IV Jornada Nacional de

Trombocitopenia Inmune [PTI]

Madrid

21 de mayo 2025

Comunicaciones Orales
Casos Clínicos

Organizado por:

GRUPO ESPAÑOL PTI

SEHH FEHH

Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Fundación Española de Hematología y Hemoterapia

© Copyright de los textos: los autores

© Copyright de la edición: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)
y Grupo Español de Trombocitopenia Inmune (GEPTI)

ISBN: 978-84-09-73115-2
Fecha de publicación: mayo de 2025

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de producción, sin la autorización por escrito de los titulares del copyright.

IV Jornada Nacional de
Trombocitopenia Inmune [PTI]

Sumario

Sumario

Comunicaciones

Evaluación de la efectividad y seguridad de Avatrombopag en pacientes con púrpura trombocitopénica primaria (PTI) que hacen switch desde Eltrombopag o Romiplostim: un subanálisis del estudio avespa realizado por el grupo español de PTI (GEPTI) 8

C. Pascual Izquierdo, B. Sánchez González, M. Canaro Hirnyk, G. García-Donas, M. Menor Gómez, S. Monsalvo Saornil, M. T. Álvarez Román, A. Ortiz López, B. Pedrote Amador, D. Zafra Torres, I. Caparrós Miranda, A. Ortuzar Pasalodos, N. Revilla Calvo, J. M. Bastida Bermejo, E. Chica Gullón, M. Alvarellos, R. Jiménez Bárcenas, S. Bernat, D. Martínez Carballeira, S. Lakhwan, E. López Ansoar, E. Moreno Beltrán, L. Lorenzo Vizcaya, M. Lasa Eguialde, M. E. Mingot Castellano, M. Canet, G. Caballero Navarro, A. Cuesta, M. A. Aguirrer, A. De Laiglesia, T. Arquero, I. González Gascón y Marín

Perfil HLA en pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune: comparación con individuos sanos e implicaciones pronósticas 12

Y. L. Molina Cabrera, J. González de Pablo, M. A. Moreno Hidalgo, J. L. Vicario, A. Sanz Rupérez, A. De La Cruz Benito, A. Galán Codesal, J. Zubicaray Salegui, N. Santiesteban Rodríguez, G. López de Hontanar Torres, J. Sevilla Navarro, E. Sebastián Pérez

Empleo de Avatrombopag en la trombocitopenia inducida por quimioterapia: estudio retrospectivo en pacientes hematológicos 17

A. Alonso Carballo, M. López López-Cepero, M. Jiménez Moya, S. Pérez León, L. García-Mañó, J. M. Sánchez Raga, L. Bento de Miguel, A. Novo García, G. Puget i Juan, B. Galmés Sureda, A. Sampol Mayol, M. Canaro Hirnyk

Perfil clínico y características plaquetarias de pacientes con PTI en tratamiento con Fostamatinib 21

A. Mendoza Martínez, M.A. Hernández Arriaza, E. Monzón Manzano, P. Acuña Butta, E. García Arias-Salgado, J. M. Martín de Bustamante González-Iglesias, E. Rivas Pollmar, MI; García Pérez, M. Martín Salcés, M. Gutiérrez Alvariño, V. Jiménez Yuste, R. Kapur, N. Butta Coll, M. T. Álvarez Román

Avatrombopag: más allá de la eficacia. Experiencia de un centro 26

M. R. López, E. Y. Romero Ventoso, M. E. López Ansoar, A. Amoedo Bastos, C. Albo López

Impacto del estudio de médula ósea en pacientes con trombocitopenia inmune primaria 29

M. A. Hernández Arriaza, A. Mendoza Martínez, M. I. Rivas Pollmar, M. Velasco Troyano, G. Maortua Langdon, J. M. Martín de Bustamante González-Iglesias, M. Gasior Kabat, M. Martín Salcés, E. García Pérez, M. Gutiérrez Alvariño, V. Jiménez Yuste, M. T. Álvarez Román

Avatrombopag en el tratamiento de la trombocitopenia inmune. Experiencia de un centro 34

M. S. Schayman Blanco, A. Ramírez López, C. Rodríguez Barranco, P. Palmeiro Felipe, R. Garrido Bellvis, R. Crozzoli, A. Camacho Valencia, E. Garrido Leal, I. Leitón Bautista, S. Moreno Ramírez, N. Alba Urdiales, L. Parrilla Navamuel, J. Cartier Gómez, I. Alonso Aldama, A. Román Barbero, K. G. Albiño Salazar, E. Botón Contreras, E. Albizua Huarte, G. Rodríguez Pérez, Mi. Gómez Roncero, M. O. Abío Calvete, J. Cuesta Tovar

Sumario

Casos Clínicos

Trombocitopenia fuera del radar: cuando la sospecha diagnóstica es fundamental 37
D. Clavo Martín, A. Fernández Sánchez, P. García Jaén, C. T. Fuentes Morales, C. Santos Marcos, R. Malaver Campos, C. Puerta Vázquez, E. Zapata Tapia, N. Martín Vergara, I. Perales Cía, F. Lorenz Prieto, P. Núñez Medina, J. Pallo Espinoza, A. Núñez Nuno, J. M. Velasco Álvarez, M. Figueroa Nombela, J. F. Lozano Sánchez, H. Nieto Gascón, L. Díaz Ajenjo, C. Prieto, B. Rey Bua, R. Benito, J. R. González Porras, J. M. Bastida Bermejo

Trombocitopenia grave y sangrado amenazante para la vida en paciente con carcinoma de endometrio en tratamiento con Dostarlimab: a propósito de un caso 41
A. Fernández Sánchez, P. García Jaén, P. Reguera Puertas, D. Clavo Martín, C. T. Fuentes Morales, C. Carmen Santos, R. J. Malaver Campos, R. Azibeiro Melchor, M. Sierra Pacho, C. Puerta Vázquez, E. G. Zapata Tapia, F. Lorenz Prieto, H. Nieto Gascón, I. Perales Cía, J. Pallo Espinoza, J. F. Lozano Sánchez, J. A. Núñez Zuno, J. M. Álvarez Velasco, M. Figueroa Nombela, P. Núñez Medina, N. Martín Vergara, B. Rey Búa, J. R. González Porras, J. M. Bastida Bermejo

Pancitopenia y clínica hemorrágica: escorbuto en la consulta del siglo XXI 47
C. I. Morellón Peña, E. García Pérez, A. Mendoza Martínez, I. Sánchez Vadillo, S. C. Galván Platas, A. C. Leal, M. T. Álvarez Román, V. Jiménez Yuste

Cuando el diagnóstico de PTI no lo es todo ¿qué se puede pasar por alto en casos refractarios? 54
M. Velasco Troyano, E. García Pérez, A. Mendoza Martínez, M. Hernández Arriaza, G. Maortua Langdon, V. Jiménez Yuste, M. T. Álvarez Román

De la escasez a la fibrosis: una historia de plaquetas, fármacos y médula ósea 59
N. Peiró Llorca, E. Chica Gullón, C. Escolano Escobar, R. Alonso Trillo, F. S. Herrera, A. Franganillo Suárez, I. Delgado Trillo, N. Somolinos de Marcos, M. T. Palomo Esteban, L. García Alonso, A. Cruz Gómez, S. J. Chen, I. Arnaiz Martín, B. Álvarez Núñez, L. Benito Parra, I. Camacho Castañeda, A. M. Martínez Ramos

Cuando volver a los orígenes puede darnos la respuesta 65
P. García-Jaén, C. Puerta, A. Fernández, A. Zurdo, J. M. Bastida, J. R. González-Porras,

Leucemia mielomonocítica crónica con trombocitopenia inmune: ¿coincidencia o asociación? 70
A. Sánchez Salto, I. González Gascón y Marín, E. Landete Hernández, J. A. Hernández Rivas

Sumario

Casos Clínicos

Éxito del tratamiento combinado en PTI refractaria **74**
J. M. Martín de Bustamante González-Iglesias, M. T. Álvarez-Román, M. I. Rivas-Pollmar, M. Martín-Salcés, M. Gutiérrez Albariño, E. García Pérez, V. Jiménez-Yuste

Trombopenia inmune asociada a otras citopenias. A propósito de una serie de casos **78**
J. Bañón Soria, P. González Marugán, A. Ortiz López, S. Osorio Prendes, C. Jiménez Chillón, M. Bastos-Oreiro, C. Pascual Izquierdo

Trombopenia aislada en gestante, la importancia del diagnóstico diferencial **83**
S. Galván Platas, I. Rivas Pollmar, I. Leal, A; Morellón, M. Gutiérrez, E. García, M. Martín, J. M. Martín de Bustamante, V. Jiménez Yuste, M. T. Álvarez Román

¿En casos de trombocitopenia no aclarada sería útil el despistaje de HPN? **87**
R. González Resina, J. E. Obregón Membreño, L. Fernández Cuezva, L. Etxebarria Bahíllo, R. Monleón Gil, L. Villarroya Martínez, M. M. Herrero Gutiérrez, C. Auria Caballero, C. Salvador Osuna, G. Caballero Navarro

Trombocitopenia inmune primaria (PTI) crónica y refractaria: la gran odisea **91**
M. T. Cobo Rodríguez, C. López Prieto, G. Pérez Calle, R. Bustelos Rodríguez

IV Jornada Nacional de
Trombocitopenia Inmune [PTI]

Comunicaciones

EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE AVATROMBOPAG EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA PRIMARIA (PTI) QUE HACEN SWITCH DESDE ELTROMBOPAG O ROMIPLOSTIM: UN SUBANÁLISIS DEL ESTUDIO AVESPA REALIZADO POR EL GRUPO ESPAÑOL DE PTI (GEPTI)

Pascual Izquierdo, C[1]; Sánchez González, B[2]; Canaro Hirnyk, M[3]; García-Donas, G[4]; Menor Gómez, M[5]; Monsalvo Saornil, S[6]; Álvarez Román, MT[7]; Ortiz López, A[1]; Pedrote Amador, B[8]; Zafra Torres, D[9]; Caparrós Miranda, I[10]; Ortuzar Pasalodos, A[11]; Revilla Calvo, N[12]; Bastida Bermejo, JM[13]; Chica Gullón, E[14]; Alvarellos, M[15]; Jiménez Bárcenas, R[16]; Bernat, S[17]; Martínez Carballeira, D[18]; Lakhwan, S[19]; López Ansoar, E[20]; Moreno Beltrán, E[21]; Lorenzo Vizcaya, L[22]; Lasa Eguialde, M[23]; Mingot Castellano, ME[8]; Canet, M[24]; Caballero Navarro, G[25]; Cuesta, A[26]; Aguirrer, MA[23]; De Laiglesia, A[6]; Arquero, T[12]; González Gascón y Marín, I[27]

[1]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; [2]Hospital del Mar, Barcelona; [3]Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca; [4]Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; [5]Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid; [6]Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid; [7]Hospital Universitario La Paz, Madrid; [8]Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; [9]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; [10]Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; [11]Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid; [12]Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid; [13]Hospital Universitario de Salamanca; [14]Hospital Universitario de Getafe, Madrid; [15]Hospital Universitario de Navarra; [16]Hospital de la Serranía de Ronda, Málaga; [17]Hospital Universitario de la Plana, Castellón; [18]Hospital Universitario Central de Asturias; [19]Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife; [20]Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo; [21]Hospital Costa del Sol, Marbella; [22]Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo; [23]Hospital Universitario de Donostia; [24]Hospital Universitario Mútua Terrassa, Barcelona; [25]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; [26]Hospital Sierrallana de Torrelavega, Santander; [27]Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.

Introducción

Los análogos del receptor de trombopoyetina (TPO-RA) se recomiendan como tratamiento de segunda línea en la trombocitopenia inmune (ITP). Avatrombopag (AVA) es el TPO-RA oral más recientemente aprobado para su uso en España y también se recomienda para uso en segunda línea. Hay datos limitados disponibles que describen los resultados favorables en pacientes que cambiaron de romiplostim o eltrombopag a AVA.

Objetivo

Nuestro objetivo principal en este estudio ha sido evaluar la efectividad y seguridad de AVA en pacientes con ITP que previamente habían seguido tratamiento con otro TPO-RA (romiplostim o eltrombopag) en un subanálisis del estudio *AVESPA*.

Material

El estudio *AVESPA* fue un estudio nacional, multicéntrico y retrospectivo realizado por el Grupo Español de ITP (GEPTI).

Este subanálisis incluyó a pacientes con ITP que comenzaron tratamiento con AVA desde julio de 2022 hasta enero de 2024 y que habían sido tratados previamente con otro TPO-RA.

El estudio evaluó las tasas y el tiempo hasta la respuesta (R) (> 50 × 10^9/L) y la respuesta completa (CR) (> 100 × 10^9/L), la duración de la respuesta (DOR), la pérdida de respuesta (LOR) y los eventos adversos (AE). Se aplicaron los principios de la Declaración de Helsinki.

