 2019;119:645-59.
14. Lozano ML, Garabet L, Fernández-Pérez MP, De los Reyes-García AM, Díaz-Lozano P, García-Barbera N, et al. Platelet activation and neutrophil extracellular trap (NET) formation in immune thrombocytopenia: is there an association? *Platelets.* 2020;31:906-12.
15. Catalá-López F, Corrales I, De la Fuente-Honrubia C, González-Bermejo D, Martín-Serrano G, Montero D, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc).* 2015;145:511-9.
16. Ruggeri M, Rodeghiero F. Thrombotic risk in patients with immune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2016;172:144-6.
17. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood.* 2018;131:1172.
18. Takagi S, Suzuki I, Watanabe S. Risk of thromboembolism in patients with immune thrombocytopenia. *J Hematol Thromb Dis.* 2015;3:185.
19. Mingot-Castellano ME, Canaro Hirnyk M, Sánchez-González B, Álvarez-Román MT, Báñez-García A, Bernardo-Gutiérrez A, et al. Recommendations for the clinical approach to immune thrombocytopenia: Spanish ITP Working Group (GEPTI). *J Clin Med.* 2023;12:6422.
20. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica.* 2019;104:1112-23.
21. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. A phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent β -thalassaemia. *N Engl J Med.* 2020;382:1219-31.
22. Provan D, Thachil J, Álvarez Román MT. Addressing thrombosis concerns in immune thrombocytopenia: the role of fostamatinib in immune thrombocytopenia management. *Expert Rev Hematol.* 2024;17:55-66.
23. AEMPS. Ficha técnica de romiplostim. (Consultado el 6-4-2024.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08497005/FT_08497005.html.
24. AEMPS. Ficha técnica de avatrombopag. (Consultado el 6-4-2024.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191373/FT_1191373.html.
25. Virk Z, Leaf R, Kuter D, Goodarzi K, Connell N, Connors JM, et al. Avatrombopag for adults with early versus chronic immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2024;99:155-62.
26. Cooper N, Altomare I, Thomas MR. Assessment of thrombotic risk during long-term treatment of immune thrombocytopenia with fostamatinib. *Ther Adv Hematol.* 2021;12:1-12.
27. Dong Y, Xia Z, Zhou J. Risk of thrombotic events in immune thrombocytopenia patients treated with thrombopoietic agents: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2023;21:69.
28. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol.* 2008;83:97-102.
29. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB, McNamara PM, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med.* 1983;74:1023-8.
30. García Ortega A, Jiménez D, Pedro-Tudela A, Pérez-Ductor C, Fernández-Capitán C, Falgá C, et al. Age-related differences in the presentation, management, and clinical outcomes of 100,000 patients with venous thromboembolism in the RIETE registry. *Arch Bronconeumol.* 2024;60:143-52.
31. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med.* 2000;160:3415-20.
32. Palandri F, Santoro C, Carpenedo M, Cantoni S, Barcellini W, Carli G, et al. Management of elderly patients with immune thrombocytopenia: real-world evidence from 451 patients older than 60 years. *Thromb Res.* 2020;185:88-95.
33. Moulis G, Baricault B, Ekstrand C. Risk factors of thrombosis in adults with primary immune thrombocytopenia. A French nationwide cohort study. *Blood.* 2018;132(Suppl 1):3745.
34. Tjepkema M, Amini S, Schipperus M. Risk of thrombosis with thrombopoietin receptor agonists for ITP patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;171:103581.
35. Bulut O, Kilic G, Domínguez-Andrés J, Netea MG. Overcoming immune dysfunction in the elderly: trained immunity as a novel approach. *Int Immunol.* 2020;32:741-53.
36. Portielje J, Westendorp R, Kluijn-Nelemans H, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001;97:2549-54.
37. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de fostamatinib (Tavlesse®) en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria (PTI) crónica resistente a otros tratamientos. (Fecha de actualización: 28 de marzo de 2022.) Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-fostamatinib-tavlesse-en-pacientes-adultos-con-trombocitopenia-inmunitaria-pti-cronica-resistente-a-otros-tratamientos>
38. EMA. Ficha técnica de fostamatinib. (Consultado el 7-4-2024.) Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2021/20210818152472/anx_152472_es.pdf.
39. Mingot Castellano ME. Avatrombopag (AVA) plus fostamatinib (FOS) combination efficacy and safety in patients with ITP. Presented at ASH, 9-12 December 2023, San Diego, USA, Poster #2596. Disponible en: https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ASH2023/aula/SUN_2596_ASH2023.
40. González López TJ, Jarque Ramos I, coordinadores. Recomendaciones PTI. Consenso Delphi. Evaluación de la práctica clínica habitual en España ante la llegada de nuevos fármacos para el tratamiento de la PTI. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Disponible en: <file:///C:/Users/ccomp/Downloads/Slide-Kit-Resultados-Consenso-Delphi-PTI.pdf>.