Resultados

Un total de 268 pacientes fueron reclutados de 28 hospitales españoles con una mediana de seguimiento de 47 (IQR 30-58) meses. 159 (59,3%) pacientes habían sido tratados previamente con un TPO-RA, 65 (40,9%) con eltrombopag, 19 (11,9%) con romiplostim y 75 (47,2%) con ambos. Las principales características demográficas se describen en la **Tabla 1**. La pérdida de respuesta (35,8%, 57/159) y la baja eficacia y/o dependencia de corticoesteroides (45/159, 28,3%) fueron las razones más frecuentes para cambiar a AVA. Notablemente, el 43% de los pacientes respondieron a AVA a dosis intermedias (< 280 mg/semana), a pesar de haber cambiado de otro TPO-RA. El 79,7% de los pacientes con TPO-RA previo respondieron al tratamiento con AVA frente al 92,4% de aquellos que no recibieron TPO-RA previo (p < 0,001) **(Figura 1**). No hubo diferencia en la respuesta según el TPO-RA previo.

Conclusiones

- El análisis del estudio AVESPA demuestra que AVA es altamente efectiva en pacientes que previamente fueron tratados con romiplostim o eltrombopag, logrando altas tasas de respuesta incluso en aquellos con respuesta insuficiente a otros TPO-RA.
- Es preciso realizar un estudio específico definiendo como endpoint primario el análisis de la efectividad del switch de romi/eltrombopag a AVA.

Bibliografía

- Pascual-Izquierdo C, Sánchez-González B, Canaro-Hirnyk MI, García-Donas G, Menor-Gómez M, Gil-Fernández JJ, et al.; Spanish ITP Group (GEPTI) of the Spanish Society of Hematology and Hemotherapy (SEHH). Avatrombopag in immune thrombocytopenia: A real-world study of the Spanish ITP Group (GEPTI). Am J Hematol. 2024;99(12):2328-39. PMID: 39394928.

Tabla 1. Principales características de los pacientes con TPO-RA previo

Previous TPO-RA	No	Yes	Total	p-value
n (%)	109 (40.7)	159 (59.3)	268 (100.0)	
Sex, n (%)				**0.802**
• Female	62 (56.9)	93 (58.5)	155 (57.8)	
• Male	47 (43.1)	66 (41.5))	113 (42.2)	
Age at AVA start, median (IQR)	62 (45.8; 74.1)	58.4 (40.4; 71.9)	59.3 (42.3; 73)	**0.175**
Time since DG (mo), n (%)				**0.000**
• Newly	20 (18.7)	4 (2.5)	24 (9.0)	
• Persistent	25 (23.4)	15 (9.4)	40 (15.0)	
• Chronic	62 (57.9)	140 (88.1)	202 (75.9)	
ITP type, n (%)				**0.321**
• Primary	89 (81.7)	138 (87.9)	227 (85.3)	
• Secondary	17 (15.6)	17 (10.8)	34 (12.8)	
• Chronic liver disease	3 (2.8)	2 (1.3)	5 (1.9)	
Best response:, n (%)				**0.259**
• NR	6 (5.5)	15 (9.4)	21 (7.8)	
• R	8 (7.3)	18 (11.3)	26 (9.7)	
• CR	95 (87.2)	126 (79.2)	221 (82.5)	
Why changed to AVA, n (%)				**0.000**
• Low efficacy and/or CTC-dep	51 (47.7)	45 (28.3)	96 (36.1)	
• Loss of response	25 (23.4)	45 (28.3)	82 (30.8)	
• Convinience posology	7 (6.5)	32 (20.1)	39 (14.7)	
• Aes	3 (2.8)	13 (8.2)	16 (6.0)	
• More than one reason	14 (13.1)	10 (6.3)	24 (9.0)	
• n.a. (1st line)	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (1.1)	
• Given pre-surgery	4 (3.7)	0 (0.0)	4 (1.5)	
• Other	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.8)	
AVA, initial dose, n (%)				**0.361**
• 20 mg/d	95 (87.2)	128 (80.5)	223 (83.2)	
• 40 mg/d	6 (5.5)	15 (9.4)	21 (7.8)	
• Other	8 (7.3)	16 (10.1)	24 (9.0)	
AVA, current dose, ranges, n (%)				**0.007**
• <140 mg/week	31 (28.4)	33 (20.8)	64 (23.9)	
• 140 mg/week	15 (13.8)	22 (13.8)	37 (13.8)	
• 141-279 mg/week	3 (2.8)	16 (10.1)	19 (7.1)	
• 280 mg/week	6 (5.5)	24 (15.1)	30 (11.2)	
• n.a.	34 (31.2	49 (30.8)	83 (31.0)	
• Unknown	20 (18.3))	15 (9.4)	35 (13.1)	
Follow-up since AVA start (wk), median (iqi)	47 (29; 57.9)	47.9 (32; 59.4)	47.5 (30.4; 58.9)	**0.421**
Days to response, median (IQR)	11 (7; 14)	14 (10; 28)	13 (7.5; 21.5)	**0.000**
Concomitant tr with AVA, n (%)				**0.589**
• No	64 (58.7)	94 (60.3)	158 (59.6)	
• Yes	44 (40.4)	62 (39.7)	106 (40.0)	
• n.a.	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	
Concom dose reduced, n (%))				**0.001**
• No	8 (7.4)	36 (23.2)	44 (16.7)	
• Yes	36 (33.3)	32 (20.6)	68 (25.9)	
• n.a.	64 (59.3)	87 (56.1)	151 (57.4)	
Nº prev treat, median (IQR)	1 (1; 2)	3 (2; 5)	2 (1; 4)	**0.000**
LT at AVA start (x109/L), median (IQR)	28 (15.5; 42.5)	32 (11; 70)	30 (12; 55.5)	**0.205**

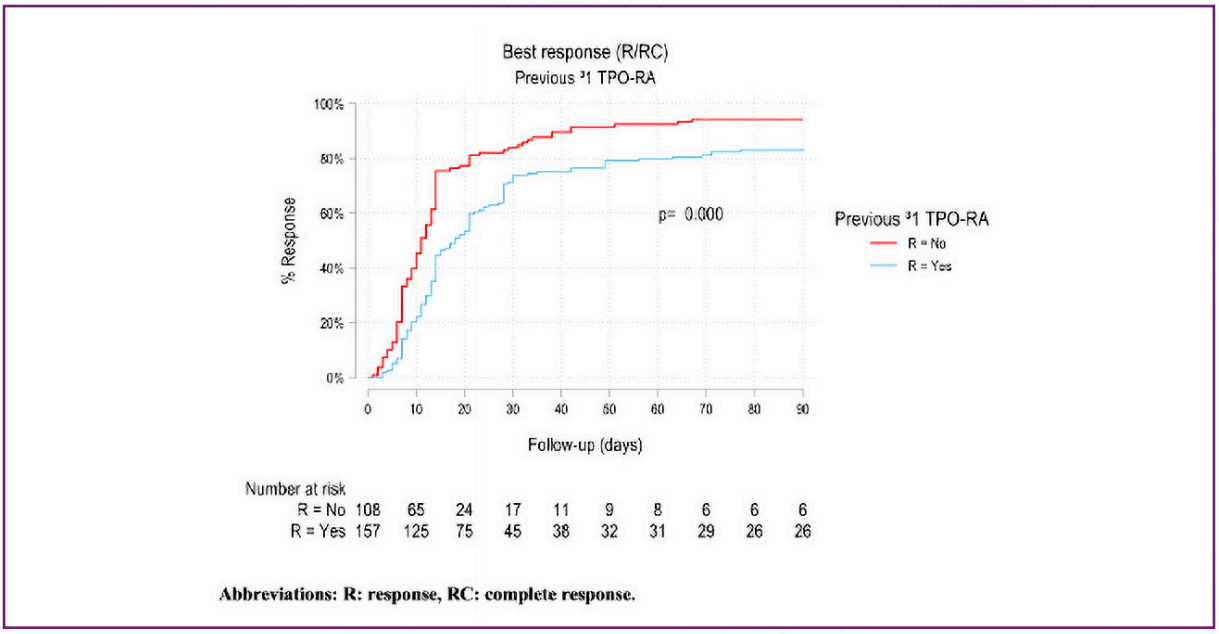

Figura 1. Mejor respuesta a avatrombopag con y sin TPO-RA previo.

PERFIL HLA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TROMBOCITOPENIA INMUNE: COMPARACIÓN CON INDIVIDUOS SANOS E IMPLICACIONES PRONÓSTICAS

Molina Cabrera, YL[1]; González de Pablo, J[1]; Moreno Hidalgo, MA[2]; Vicario, JL[2]; Sanz Rupérez, A[3]; De La Cruz Benito, A[3]; Galán Codesal, A[3]; Zubicaray Salegui, J[3]; Santiesteban Rodríguez, N[1]; López de Hontanar Torres, G[3]; Sevilla Navarro, J[3]; Sebastián Pérez, E[3]

[1]Fundación para la Investigación Biomédica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid; [2]Centro de Transfusión de Madrid; [3]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

Introducción

La trombocitopenia inmune (PTI) es un desorden autoinmune caracterizado por un recuento anormalmente bajo de plaquetas (< 100 × 10^9/L), lo que incrementa el riesgo de sangrado manifestándose como petequias, sangrado mucoso y, en casos menos frecuentes, sangrado interno. La trombocitopenia principalmente se debe a un incremento en la destrucción plaquetaria en el bazo, generalmente secundaria a la presencia de anticuerpos antiplaquetas[1]. En el desarrollo de enfermedades autoinmunes como la PTI, los factores genéticos y ambientales desempeñan un papel fundamental, siendo el sistema HLA clave en la regulación inmune[2]. En este contexto, se ha descrito que los megacariocitos pueden presentar antígenos a través de moléculas HLA de clase I, facilitando la activación de linfocitos T $CD8^+$, lo que podría contribuir a la fisiopatología de la PTI. Además, se ha demostrado que pueden transferir moléculas HLA-I cargadas con antígenos a las proplaquetas en condiciones *in vitro*[3]. Por otro lado, las plaquetas no expresan HLA de clase II, aunque se ha documentado una expresión transitoria en situaciones patológicas como la PTI[4].

Diversos estudios han explorado la asociación entre alelos del HLA y la susceptibilidad a la PTI, con resultados discordantes. Mientras algunos estudios no han encontrado una relación significativa[5], otros sí han identificado asociaciones entre alelos de HLA clase II, la infección por *Helicobacter pylori* y el desarrollo de PTI en adultos, incluyendo una diferente probabilidad de respuesta al tratamiento erradicador en función del patrón de HLA[6]. Asimismo, se han relacionado determinados alelos del HLA no solo con la susceptibilidad a desarrollar PTI, sino también con la evolución clínica y la respuesta al tratamiento, particularmente en población pediátrica[7]. Estos hallazgos han motivado el estudio del HLA como posible biomarcador en la PTI, tanto en términos de susceptibilidad como de progresión y respuesta terapéutica. No obstante, los resultados han sido inconsistentes, probablemente debido a limitaciones estadísticas, variabilidad poblacional y diferencias metodológicas entre los estudios.

Objetivo

Comparar el tipaje HLA entre pacientes con PTI y controles sanos para determinar su papel en la susceptibilidad a la PTI. Adicionalmente, analizar la asociación con la recuperación y la cronicidad en la cohorte de PTI para identificar potenciales biomarcadores pronósticos.

Material

Diseño del estudio y participantes

Se trata de un estudio observacional, prospectivo y trasversal que incluye 128 pacientes pediátricos con PTI primaria de etnia caucásica y un grupo control de 929 individuos sanos. Todos los pacientes con PTI fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (Madrid, España) desde 2007 hasta 2024. La recuperación de la PTI se evaluó en cada seguimiento, siguiendo los criterios estandarizados por el Grupo de Trabajo[8]. La recuperación completa se definió como un recuento de plaquetas ≥ 100 × 10^9/L durante 6 semanas sin tratamiento. La PTI de reciente diagnóstico se definió como la presencia de la enfermedad dentro de los 3 meses posteriores al diagnóstico, la PTI persistente (entre los 2 y 12 meses) y la PTI crónica (> 12 meses). El Comité de Ética del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús aprobó el protocolo experimental y el estudio de investigación se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y tras recibir el consentimiento informado de los participantes y/o padres/representantes legales.

Colección y preparación de muestras

La sangre periférica se obtuvo mediante venopunción en tubos con EDTA y se realizaron recuentos de células sanguíneas con un contador de células Coulter ACT Diff® (Beckman Coulter, Madrid, España). Las muestras se almacenaron a –80 °C hasta su posterior análisis en el Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid (CTCM).

Extracción de ADN, tipaje HLA y clasificación de supertipos

Para la extracción de ADN se utilizó el kit Gentra Puregene Blood Kit® (QIAGEN Inc., Venlo, Países Bajos). A partir del ADN purificado, se realizó el tipaje HLA mediante el protocolo LIFECODES SSO (*sequence-specific oligonucleotide*), utilizando la tecnología Luminex® (Immucor GTI Diagnostics, Inc., Waukesha, WI, EE. UU.).

Se analizó el tipaje HLA de baja resolución en controles sanos y pacientes con PTI. En el caso de los pacientes con PTI, también se realizó el tipaje HLA de alta resolución, lo que permitió agrupar los alelos HLA en supertipos de acuerdo con los sistemas de clasificación propuestos por Sidney *et al.*[9] para HLA clase I y Greenbaum *et al.*[10] para HLA clase II.

Análisis estadístico

Se emplearon tablas de contingencia considerando como variables independientes tanto los alelos como los supertipos HLA observados. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado (χ^2), aplicando el test exacto de Fisher cuando las frecuencias esperadas fueron inferiores a lo requerido. Siempre que fue posible, se calculó la *odds ratio* (OR) con su correspondiente intervalo de confianza del 95% para la variable dependiente. El análisis estadístico se ha realizado utilizando el paquete SPSS® Statistics 22.0 (IBM Corp., Chicago, IL, EE. UU.). La visualización se realizó utilizando GraphPad Prism® 8.0.1 (GraphPad Software, San Diego, CA, EE. UU.).

Resultados

Características de los pacientes

En el presente estudio se incluyeron 128 pacientes pediátricos, con una mediana de edad al diagnóstico de 5,83 años (IQR: 2,57-10,89). Del total, el 49,2% eran varones y el 50,8% mujeres. La mayoría de los pacientes (78,1%) alcanzaron la recuperación clínica. De estos pacientes recuperados, el 45% lo hizo durante la fase aguda, el 26% en la fase persistente y el 29% en la fase crónica de la enfermedad **(Tabla 1)**.

Tabla 1. Características clínico-biológicas de pacientes con PTI durante la recolección de muestras (n = 128)

Variable	% de pacientes
Edad al diagnóstico, mediana (rango)	5,83 (2,57-10,89)
Género	
• Varón	49,2 (63)
• Mujer	50,8 (65)
Recuperación	
• En fase aguda	45 (45)
• En fase persistente	26 (26)
• En fase crónica	29 (29)

Prevalencia de alelos HLA en pacientes con PTI

Al comparar la frecuencia de alelos HLA entre pacientes pediátricos con PTI y controles sanos, se observó un patrón general de distribución similar en ambas cohortes. No obstante, ciertos alelos mostraron diferencias relevantes en su prevalencia.

El alelo HLA-DRB1*13 fue más frecuente en el grupo control (12,5%) que en los pacientes con PTI (8,2%), lo que sugiere un posible efecto protector frente al desarrollo de la enfermedad. En contraste, los alelos HLA-*DRB1**01 (11,1% en controles *vs.* 15,6% en pacientes), HLA-*DRB1**14 (2,5 vs. 6,6%) y HLA-*DQB1**05 (16,4 *vs.* 25,8%) mostraron una mayor prevalencia en el grupo con PTI, lo que podría indicar una asociación con mayor susceptibilidad a la enfermedad **(Figura 1)**.

Alelos HLA como factores pronósticos en pacientes con PTI

En el análisis de los alelos HLA como posibles factores pronósticos en la evolución clínica de la PTI, se identificaron asociaciones significativas entre determinados alelos y distintas variables clínicas.

En relación con la probabilidad de recuperación, los alelos HLA-A*26 y HLA-*DQB1**02 se asociaron con una menor tasa de recuperación sugiriendo un posible valor como marcadores de mal pronóstico.

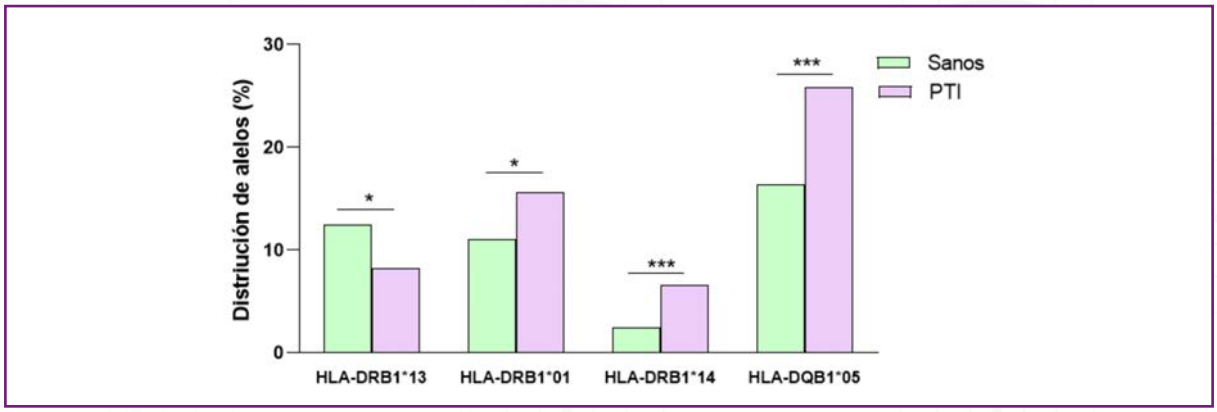

Figura 1. Comparación de la distribución de alelos entre los individuos sanos y los pacientes con PTI. Los alelos HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*14 y HLA-DQB1*5 muestran una mayor frecuencia en pacientes con PTI, mientras que HLA-DRB113 es más prevalente en individuos sanos. * p < 0,05; *** p < 0,001.

Cuando se analizó la recuperación en fase aguda (≤ 3 meses desde el diagnóstico), se observaron asociaciones positivas con los alelos HLA-A*32 y HLA-*DRB1**11, así como con los supertipos A*01 y B*62. En contraste, el supertipo A*02 se asoció con una menor probabilidad de recuperación temprana (OR: 0,44; IC 95%: 0,21-0,94; p = 0,033).

Respecto al riesgo de cronificación, el alelo HLA-C*04 se relacionó con una mayor probabilidad de evolución crónica de la enfermedad, mientras que el supertipo A*01 nuevamente mostró un efecto protector. Estos hallazgos se resumen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Alelos o supertipos HLA relacionados con el pronóstico de la PTI

Estudio	Alelo o supertipo	Pacientes NO recuperados	Pacientes SÍ recuperados	Valor de p	*Odds ratio*	Interpretación
Pronóstico de recuperación	HLA-A*26	17,9%	4%	p = 0,011	0,19 (IC 95%: 0,05-0,77)	**Menor** probabilidad de recuperación
	HLA-DQB*02	53,6%	32%	p = 0,036	0,41 (IC 95%: 0,17-0,96)	**Menor** probabilidad de recuperación
Pronóstico de recuperación (≤ 3 meses)	HLA-A*32	2,4%	15,6%	p = 0,005	7,46 (IC 95%: 1,48-37,63)	**Mayor** probabilidad de recuperación
	HLA-DR*11	15,7%	35,6%	p = 0,01	2,97 (IC 95%: 1,27-6,95)	**Mayor** probabilidad de recuperación
	Supertipo A*01	34,9%	57,8%	p = 0,013	2,54 (IC 95%: 1,21-5,36)	**Menor** probabilidad de recuperación
	Supertipo A*02	53%	33,3%	p = 0,033	0,44 (IC 95%: 0,21-0,94)	**Menor** probabilidad de recuperación
	Supertipo B*62	3,6%	13,3%	p = 0,04	4,1 (IC 95%: 0,97-17,28)	**Mayor** probabilidad de recuperación
Pronóstico de cronificación	HLA-C*04	15,6%	33,3%	p = 0,019	2,71 (IC 95%: 1,16-6,32)	**Mayor** probabilidad de recuperación
	Supertipo A*01	50,6%	31,4%	p = 0,031	0,445 (IC 95%: 0,21-0,94)	**Menor** probabilidad de recuperación

Conclusiones

- Nuestros resultados destacan el tipaje HLA como herramienta diagnóstica y pronóstica en PTI. Ciertos alelos del HLA se asociaron con la susceptibilidad y el pronóstico. En particular, el alelo HLA-A*32, incluido dentro del supertipo A*01, mostró una asociación significativa con una mayor probabilidad de recuperación aguda. Además, el supertipo A*01 se asoció tanto con una mayor probabilidad de recuperación aguda como con una menor probabilidad de cronificación. Este hallazgo es relevante, ya que la recuperación aguda y la cronificación son evoluciones clínicas opuestas, lo que refuerza la robustez de los resultados y sugiere un posible valor pronóstico del supertipo A*01.
- El análisis por supertipos HLA resulta útil en enfermedades raras y población pediátrica, al permitir agrupar alelos con funciones inmunológicas similares, aumentando el poder estadístico en cohortes pequeñas.
- Estos hallazgos podrían ayudar a personalizar el seguimiento y tratamiento de nuestros pacientes. El tipaje HLA podría apoyar el diagnóstico en algunos casos y ayudar a predecir la recuperación, identificando pacientes con mayor probabilidad de recuperación y aquellos con mayor riesgo de cronificación. Sin embargo, dada la complejidad del análisis del HLA se requieren estudios adicionales con un mayor número de pacientes y un metaanálisis internacional para confirmar estas asociaciones y su relevancia clínica.

Bibliografía

1. Berrueco R, Dapena JL, Sebastián E, Sastre A. [Controversies in the treatment of paediatric immune thrombocytopenia]. An Pediatr (Engl Ed). 2018;89(3):189.e1-189.e8. PMID: 30033108.
2. Negi RR, Bhoria P, Pahuja A, Saikia B, Varma N, Malhotra P, et al. Investigation of the possible association between the HLA antigens and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Immunol Invest. 2012;41(2):117-28. PMID: 21806423.
3. Zufferey A, Speck ER, Machlus KR, Aslam R, Guo L, McVey MJ, et al. Mature murine megakaryocytes present antigen-MHC class I molecules to T cells and transfer them to platelets. Blood Adv. 2017;1(20):1773-85. PMID: 29296823.
4. Boshkov LK, Kelton JG, Halloran PF. HLA-DR expression by platelets in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 1992;81(4):552-7. PMID: 1390243.
5 Stanworth SJ, Turner DM, Brown J, McCloskey D, Brown C, Provan D, et al. Major histocompatibility complex susceptibility genes and immune thrombocytopenic purpura in Caucasian adults. Hematology. 2002;7(2):119-21. PMID: 12186703.
6. Kuwana M, Ikeda Y. Helicobacter pylori and immune thrombocytopenic purpura: unsolved questions and controversies. Int J Hematol. 2006;84(4):309-15. PMID: 17118756.
7. El Neanaey WA, Barakat SS, Ahmed MA, El Nabie WM, Ahmed ME. The relation between HLA-DRB1 alleles and the outcome of therapy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. Egypt J Immunol. 2005;12(2):29-38. PMID: 17977208.
8. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113(11):2386-93. PMID: 19005182.
9. Sidney J, Peters B, Frahm N, Brander C, Sette A. HLA class I supertypes: a revised and updated classification. BMC Immunol. 2008;9:1. PMID: 18211710.
10. Greenbaum J, Sidney J, Chung J, Brander C, Peters B, Sette A. Functional classification of class II human leukocyte antigen (HLA) molecules reveals seven different supertypes and a surprising degree of repertoire sharing across supertypes. Immunogenetics. 2011;63(6):325-35. PMID: 21305276.

EMPLEO DE AVATROMBOPAG EN LA TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA: ESTUDIO RETROSPECTIVO EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS

Alonso Carballo, A; López López-Cepero, M; Jiménez Moya, M; Pérez León, S; García-Mañó, L; Sánchez Raga, JM; Bento de Miguel, L; Novo García, A; Puget i Juan, G; Galmés Sureda, B; Sampol Mayol, A; Canaro Hirnyk, M)

Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción

La trombocitopenia tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) o tras administración de tratamiento quimioterápico intensivo puede suponer un aumento en la morbimortalidad del paciente hematológico, incrementando el riesgo hemorrágico, precisando transfusiones de plaquetas periódicas y/o reduciendo intensidad de dosis de quimioterapia, por lo que se requieren nuevas estrategias de prevención y tratamiento.

Avatrombopag es un agonista del receptor de la trombopoyetina, cuya función es imitar los efectos biológicos de la trombopoyetina (TPO), estimulando el desarrollo y maduración de megacariocitos y aumentando así el recuento de plaqueta.

Objetivo

Nuestro objetivo es describir y analizar la experiencia con avatrombopag en pacientes adultos con trombocitopenia persistente secundaria a quimioterapia o aloTPH.

Material

Entre diciembre de 2023 y diciembre de 2024, un total de 23 pacientes hematológicos (mayores de 18 años) que recibían quimioterapia intensiva y presentaban un recuento plaquetario persistente inferior a 30×10^9/L durante más de 3 semanas fueron tratados con avatrombopag. Ninguno de los pacientes había recibido previamente otros agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA).

El tratamiento con avatrombopag se inició con una dosis de 20 mg/día (140 mg/semana). La recuperación plaquetaria se definió como: respuesta parcial (RP) > 30×10^9/L o respuesta completa (RC) > 100×10^9/L, sin necesidad de transfusiones de plaquetas durante al menos 7 días.

La dosis se incrementó a 40 mg/día (280 mg/semana) si el recuento plaquetario permanecía < 30×10^9/L después de 14 días. La trombocitopenia se monitorizó semanalmente durante un mínimo de un mes, registrándose también datos sobre transfusiones de plaquetas y efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 2 o menor y pudieron continuar los ciclos posteriores de su régimen de quimioterapia. No se administró avatrombopag a pacientes con antecedentes recientes de enfermedad cardiovascular o trombosis arterial/venosa.

Resultados

Las características demográficas de los pacientes se detallan en la **Tabla 1**. El 61% de los pacientes eran hombres y el 48% del total habían sido diagnosticados de síndrome linfoproliferativo. Además, el 52% de los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico intensivo y el 35% de ellos se habían sometido a un trasplante alogénico de médula ósea.

Tabla 1. Características de los pacientes (N = 23)

Características	N (%)
Mediana edad, años [rango]	58 [21-72]
Sexo	
• Hombre	14 (61%)
• Mujer	9 (39)
Diagnóstico	
• Síndromes linfoproliferativos	11 (48%)
• Neoplasias mieloproliferativas crónicas	5 (22)
• Leucemia aguda mieloide	3 (13)
• Mieloma múltiple	2 (9%)
• Aplasia medular	2 (9%)
ECOG [rango]	1 [0-2]
Causa de trombocitopenia secundaria	
• Quimioterapia intensiva	12 (52%)
• Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas	8 (35)
• Terapia CAR-T	3 (13%)
Clínica hemorrágica	
• Cualquier clínica hemorrágica	10 (43%)
• Cutáneo-mucosa	7 (30)
• Gastrointestinal	2 (9%)
• Hemorragia subaracnoidea	1 (4%)

Se inició avatrombopag a 20 mg/día (140 mg/semana), con incremento de dosis en 8 pacientes (35%) hasta 40 mg/día (280 mg/semana). A lo largo de un mes, se realizó un seguimiento semanal del recuento plaquetario, observándose un aumento mediano desde 12×10^9/L (valor basal) hasta $74{,}1 \times 10^9$/L (semana 4), como se muestra en la **Figura 1**.

De los 23 pacientes tratados, 19 (83%) respondieron al tratamiento: 11 (58% de los respondedores) alcanzaron una RP y 8 (42% de los respondedores) lograron una RC. La duración mediana del tratamiento fue de 47 días [18-218]. Avatrombopag demostró un buen perfil de

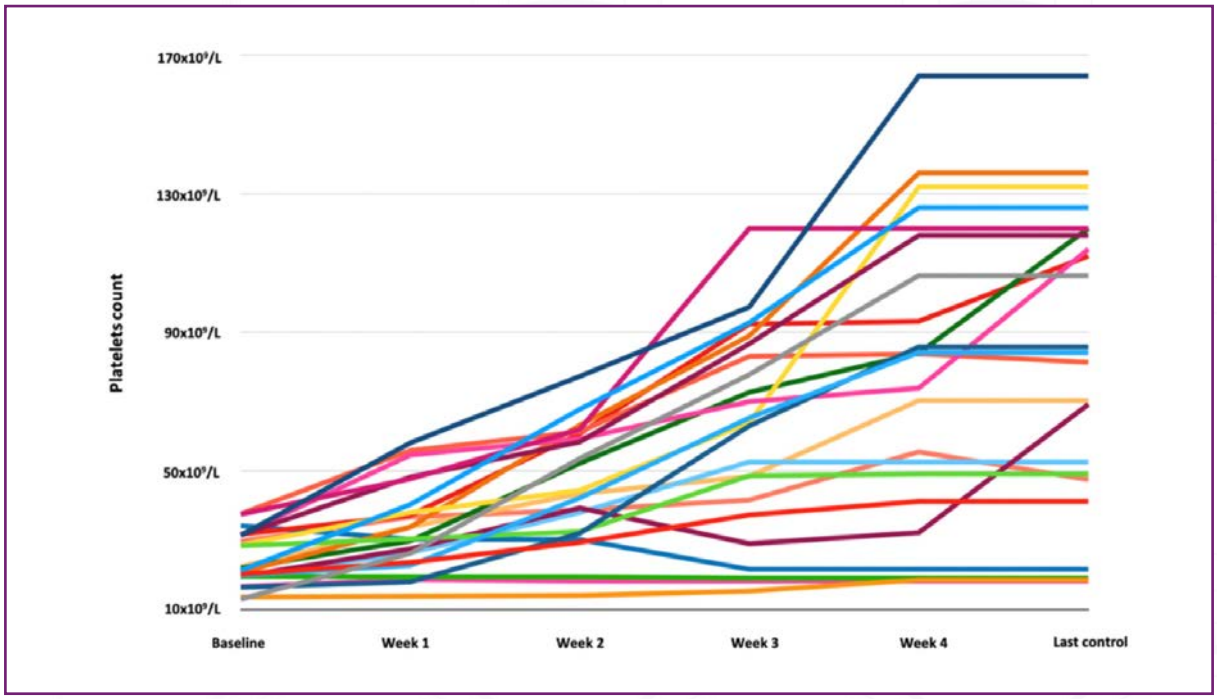

Figura 1. Monitorización semanal del recuento plaquetario. Cada paciente se representa con una línea de color, mostrando la evolución de la cifra de plaquetas durante el seguimiento semanal desde el inicio del tratamiento hasta su interrupción o el último control analítico.

tolerabilidad, sin eventos adversos graves, complicaciones hemorrágicas o eventos trombóticos asociados. Además, 13 pacientes (56%) no requirieron transfusiones de plaquetas y los 10 pacientes restantes (44%) recibieron una mediana de 8 transfusiones [rango: 2-27].

Destaca que 12 pacientes (52%) pudieron manejarse sin necesidad de hospitalización y en ningún caso fue necesario retrasar o reducir las dosis de tratamiento previsto.

Conclusiones

- Debido a la falta de consenso sobre el uso de TPO-RA en pacientes hematológicos con trombocitopenia inducida por quimioterapia, estos resultados sugieren que avatrombopag podría ser una opción de tratamiento eficaz.
- Su empleo parece aumentar el recuento plaquetario y disminuir la necesidad de transfusiones, lo que podría reducir el riesgo de hemorragia, acortar las estancias hospitalarias y reducir los costes.
- Sin embargo, son necesarios más estudios para confirmar estos resultados y establecer las dosis y duraciones óptimas del tratamiento.

Bibliografía

- Al-Samkari H, Kolb-Sielecki J, Safina SZ, Xue X, Jamieson BD. Avatrombopag for chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-haematological malignancies: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2022;9(3):e179-e189. PMID: 35240074.

- Al-Samkari H. Optimal management of chemotherapy-induced thrombocytopenia with thrombopoietin receptor agonists. Blood Rev. 2024;63:101139. PMID: 37914568.
- Galamaga R, Johnston S, Acosta C. Avatrombopag for the treatment of patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia: A case series. Br J Haematol. 2025;206(1):272-8. PMID: 39434457.
- Gurumurthy G, Kisiel F, Gurumurthy S, Gurumurthy J. Role of thrombopoietin receptor agonists in chemotherapy-induced thrombocytopenia: A meta-analysis. J Oncol Pharm Pract. 2025;31(1):4-11. PMID: 38155484.
- Hu H, Lei D, Liang Y. Observation on the efficacy of TPO receptor agonists and platelet transfusion in chemotherapy-induced thrombocytopenia in malignant tumors. World J Surg Oncol. 2025;23(1):13. PMID: 39810144.
- Soff G, Leader A, Al-Samkari H, Falanga A, Maraveyas A, Sanfilippo K, et al. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: guidance from the ISTH Subcommittee on Hemostasis and Malignancy. J Thromb Haemost. 2024;22(1):53-60. PMID: 37827380.
- Zhou M, Qi J, Gu C, Wang H, Zhang Z, Wu D, Han Y. Avatrombopag for the treatment of thrombocytopenia post hematopoietic stem-cell transplantation. Ther Adv Hematol. 2022;13:20406207221127532. PMID: 36185780.
- Zhu L, Liu J, Kong P, Gao S, Wang L, Liu H, et al. Analysis of the Efficacy and Safety of Avatrombopag Combined With MSCs for the Treatment of Thrombocytopenia After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Front Immunol. 2022;13:910893. PMID: 35693772.

PERFIL CLÍNICO Y CARACTERÍSTICAS PLAQUETARIAS DE PACIENTES CON PTI EN TRATAMIENTO CON FOSTAMATINIB

Mendoza Martínez, A[(1)]; Hernández Arriaza, MA[(1)]; Monzón Manzano, E[(1)]; Acuña Butta, P[(1)]; García Arias-Salgado, E[(1)]; Martín de Bustamante González-Iglesias, JM[(1)]; Rivas Pollmar, MI[(1)]; García Pérez, E[(1)]; Martín Salcés, M[(1)]; Gutiérrez Alvariño, M[(1)]; Jiménez Yuste, V[(1)]; Kapur, R[(2)]; Butta Coll, N (1); Álvarez Román, MT[(1)]

[(1)]Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Paz-Grupo de Coagulopatías y Trastornos de la Hemostasia, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ); [(2)]Department of Experimental Immunohematology, Sanquin Research, and Landsteiner Laboratory, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, The Netherlands.

Introducción

La trombocitopenia inmune (PTI) presenta una elevada tasa de cronificación con aproximadamente un 50% de pacientes adultos con ausencia de respuesta o recaída tras tratamiento de 1.ª línea. En estos casos, las guías recomiendan como primera estrategia dentro de la 2.ª línea de tratamiento el inicio de agonistas del receptor de TPO (AR-TPO) o el fostamatinib (un inhibidor de la tirosina cinasa esplénica SyK)[(1)]. Fostamatinib es una opción terapéutica bien tolerada y con una tasa de respuestas en PTI del 40%[(2)], con una eficacia mayor en líneas precoces de tratamiento y en combinación con otros agentes (hasta el 80% de respuestas descritas)[(3,4)]. Está especialmente indicado en casos con elevado riesgo trombótico por su perfil de seguridad favorable en este sentido. Debido a la compleja fisiopatogenia que caracteriza a la PTI, con múltiples mecanismos patogénicos implicados en un mismo paciente y una gran variabilidad interindividual, varios trabajos han intentado esclarecer la relación entre estos mecanismos (características plaquetarias como la pérdida de ácido siálico o la apoptosis plaquetaria) y la respuesta a diversos tratamientos[(5)]. El impacto de dichos factores en la eficacia del tratamiento con fostamatinib no ha sido estudiado en la literatura hasta la fecha. Identificar qué pacientes presentan más probabilidad de responder al tratamiento permitiría seleccionar una opción de tratamiento individualizada a las características de cada paciente, con especial relevancia en los casos refractarios.

Objetivo

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con fostamatinib en pacientes con PTI, así como analizar si existe algún factor clínico o plaquetario que impacte sobre la respuesta al tratamiento.

Material

Se han incluido pacientes con PTI sin respuesta o en recaída con inicio de tratamiento con fostamatinib en un único centro, entre enero de 2022 y enero de 2025. Se recogieron características clínicas de estos pacientes a través de la historia clínica electrónica. La respuesta al tratamiento

se evaluó de acuerdo con las recomendaciones del Grupo Español de PTI (GEPTI)[1]. Se evaluaron las características plaquetarias basales de los pacientes antes del inicio de fostamatinib, mediante el estudio por citometría de flujo de marcadores de activación plaquetaria –activación del receptor de fibrinógeno determinada por la unión de PAC-1, la exposición de P-selectina basal e inducida por el péptido de activación del receptor de trombina PAR-1 (TRAP 100 µM) y adenosina difosfato (ADP 20 µM), y la exposición de CD63 basal e inducido por TRAP–; la expresión del receptor de fibrinógeno (CD41/CD61) y del receptor del factor de von Willebrand (CD42a/CD42b); las caspasas-3/-7,-8 y -9 activas; y la pérdida superficial de ácido siálico –determinada por la unión de la aglutinina del *Ricinus communis* (RCA) a residuos de galactosa–. También se determinaron en suero los anticuerpos anti-glicoproteína (GP) plaquetaria (GPIIb/IIIa, GPV y GPIb/IX), con el test MAIPA. En un subgrupo de pacientes se repitió este estudio a los 3 y 6 meses de inicio de fostamatinib o tras su suspensión, para evaluar si el tratamiento influía sobre estos parámetros. Los resultados se expresaron como el cociente entre los valores de cada paciente y la media de un grupo de controles sanos analizados simultáneamente con las muestras de los pacientes.

Para el análisis de los datos se utilizaron pruebas de contraste univariante, test T de Student, U de Mann-Whitney, Chi-cuadrado o de Fisher, según aplicara, y la prueba de Shapiro-Wilk para comprobar si los datos seguían una distribución normal. Todos ellos con nivel de significación estadística $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con los paquetes estadísticos IBM SPSS® (versión 21) y R-studio (versión 3.0.1).

Resultados

Se incluyeron un total de 28 pacientes con PTI en los que se inició tratamiento con fostamatinib. La edad media fue de 55,89 ± 19,73 años, con un 53,6% de mujeres. La mediana de líneas de tratamiento previas fue de 3 (rango intercuartílico –RIQ– 2), con la mayoría de pacientes incluidos con más de 2 líneas previas de tratamiento (67,9%). El 85,7% de los pacientes había recibido tratamiento previo con AR-TPO, el 50% con rituximab y el 17,9% había sido sometido a esplenectomía, constituyendo así una cohorte de pacientes con PTI refractaria o en recaída en su mayor parte. La respuesta global al tratamiento con fostamatinib resultó del 84,6% (n = 22, 2 pacientes no evaluables por suspensión precoz por toxicidad), con una mediana de tiempo hasta esta de 2 meses (RIQ 1,5) y una duración de 13,5 meses (RIQ 19). El 34,6% de los pacientes (n = 9) no presentaron respuesta o presentaron recaída con el tratamiento. En la **Tabla 1** se muestran las características clínicas de los pacientes incluidos y si estas impactaban sobre la respuesta al tratamiento con fostamatinib; con la edad, el número de líneas previas de tratamiento, la ausencia de respuesta a otros tratamientos y a AR-TPO asociados de forma significativa con una menor tasa de respuesta. La mayoría de los pacientes (82,1%) recibieron tratamiento concomitante asociado al fostamatinib: 71,4% con AR-TPO (32,1% con avatrombopag), 71,4% con inmunoglobulinas, 14,3% con oseltamivir y 14,3% con terapia inmunosupresora. El tipo de tratamiento concomitante no impactó sobre la respuesta a fostamatinib. El 42,9% presentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento: neutropenia (14,3%), alteraciones del ritmo gastrointestinal (14,3%), hipertensión arterial (10,7%) y toxicidad hepática (3,6%). El 21,4% de los pacientes precisaron suspensión del tratamiento por toxicidad. Tres pacientes (uno de ellos esplenectomizado) habían presentado un evento tromboembólico

Tabla 1. Características de los pacientes función de la respuesta a fostamatinib

	Todos (n = 28)	Respuesta[a] (n = 17)	No respuesta o recaída (n = 9)	p
Edad (años), media ± DT	55,89 ± 19,73	52,68 ± 20,71	67,75 ± 7,81	**0,024**
Comorbilidad asociada[b], n (%)	20 (71,4%)	13 (76,5%)	6 (66,7%)	0,462
PTI secundaria, n (%)	4 (14,3%)	3 (17,6%)	1 (11,1%)	0,569
Número de líneas previas de tratamiento, media ± DT	3,39 ± 1,26	2,82 ± 0,88	4,44 ± 1,33	**0,001**
Respuesta a otros tratamientos[c], n (%)	23 (82,1%)	16 (94,1%)	5 (55,6%)	**0,034**
Respuesta a corticoides, n (%)	9 (32,1%)	5 (29,4%)	3 (33,3%)	0,587
Respuesta a IGIV, n (%)	16 (69,6%)	9 (75%)	6 (66,7%)	0,523
Respuesta a AR-TPO, n (%)	18 (69,2%)	13 (86,7%)	3 (33,3%)	**0,013**
Respuesta a rituximab, n (%)	4 (26,7%)	2 (33,3%)	1 (12,5%)	0,385
Respuesta a esplenectomía, n (%)	3 (50%)	1 (100%)	2 (40%)	0,500
Tratamiento concomitante, n (%)	23 (82,1%)	12 (70,6%)	9 (100%)	0,094

AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; DT: desviación típica; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas.
[a]Se evaluó la respuesta a los 3 meses de tratamiento (dos pacientes con respuesta no evaluable por suspensión precoz del tratamiento por toxicidad). Se consideró respuesta la presencia de respuesta completa (> 100 × 10^9/L plaquetas sin clínica hemorrágica) o la respuesta parcial (30-100 × a10^9/L plaquetas y aumento mayor al doble del valor basal); [b]se consideró comorbilidad la presencia de una o más comorbilidades sistémicas relevantes (enfermedad cardiovascular o pulmonar, enfermedad renal, malignidad o enfermedad autoinmune); [c]entre los tratamientos previos se incluían corticoesteroides, inmunoglobulinas intravenosas, agonistas del TPO-R, rituximab, esplenectomía, oseltamivir o terapia inmunosupresora. Porcentajes calculados por columnas. Se han aplicado los test de T-Student, U de Mann-Whitney, Chi-cuadrado o de Fischer según aplicara. Las diferencias significativas se encuentran marcadas en negrita.

previo mientras estaban en tratamiento con AR-TPO. No se describió ningún evento trombótico bajo el tratamiento con fostamatinib.

Se estudiaron las características plaquetarias de 26 pacientes mediante citometría de flujo, en 20 de ellos antes del inicio de fostamatinib. Además, en 18 pacientes se estudiaron los anticuerpos anti-GP, resultando positivos en un 55,5% de los pacientes (27,7% con anti-GPIIb/IIIa, 44,4% con anti-GPV y 55,5% con anti-GPIb/IX). La respuesta a fostamatinib no se asoció significativamente con ninguna de las características plaquetarias evaluadas basalmente ni con la positividad de anticuerpos antiplaquetarios.

Por último, se compararon las características plaquetarias basales y postratamiento con fostamatinib (a los 3-6 meses o tras la suspensión) en 13 pacientes. Se observó una reducción en la exposición de P-selectina basal, CD63 basal, CD42b y en la actividad de caspasa-8 en las plaquetas de los pacientes tras tratamiento con fostamatinib **(Figura 1)**. No se pudieron evaluar diferencias en función de la respuesta a fostamatinib en este subgrupo de pacientes por tamaño muestral limitado.

Conclusiones

- La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio recibieron fostamatinib junto con otras terapias, con una tasa de respuesta similar a la descrita en la literatura[3,4], confirmando su

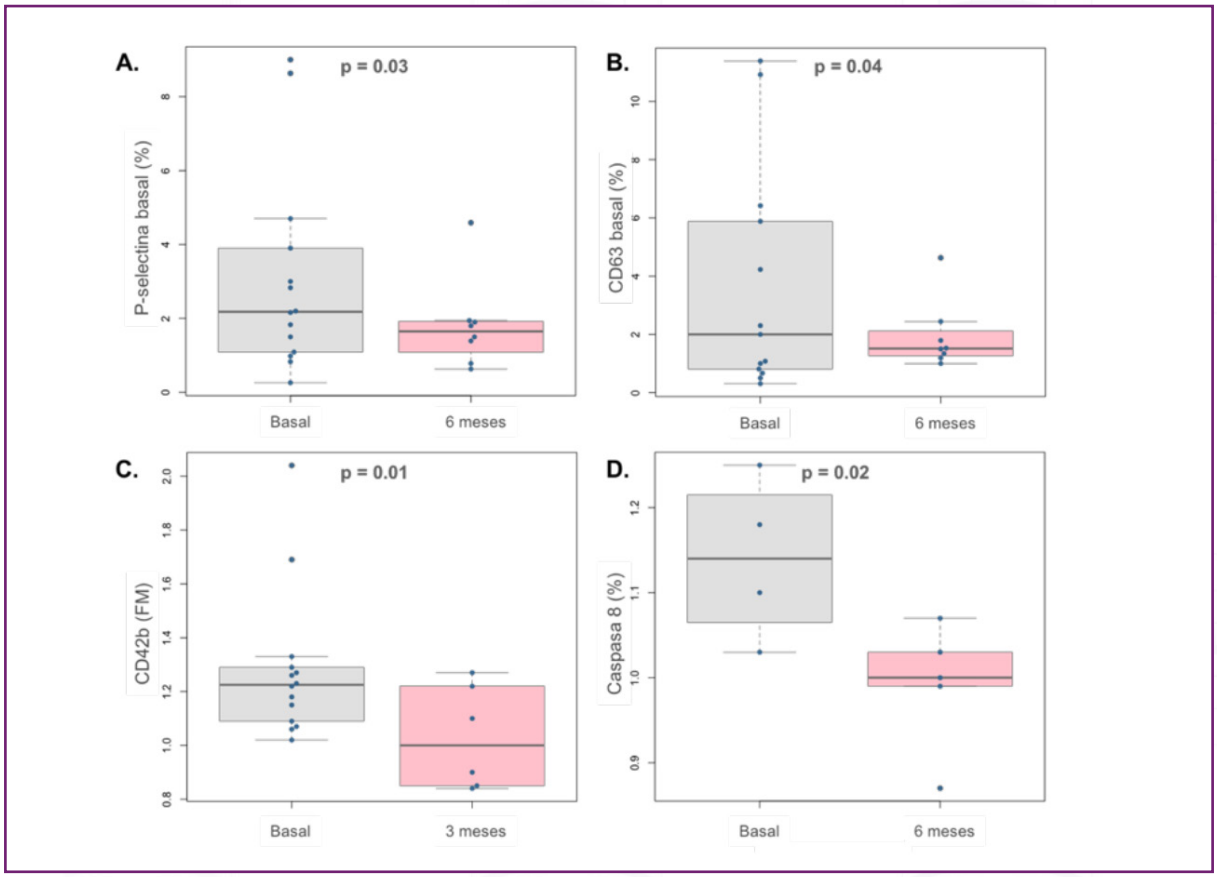

Figura 1. Características plaquetarias antes y después del tratamiento con fostamatinib. FM: fluorescencia media. A: porcentaje de exposición de P-selectina basal marcada con FITC (activación del receptor de fibrinógeno). El análisis de la exposición de P-selectina a los 6 meses de tratamiento se realizó en 9 pacientes; B: porcentaje de exposición de CD63 basal (activación del receptor de fibrinógeno). El análisis de la exposición de CD63 a los 6 meses de tratamiento se realizó en 8 pacientes; C: fluorescencia media de CD42b (receptor de von Willebrand). El análisis de CD42b a los 3 meses de tratamiento se realizó en 6 pacientes; D: porcentaje de actividad de la caspasa-8 (apoptosis). El análisis de la actividad de caspasa-8 a los 6 meses de tratamiento se realizó en 5 pacientes. Los resultados se han expresado como el cociente entre la fluorescencia media de cada paciente con PTI y la media de un grupo control analizados simultáneamente con las muestras de los pacientes. Las líneas horizontales representan los valores medios. Se ha aplicado el test de T-Student tras comprobar la distribución normal.

papel en combinación con otros agentes y en líneas más precoces de tratamiento para mejorar la respuesta. Los pacientes de mayor edad parecen responder peor al tratamiento, aunque esto debería confirmarse en más estudios por no haber sido descrito este hallazgo previamente.

- El tratamiento con fostamatinib parece reducir la apoptosis plaquetaria, mecanismo relacionado con la refractariedad en PTI[5], aunque debemos incrementar el tamaño de la cohorte para extraer conclusiones a este respecto.
- Fostamatinib presenta un perfil de seguridad favorable, particularmente en relación con el riesgo trombótico. Esto se refleja en la disminución de la apoptosis plaquetaria y de la activación de los receptores de fibrinógeno y del factor de von Willebrand objetivadas con el

tratamiento, factores relacionados con un mayor riesgo trombótico en PTI y por el tratamiento con AR-TPO[6,7]).

Bibliografía

1. Pascual Izquierdo C, Canaro Hirnyk M, Sánchez González B, Mingot Castellano ME; Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH); 2023.
2. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Treliński J, Homenda W, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018;93(7):921-30. PMID: 29696684.
3. Boccia R, Cooper N, Ghanima W, Boxer MA, Hill QA, Sholzberg M, et al.; FIT Clinical Trial Investigators. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2020;190(6):933-8. PMID: 33439486.
4. Mingot-Castellano ME, Bastida JM, Ghanima W, Ruiz Sainz E, Núñez Vázquez R, Pedrote Amador B, et al. Avatrombopag plus fostamatinib combination as treatment in patients with multirefractory immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2024;205(4):1551-5. PMID: 38895923.
5. Monzón Manzano E, Álvarez Román MT, Justo Sanz R, Fernández Bello I, Hernández D, Martín Salcés M, et al. Platelet and immune characteristics of immune thrombocytopaenia patients non-responsive to therapy reveal severe immune dysregulation. Br J Haematol. 2020;189(5):943-53. PMID: 31945798.
6. Justo Sanz R, Monzón Manzano E, Fernández Bello I, Teresa Álvarez Román M, Martín Salces M, Rivas Pollmar MI, et al. Platelet Apoptosis and PAI-1 are Involved in the Pro-Coagulant State of Immune Thrombocytopaenia Patients Treated with Thrombopoietin Receptor Agonists. Thromb Haemost. 2019;119(4):645-59. PMID: 30743272.
7. Garabet L, Ghanima W, Monceyron Jonassen C, Skov V, Holst R, Mowinckel MC, et al. Effect of thrombopoietin receptor agonists on markers of coagulation and P-selectin in patients with immune thrombocytopenia. Platelets. 2019;30(2):206-12. PMID: 29215956.

AVATROMBOPAG: MÁS ALLÁ DE LA EFICACIA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

R. López, M; Romero Ventoso, EY; López Ansoar, ME; Amoedo Bastos, A; Albo López, C

Hospital Álvaro Cunqueiro, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia-Sur, EOXI Vigo.

Introducción

Actualmente, los agonistas de trombopoyetina (TPO-RA) son el tratamiento de elección en 2.ª línea en la PTI. Existen diferentes agonistas que actúan a distinto nivel y con distinto modo de administración. Avatrombopag es un agonista oral de 2.ª generación que actúa a nivel del dominio transmembrana del receptor de la TPO. En Galicia está aprobado desde finales de 2023 y desde ese momento en nuestro centro ha aumentado progresivamente su prescripción, de forma similar a lo observado en otros países (Tomassello *et al.*)[1]. El uso de avatrombopag se asocia a ventajas comparativamente a los otros agonistas, como facilidad de la administración vía oral, con las comidas o la no necesidad de monitorización hepática.

Objetivo

Análisis de eficacia y eficiencia del uso de avatrombopag en distintas líneas de tratamiento (desde primera línea a 3 o más líneas) en el manejo de la PTI en un centro de tercer nivel.

Material

Recogida de datos de la historia clínica electrónica de los pacientes. Las variables incluyen edad, sexo, tipo de PTI (primaria/secundaria), número de líneas de tratamiento y agonistas de TPO previo al inicio de avatrombopag, motivo del *switch*, recuento plaquetario pre-, al mes, 3, 6, 9 y 12 meses, y finalmente la dosis en cada uno de esos momentos de los distintos agonistas y análisis de la variación de los costes. Los resultados se expresan en media (y DS), mediana (y RIC) y porcentaje. Para los costes se toma como referencia el PVL de los distintos agonistas (https://www.farmaceuticos.com/botplus/).

Resultados

Se incluyen 22 pacientes: 13 mujeres (59,09%) y 9 hombres (40,91%). Edad media 55,91 años (DS 20,9). Un 68,18% tienen diagnóstico de PTI primaria. Un paciente recibe Ava en 1.ª línea, 3 en 2ª línea y los 18 restantes: 12 en 3.ª línea (54,55%), 2 en 4.ª y 2 en 6.ª línea (9,09%, respectivamente); 1 en 5.ª y otro en 7.ª línea. Un 45,45% proceden de eltrombopag previo, otro 27,27% de romiplostim y un 9,09% de ambos agonistas. Previo al *switch*, un 36,36% de los pacientes recibían medicación concomitante para su PTI (preferentemente prednisona en dosis < 5-10 mg/día). Hay diferencias estadísticamente significativas en los recuentos plaquetarios a lo largo del tratamiento con avatrombopag (ANOVA, p 0,0018), con un incremento sostenido

del recuento (media previa de 51.000/mL a más de 140.000/mL). Hay que subrayar que el paciente que recibió Ava en 1.ª línea alcanzó remisión completa y suspendió el tratamiento. El coste semanal del tratamiento de los 18 pacientes tratados con agonistas previo al switch era 12.657,67 euros (703,2 euros/paciente/semana) **(Figuras 1 y 2)**. A los 3 meses se advierte ya la reducción de costes: coste total semanal de 5.886,34 euros, siendo el coste semanal medio por paciente de 280,30 euros. A los 12 meses, esa tendencia a la reducción de coste se consolida: coste total semanal de 5.808,41 euros y coste medio por paciente/semana de 264,02, implicando una reducción del coste del 54,11 y del 62,45% por paciente, respectivamente. La

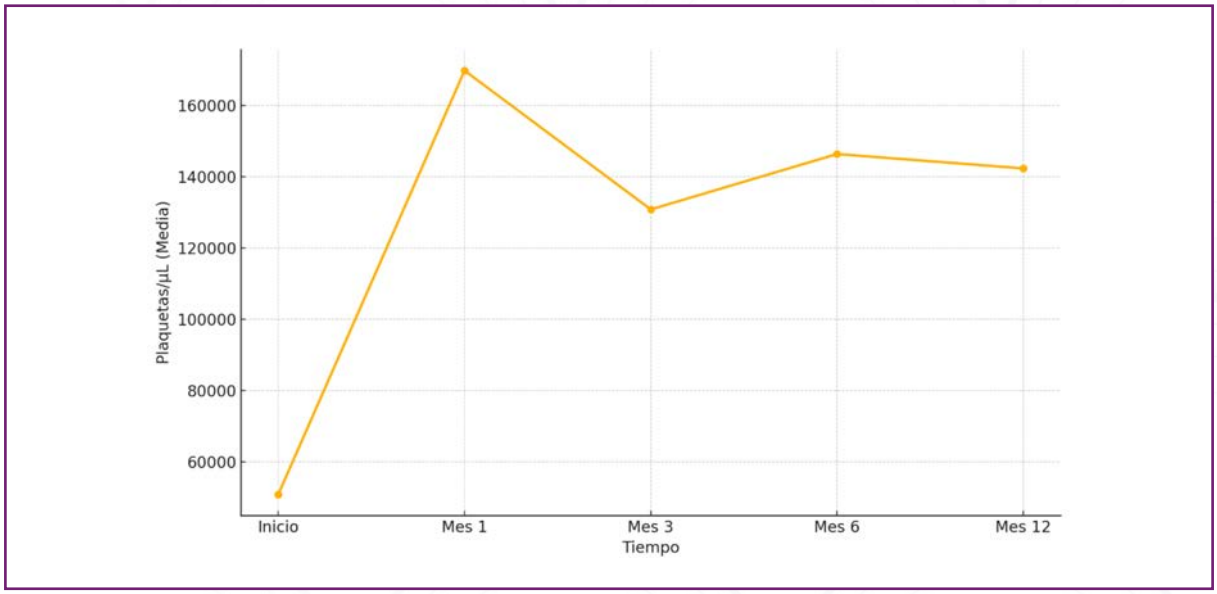

Figura 1. Evolución del recuento plaquetario medio tras switch a avatrombopag.

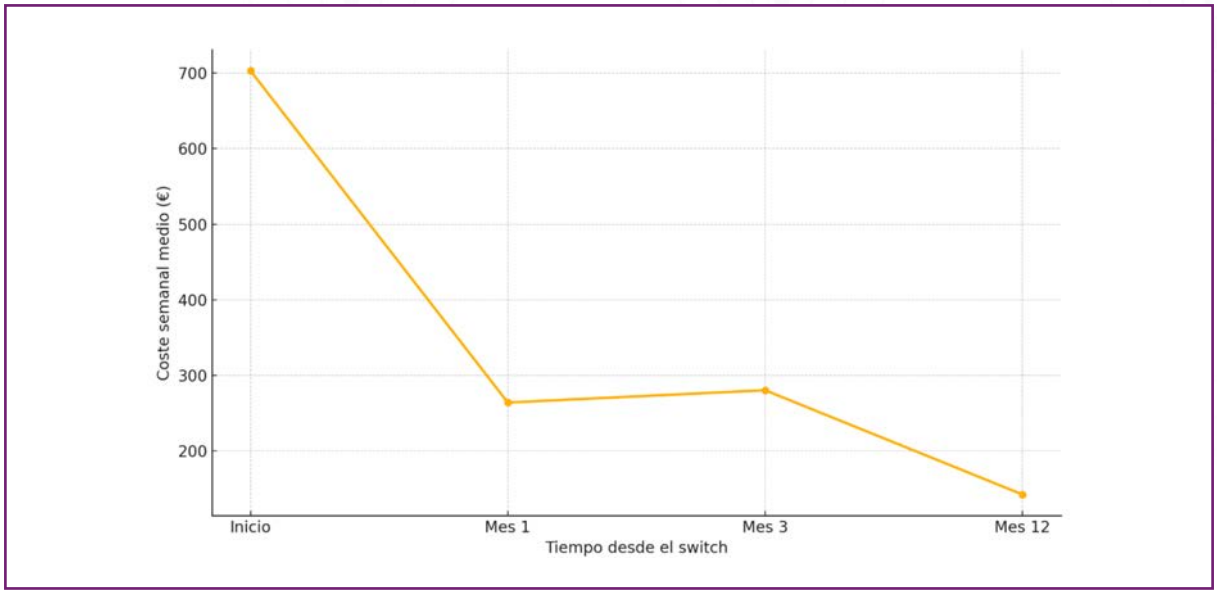

Figura 2. Evolución del coste semanal medio total del tratamiento con avatrombopag.

diferencia es estadísticamente significativa (Student test, p < 0,001). De hecho, con menos del 50% del coste del tratamiento previo se trata a 4 pacientes más, advirtiéndose una reducción de la necesidad de tratamiento concomitante (pasa de 8 a 4 pacientes) sin significación estadística (Chi-cuadrado, p 0,366).

Conclusiones

- En nuestra experiencia, el switch a avatrombopag ha sido un éxito tanto clínico por su alta eficacia –mejora los recuentos de plaquetas con menor variabilidad– como de eficiencia, por la importante reducción de los costes del tratamiento de la PTI (54,1%), permitiendo tratar más pacientes con la mitad de coste (reducción del coste semanal por paciente del 62,45%).
- En relación con la reducción de tratamiento concomitante, si bien no tiene diferencia estadística, esto probablemente sea debido al pequeño tamaño muestral, una vez que 50% de los pacientes vieron reducida esa necesidad.
- La reducción del coste total semanal y por paciente a los 12 meses es muy significativa estadísticamente y resalta el impacto económico favorable del cambio al "nuevo" agonista.
- Sería interesante evaluar este impacto en una cohorte de pacientes de mayor tamaño como la recogida en el estudio AVESPA.

Bibliografía

1. Tomassello R, Garabet L, Pettersen H, Tjønnfjord E, Tsykunova G, Pedersen T, et al. Real-World Use, Effectiveness and Safety of Romiplostim, Eltrombopag and Avatrombopag in Immune Thrombocytopenia: Data from the Norwegian ITP Registry. Blood. 2023;142(Supplement 1):3952. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood-2023-182848.

IMPACTO DEL ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA

Hernández Arriaza, MA; Mendoza Martínez, A; Rivas Pollmar, MI; Velasco Troyano, M; Maortua Langdon, G; Martín de Bustamante González-Iglesias, JM; Gasior Kabat, M; Martín Salcés, M; García Pérez, E; Gutiérrez Alvariño, M; Jiménez Yuste, V; Álvarez Román, MT

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) se define como una trombocitopenia aislada (< 100 × 10^9/L plaquetas) en ausencia de otras causas que lo justifiquen y su diagnóstico se basa en exclusión de otras causas de trombocitopenia[1]. Actualmente no existe un consenso respecto a las pruebas diagnósticas que deben realizarse, especialmente en los casos refractarios. En este sentido, las guías internacionales y nacionales recomiendan la realización de estudio de médula ósea en casos en los que no exista respuesta al tratamiento inicial, recaída tras remisión previa, previo a la esplenectomía o en aquellos casos en los que se objetiven otras alteraciones en el hemograma o en el frotis de sangre periférica, no siendo necesario por tanto su realización de manera rutinaria para el diagnóstico, independientemente de la edad[1-4]. La evidencia sobre el papel del estudio medular en el diagnóstico de los pacientes con PTI es escasa, basada en estudios observacionales que han demostrado que su realización en pacientes con PTI de presentación típica rara vez modifica el diagnóstico o la estrategia terapéutica de estos pacientes[4-6]. Los hallazgos medulares suelen mostrar hiperplasia de megacariocitos, de forma coherente con la fisiopatología de la enfermedad, sin otras alteraciones sugestivas de trombocitopenia de origen central[5].

Objetivo

El objetivo de este estudio es analizar las características y evolución clínica de una cohorte de pacientes con diagnóstico previo de PTI, en los que se ha realizado biopsia y aspirado de médula ósea (BAMO), evaluando si la realización de esta impacta en la evolución de la enfermedad.

Material

Diseñamos un estudio de cohortes retrospectivo de pacientes con diagnóstico de PTI en los que se ha realizado BAMO por recaída o refractariedad a tratamiento de primera línea, glucocorticoides (GC) ± inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) o por la presencia de datos de alarma como otras citopenias asociadas, recogidos en un hospital de tercer nivel, entre noviembre de 2006 y diciembre de 2024. Se recogieron características clínicas de estos pacientes a través de la historia clínica electrónica. Para el análisis de los resultados del estudio medular los pacientes se dividieron entre aquellos con hiperplasia megacariocítica (sugestivo de trombocitopenia de origen periférico) o sin ella. Para evaluar si la realización de BAMO impactaba sobre la evo-

lución cínica se compararon los pacientes con BAMO realizada antes de la segunda línea de tratamiento frente a aquellos con BAMO más tardía. La respuesta al tratamiento se evaluó de acuerdo con los criterios de las guías del Grupo Español de PTI (GEPTI, 2023)[1]. Para el análisis estadístico se utilizaron pruebas de contraste univariante, Chi-cuadrado o test de Fisher para variables categóricas según aplicara y T de Student o U de Mann-Whitney para la comparación de la media o la mediana de los grupos, según corresponda por la distribución. Todos ellos con nivel de significación estadística $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el paquete de datos IBM SPSS® (versión 22).

Resultados

Se incluyeron un total de 50 pacientes con diagnóstico de PTI en los que se realizó BAMO, en un 88% antes de la segunda línea de tratamiento (n = 44) y en un 12% tras esta (n = 6). En la **Tabla 1** se muestran las características basales de estos pacientes. La media de edad de los pacientes incluidos fue de 54,78 ± 22,49, con un 56% de mujeres y un 44% de varones. Respecto a las comorbilidades, hasta un 64% de pacientes presentaban una o más comorbilidades sistémicas relevantes, donde se incluyen enfermedad cardiovascular o pulmonar, enfermedad renal, malignidad o enfermedad autoinmune. La mayoría de los pacientes incluidos (84%) presentaban diagnóstico de PTI primaria, siendo en su mayoría de carácter crónico (82%). La mediana de líneas de tratamiento previo al estudio de médula ósea fue de 1 (rango 0-4), con un 84% de pacientes tratados previamente con tratamiento de primera línea (GC ± IGIV), un 10% con agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO), un 2% con fostamatinib, un 4% con rituximab y un 16% de pacientes no tratados previamente. Respecto a la respuesta al tratamiento previo a la realización del estudio de médula ósea, el 74% de los pacientes (n = 31/42) habían respondido a algún tratamiento previo: un 69% con respuesta a corticoides (n = 29/42) y un 100% con respuesta a AR-TPO (n = 5/5), fostamatinib (n = 1/1) y rituximab (n = 2/2), aunque con recaída posterior.

En la mayoría de los pacientes la BAMO se realizó por recaída tras tratamiento de primera línea (48%, n = 24), seguido de refractariedad al tratamiento (26%, n = 13) y la presencia de datos de alarma (26%, n = 13), fundamentalmente por asociación de otras citopenias. Ninguno de los pacientes incluidos presentó sangrado ni otras complicaciones relevantes tras la realización del estudio de médula ósea. Respecto a los resultados del estudio medular, ninguna de las BAMO realizadas mostró hallazgos compatibles con trombocitopenia de origen central, con hiperplasia megacariocítica en la mayoría de ellas (86%). Como otros hallazgos, el 32% de los pacientes presentaban dismegacaripoyesis en el estudio de médula ósea, aunque en todos ellos en rango no significativo (< 10% de los megacariocitos). De los pacientes con cariotipo disponible (68%, n = 34), la mayoría presentaron un cariotipo normal (97%), con un solo paciente con una alteración citogenética consistente en una pérdida del cromosoma Y. Este último paciente no presentaba alteraciones morfológicas en los resultados de la BAMO.

En la **Tabla 2** se muestran las características de los pacientes divididos en función de la presencia o ausencia de hiperplasia megacariocítica en la BAMO. La respuesta al tratamiento de primera línea (p = 0,04), así como la respuesta a líneas posteriores de tratamiento (p = 0,04) y a AR-TPO (p = 0,009), se asociaron de forma significativa con la hiperplasia megacariocítica en

Tabla 1. Características basales de los pacientes con PTI y BAMO

		Total (n=50)
Edad (años), media +/- DT		54,78 ± 22,49
Género, n (%)	Mujer	28 (56%)
	Varón	22 (44%)
Comorbilidad, n (%)	No	18 (36%)
	Sí	32 (64%)
Enfermedad inmune, n (%)	No	29 (58%)
	Sí	21 (42%)
PTI primaria, n (%)	No	8 (16%)
	Sí	42 (84%)
Evolución temporal, n (%)	Aguda	0 (0%)
	Persistente	9 (18%)
	Crónica	41 (82%)
Tratamiento previo a la BAMO, n (%)	No	8 (16%)
	Sí	42 (84%)
Líneas de tratamiento previas, n (%)	0-1	44 (88%)
	≥ 2	6 (12%)
Respuesta previa a tratamiento, n (%)	No	11 (26%)
	Sí	31 (74%)
Motivo de la BAMO, n (%)	Recaída	24 (48%)
	Refractariedad	13 (26%)
	Otros	13 (26%)
Citopenias asociadas, n (%)	No	43 (86%)
	Sí	7 (14%)
Displasia en el frotis de sangre periférica, n (%)	No	45 (90%)
	Sí	5 (10%)

[a]Se consideró comorbilidad la presencia de una o más comorbilidades sistémicas relevantes (enfermedad cardiovascular o pulmonar, enfermedad renal, malignidad o enfermedad autoinmune).

médula ósea. No se encontraron diferencias significativas en el resto de las variables analizadas (edad, comorbilidades, citopenias asociadas y presencia de displasia en el frotis), por lo que ninguno de estos factores parece impactar en los resultados de la BAMO. Se repitió el modelo en función de la presencia o ausencia de dismegacaripoyesis en la BAMO, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas.

Al analizar la respuesta al tratamiento en los pacientes en los que se realizó BAMO previo al inicio de la segunda línea de tratamiento, frente a aquellos pacientes en los que se realizó de manera más tardía, no se observaron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento

Tabla 2. Características de los pacientes en función de la presencia de hiperplasia megacariocítica en la BAMO

	Hiperplasia megacariocítica (n = 44)	No hiperplasia megacariocítica (n = 6)	p
Edad (años), media ± DT	54,43 ± 22,48	57,33 ± 24,54	0,770
Comorbilidad[a], n (%)	28 (63,6%)	4 (66,7%)	0,631
Enfermedad inmune, n (%)	18 (40,9%)	3 (50%)	0,499
PTI primaria, n (%)	38 (86,4%)	4 (66,7%)	0,242
Otras citopenias asociadas, n (%)	6 (13,6%)	1 (16,7%)	0,616
Displasia en el frotis, n (%)	3 (6,8%)	2 (33,3%)	0,103
Dismegacariopoyesis, n (%)	12 (27,3%)	4 (66,7%)	0,074
Cariotipo normal, n (%)	27 (61,4%)	6 (100%)	0,173
Respuesta a 1º línea de tratamiento (GC ± IGIV), n (%)	28 (63,6%)	3 (50%)	**0,037**
Respuesta a líneas posteriores de tratamiento tras BAMO, n (%)	38 (81,8%)	4 (66,7%)	**0,040**
Respuesta a AR-TPO tras BAMO, n (%)	31 (70,5%)	2 (33,3%)	**0,009**
Respuesta a fostamatinib tras BAMO, n (%)	16 (36,4%)	2 (33,3%)	**0,573**
Respuesta a Rituximab tras BAMO, n (%)	6 (13,6%)	1 (16,7%)	**0,937**

AR-TPO: agonistas del receptor de trombopoyetina; BAMO: biopsia-aspirado de médula ósea; DT: desviación estándar; GC: glucocorticoides; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; PTI: trombocitopenia inmune primaria.
[a]Se consideró comorbilidad la presencia de una o más comorbilidades sistémicas relevantes (enfermedad cardiovascular o pulmonar, enfermedad renal, malignidad o enfermedad autoinmune).
Porcentajes calculados por columnas. Se ha utilizado el test de Chi-cuadrado o de Fisher, según aplicara. Las diferencias significativas se encuentran marcadas en negrita (p < 0,05)

de primera línea (p = 0,573). Tampoco se encontraron diferencias en la respuesta a líneas posteriores de tratamiento (p = 0,480).

Conclusiones

- Nuestros resultados confirman que la mayoría de los pacientes con PTI presentan hiperplasia megacariocítica en el estudio de médula ósea, hallazgo sugestivo de trombocitopenia de origen periférico. El resultado del estudio de médula ósea no modificó el diagnóstico inicial en ningún caso.
- La respuesta al tratamiento, tanto de primera línea como líneas posteriores, se ha asociado con la presencia de hiperplasia megacariocítica, lo que refuerza que el diagnóstico de la PTI continúa siendo de exclusión, basado en la evolución clínica y la respuesta al tratamiento. No se ha identificado ningún factor que impacte de manera significativa en los resultados del estudio de médula ósea, sin identificarse en este estudio ningún subgrupo de pacientes que se beneficie de la realización de la BAMO en caso de respuesta al tratamiento.

- La realización de BAMO antes de iniciar la segunda línea de tratamiento no ha influido en la respuesta a este, sugiriendo esto que el estudio de médula ósea no es imprescindible en caso de evolución clínica compatible.
- Debido al sesgo de selección inherente al diseño del estudio al haberse incluido retrospectivamente pacientes con estudio de médula ósea realizado, los resultados deben interpretarse con cautela y confirmarse mediante estudios prospectivos específicamente diseñados para este objetivo.
- El estudio de médula ósea se mantiene como una herramienta complementaria útil en el diagnóstico de PTI en contextos clínicos seleccionados, como una evolución clínica atípica, refractariedad u otras citopenias asociadas, siendo imprescindible individualizar su realización según cada caso.

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés respecto a este trabajo.

Bibliografía

1. Pascual Izquierdo C, Canaro Hirnyk M, Sánchez González B, Mingot Castellano ME; Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH); 2023.
2. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-66. Erratum in: Blood Adv. 2020;4(2):252. PMID: 31794604.
3. Neunert CE, Arnold DM, Grace RF, Kuhne T, McCrae KR, Terrell DR. The 2022 review of the 2019 American Society of Hematology guidelines on immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2024;8(13):3578-82. PMID: 38608258.
4. Crickx E, Mahévas M, Michel M, Godeau B. Older Adults and Immune Thrombocytopenia: Considerations for the Clinician. Clin Interv Aging. 2023;18:115-30. PMID: 36726813.
5. Mahabir VK, Ross C, Popovic S, Sur ML, Bourgeois J, Lim W, et al. A blinded study of bone marrow examinations in patients with primary immune thrombocytopenia. Eur J Haematol. 2013;90(2):121-6. PMID: 23140198.
6. Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. Clin Appl Thromb Hemost. 2002;8(1):73-6. PMID: 11991243.

AVATROMBOPAG EN EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Schayman Blanco, MS; Ramírez López, A; Rodríguez Barranco, C; Palmeiro Felipe, P; Garrido Bellvis, R; Crozzoli, R; Camacho Valencia, A; Garrido Leal, E; Leitón Bautista, I; Moreno Ramírez, S; Alba Urdiales, N; Parrilla Navamuel, L; Cartier Gómez, J; Alonso Aldama, I; Román Barbero, A; Albiño Salazar, KG; Botón Contreras, E; Albizua Huarte, E; Rodríguez Pérez, G; Gómez Roncero, Mi; Abío Calvete, MO; Cuesta Tovar, J

Complejo Hospitalario Universitario de Toledo.

Introducción

La trombocitopenia inmune (PTI) se caracteriza por una trombocitopenia asilada cuyo mecanismo fisiopatológico radica en un origen dual. Por un lado, existe un aumento en la destrucción periférica de plaquetas y, por otro, existe una disminución de la megacariopoyesis a nivel de médula ósea. Para su tratamiento, se dispone de agentes inmunosupresores, como los corticoides o el rituximab; inmunomoduladores, como las inmunoglobulinas; y de análogos del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO), que estimulan la formación de plaquetas en médula ósea. Avatrombopag es el último de estos fármacos aprobado para el tratamiento de la PTI, sumándose al arsenal terapéutico disponible para tratar este trastorno adquirido poco frecuente[1].

Objetivo

Conocer y describir la eficacia y seguridad de avatrombopag en los pacientes con PTI en un centro de tercer nivel y entorno de práctica clínica habitual.

Material

Se ha realizado un estudio retrospectivo y descriptivo de variables de eficacia y seguridad en todos los pacientes con diagnóstico de PTI que han recibido tratamiento con avatrombopag en nuestro centro desde su aprobación por parte del Ministerio de Sanidad (marzo de 2021-marzo de 2025).

Resultados

Se incluyó un total de 13 pacientes con PTI (6 varones y 7 mujeres) con una mediana de edad de 62 años (20-82 años), de los cuales un 46,15% eran mayores de 65 años y un 61,53% presentan al menos 1 factor de riesgo cardiovascular o más dentro de sus antecedentes personales.

Dentro de esta población, se utilizó el avatrombopag como 2.ª línea de tratamiento en 8 pacientes (61,53%) y como 3.ª línea o más líneas de tratamiento en un total de 5 pacientes (38,46%)

tras recibir corticoides ± inmunoglobulinas como tratamiento de 1.ª línea y otros AR-TPO, rituximab o esplenectomía como tratamientos previos.

De los pacientes que recibieron avatrombopag en 2.ª línea de tratamiento, 5 de ellos iniciaron esta línea de tratamiento por corticodependencia (71,42%) y 3 de ellos por respuesta parcial con la 1.ª línea (plaquetas < 50.000). Del total de estos pacientes en 2.ª línea, 2 suspenden el tratamiento por pérdida de respuesta, 2 por trombocitosis (plaquetas > 700.000) y 4 llegan a respuesta completa con necesidad de tratamiento concomitante, pero con disminución de la dosis de corticoides para mantener la respuesta.

De los pacientes con tratamiento con avatrombopag en 3.ª línea o más, se realiza el cambio de AR-TPO debido a las restricciones dietéticas de eltrombopag en 1 paciente, efectos secundarios de romiplostim (cefalea) en otro paciente y por pérdida de respuesta de romiplostim a los 18 meses de seguimiento en otro paciente. Todos ellos consiguen respuesta completa, con necesidad de tratamiento concomitante de forma intermitente, reduciendo así la dosis de corticoides necesaria para mantener la respuesta.

En cuanto a las respuestas globales, el 100% de los pacientes alcanzaron una respuesta completa (> 100.000 plaquetas) en algún momento del seguimiento. Se tuvo que suspender el fármaco en 7 pacientes, por trombocitosis (2), efectos secundarios (2), pérdida de respuesta (2) y alergia (1). Como efectos secundarios relevantes, 3 pacientes presentaron cefalea y dolores osteomusculares, sin observarse efectos trombóticos.

Conclusiones

- Los resultados obtenidos son similares a los descritos en estudios con mayor tamaño muestral disponibles en nuestro medio, como son el estudio AVESPA o el estudio AVAMAD[2,3]. No obstante, en estos estudios no se incluyeron pacientes de nuestra región y abarcan una población eminentemente urbana, y no rural, como la nuestra.
- Los resultados obtenidos, junto con los disponibles en la literatura, apoyan la utilización de avatrombopag en pacientes con PTI en la práctica clínica real tanto en entornos urbanos como en rurales.

Bibliografía

1. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2019;381(10):945-55. PMID: 31483965.
2. Pascual-Izquierdo C, Llacer-Ferrandis MJ, de-la-Iglesia A, Monsalvo-Saornil S, Menor-Gómez M, Gil-Fernández JJ, et al. Avatrombopag in adults with immune thrombocytopenia: A multicentre real-life observational study in Madrid, Spain (AVAMAD study). Br J Haematol. 2025;206(2):652-6. PMID: 39756394.
3. Pascual-Izquierdo C, Sánchez-González B, Canaro-Hirnyk MI, García-Donas G, Menor-Gómez M, Gil-Fernández JJ, et al.; Spanish ITP Group (GEPTI) of the Spanish Society of Hematology and Hemotherapy (SEHH). Avatrombopag in immune thrombocytopenia: A real-world study of the Spanish ITP Group (GEPTI). Am J Hematol. 2024;99(12):2328-39. PMID: 39394928.

IV Jornada Nacional de

Trombocitopenia Inmune [PTI]

Casos Clínicos

TROMBOCITOPENIA FUERA DEL RADAR: CUANDO LA SOSPECHA DIAGNÓSTICA ES FUNDAMENTAL

Clavo Martín, D[(1)]; Fernández Sánchez, A[(1)]; García Jaén, P[(1)]; Fuentes Morales, CT[(1)]; Santos Marcos, C[(1)]; Malaver Campos, R[(1)]; Puerta Vázquez, C[(1)]; Zapata Tapia, E[(1)]; Martín Vergara, N[(1)]; Perales Cía, I[(1)]; Lorenz Prieto, F[(1)]; Núñez Medina, P[(1)]; Pallo Espinoza, J[(1)]; Núñez Nuno, A[(1)]; Velasco Álvarez, JM[(1)]; Figueroa Nombela, M[(1)]; Lozano Sánchez, JF[(1)]; Nieto Gascón, H[(1)]; Díaz Ajenjo, L[(2)]; Prieto, C[(1)]; Rey Bua, B[(1)]; Benito, R[(2)]; González Porras, JR[(1)]; Bastida Bermejo, JM[(1)]

[(1)]Complejo Asistencial Universitario de Salamanca; [(2)]Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca.

Introducción

Las trombocitopenias comprenden un amplio grupo de entidades cuya clasificación y abordaje diagnóstico exigen un conocimiento profundo de la fisiología plaquetaria y de los mecanismos que regulan la producción, distribución y destrucción de las plaquetas.

Su presentación clínica es muy heterogénea, desde hallazgos asintomáticos hasta cuadros hemorrágicos graves.

Si bien las etiologías más frecuentes incluyen procesos inmunes, infecciosos o farmacológicos, existen formas menos frecuentes, como los trastornos hereditarios del metabolismo lipídico. En estos casos, el diagnóstico precoz es fundamental, ya que permite un manejo dirigido y evita intervenciones innecesarias, como la esplenectomía o la inmunosupresión.

Caso clínico

Se presenta el caso de un varón de 22 años remitido a la consulta de hemostasia por trombocitopenia moderada (recuento plaquetario en torno a 50.000/µL), detectada de forma incidental en controles analíticos rutinarios.

El paciente no presenta antecedentes familiares de trombocitopenia, clínica hemorrágica ni enfermedades sistémicas relevantes. Niega antecedentes personales de patología autoinmune, cardiovascular o infecciosa.

En la anamnesis dirigida, refiere únicamente un episodio de epistaxis que requirió atención médica, sin otra clínica hemorrágica. No ha sido sometido a procedimientos quirúrgicos. Aplicando la escala ISTH-BAT se obtuvo una puntuación de 2, compatible con un fenotipo hemorrágico no patológico.

La exploración física es normal, sin hiperlaxitud ni otros rasgos fenotípicos compatibles con síndromes congénitos. No se objetivan xantomas ni xantelasmas.

Se realiza frotis de sangre periférica **(Figura 1)** que revela presencia de estomatocitos y marcada anisotrombia, con presencia de plaquetas de gran tamaño, algunas de ellas hipogranulares.

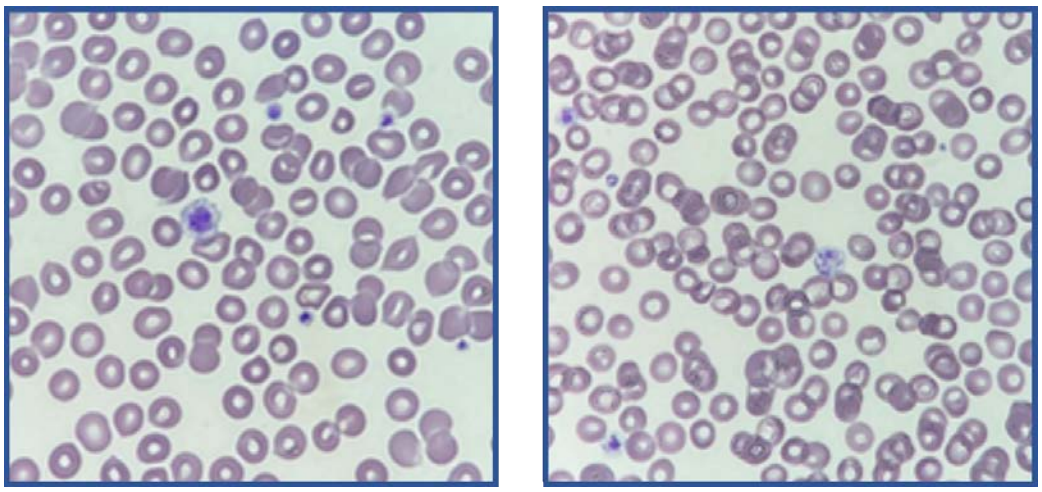

Figura 1. Frotis de sangre periférica (May-Grünwald Giemsa × 100).

Sin otras alteraciones morfológicas. Se realizó PFA-100 y citometría de flujo, con inmunofenotipo.

Ante los hallazgos previamente descritos y en particular las alteraciones observadas en el frotis, se plantea la posibilidad de una trombocitopenia hereditaria. Por este motivo, se realiza estudio genético mediante secuenciación de nueva generación (NGS), identificándose una variante homocigota en el gen ABCG8 (NM_022437): p.W536Ter. Se trata de una patogénica previamente descrita, compatible con sitosterolemia.

Para confirmar el diagnóstico, se solicita la determinación de esteroles vegetales en plasma, analizados en un laboratorio externo, que muestra elevación marcada de los niveles de sitosterol y campesterol **(Tabla 1)**.

Considerando el riesgo conocido de enfermedad cardiovascular prematura asociado a esta entidad, el paciente es derivado a la consulta de cardiología. Se realizan ecocardiograma y ecografía Doppler de los troncos supraaórticos, sin hallazgos patológicos. Asimismo, se realiza ecografía abdominal que muestra esplenomegalia de 15,5 cm.

Tabla 1. Niveles plasmáticos de esteroles vegetales al diagnóstico

Esteroles	Concentración en plasma	Valores de referencia	Unidades
Colesterol	3,5	2,2-6,3	mmol/L
Beta-colestanol	3,1	4,3-13,9	µmol/L
7-dehidrocolesterol	5,1	< 3,6	µmol/L
8(9)-colestenol	0,9	< 1,8	µmol/L
Campesterol	**205,9**	< 9,9	µmol/L
Sitosterol	**594,5**	< 10,1	µmol/L

Se inicia tratamiento dietético basado en la restricción de alimentos ricos en esteroles vegetales, junto con tratamiento farmacológico con ezetimiba 20 mg al día. A los 6 meses del inicio del tratamiento, los niveles de sitosterol se han reducido aproximadamente 5 veces, aunque aún permanecen por encima de la normalidad. Paralelamente, se documenta un incremento progresivo del recuento plaquetario, alcanzando 90.000/µL.

Hasta la fecha, el paciente no ha presentado nuevos episodios hemorrágicos ni eventos cardiovasculares y mantiene seguimiento por hematología y por cardiología.

Dentro de esta población, se utilizó el avatrombopag como 2.ª línea de tratamiento en 8 pacientes (61,53%) y como 3.ª línea o más líneas de tratamiento en un total de 5 pacientes (38,46%)

Discusión

Las trombocitopenias representan un motivo de consulta frecuente en hematología. Pueden ser agudas o crónicas y sus causas son amplias y heterogéneas. Las etiologías más habituales incluyen procesos infecciosos, autoinmunes, consumo periférico o toxicidad medicamentosa. Otras causas menos frecuentes pero que deben ser incluidas en el diagnóstico diferencial son las trombocitopenias hereditarias. En estos casos, el frotis de sangre periférica puede ser de gran utilidad y orientar la sospecha diagnóstica.

Dentro de las trombocitopenias hereditarias, existen entidades bien caracterizadas, como el síndrome de Bernard-Soulier, el síndrome de May-Hegglin o las trombocitopenias asociadas a mutaciones en *MYH9*, pero también otras mucho menos conocidas, como la sitosterolemia.

La sitosterolemia es una enfermedad autosómica recesiva rara, causada por mutaciones en los genes *ABCG5* o *ABCG8*, que codifican proteínas transportadoras implicadas en la regulación de la absorción intestinal de fitosteroles, facilitando su excreción biliar. La disfunción de estos transportadores conlleva una acumulación progresiva de esteroles vegetales, como el sitosterol y el campesterol, en plasma y tejidos.

Clásicamente, se ha relacionado con la presencia de xantomas tendinosos, hipercolesterolemia refractaria al tratamiento con estatinas y enfermedad cardiovascular precoz, pero su expresión clínica es muy variable y se han documentado casos en los que la única manifestación inicial es hematológica, en forma de anemia hemolítica, estomatocitosis o macrotrombocitopenia. En la **Tabla 2** se recogen las principales manifestaciones clínico-analíticas y su frecuencia relativa.

Estudios recientes han sugerido que la acumulación de fitosteroles en las membranas celulares podría alterar la estructura y función de las plaquetas, así como inducir cambios en la membrana eritrocitaria que favorecen la estomatocitosis. Esto explicaría los hallazgos típicos del frotis de sangre periférica.

El diagnóstico se basa en la determinación de esteroles vegetales en plasma (mediante cromatografía de gases) que mostrarán niveles anormalmente elevados y la confirmación genética de variantes bialélicas en los genes previamente descritos (mediante paneles multigén o bien NGS). Se debe realizar un estudio cardiológico completo orientado a descartar enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo cardiovascular.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio en la sitosterolemia

Hallazgos clínicos y de laboratorio	Frecuencia
Manifestaciones cutáneas	
• Xantomas	++++
• Xantelasmas	+++
Enfermedad cardiovascular	
• Aterosclerosis prematura	+++
• Muerte súbita	+++
Alteraciones hematológicas	
• Anemia hemolítica ± estomatocitosis	+
• Macrotrombocitopenia ± estomatocitosis	++
• Anemia ferropénica	+/-
• Clínica hemorrágica	+/-
• Esplenomegalia	+/-
Otras	
• Artritis/Artralgiass	++++
• Talla baja	+
• Hepatopatía	++
Alteraciones analíticas	
• Hipercolesterolemia	+++
• Aumento de colesterol LDL	+
• Aumento de esteroles vegetales	+++++

El tratamiento consiste en restricción dietética de alimentos ricos en esteroles vegetales (mariscos, margarinas, frutos secos, semillas, aguacate, chocolate...) combinado con tratamiento farmacológico con ezetimiba, un inhibidor de la proteína NPC1L1, responsable de la absorción intestinal de esteroles.

Este caso destaca la importancia de considerar patologías menos frecuentes (entre ellas la sitosterolemia) en el diagnóstico diferencial de trombocitopenia crónica, especialmente cuando el resto de los estudios son normales y el frotis muestra alteraciones morfológicas características como son la macrotrombocitopenia y la presencia de estomatocitos. El diagnóstico precoz de esta entidad infradiagnosticada permite instaurar un tratamiento eficaz que puede prevenir complicaciones cardiovasculares y mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

- Bastida JM, Benito R, González-Porras JR, Rivera J. ABCG5 and ABCG8 gene variations associated with sitosterolemia and platelet dysfunction. Platelets. 2021;32(4):573-77. PMID: 32546081.
- Bastida JM, Girós ML, Benito R, Janusz K, Hernández-Rivas JM, González-Porras JR. Sitosterolemia: Diagnosis, Metabolic and Hematological Abnormalities, Cardiovascular Disease and Management. Curr Med Chem. 2019;26(37):6766-75. PMID: 29984642.
- Liebeskind A, Peterson AL, Wilson D. Sitosterolemia. En: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
- Myrie SB, Steiner RD, Mymin D. Sitosterolemia. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.
- Tada H, Kojima N, Takamura M, Kawashiri MA. Sitosterolemia. Adv Clin Chem. 2022;110:145-69. PMID: 36210074.

TROMBOCITOPENIA GRAVE Y SANGRADO AMENAZANTE PARA LA VIDA EN PACIENTE CON CARCINOMA DE ENDOMETRIO EN TRATAMIENTO CON DOSTARLIMAB: A PROPÓSITO DE UN CASO

Fernández Sánchez, A; García Jaén, P; Reguera Puertas, P; Clavo Martín, D; Fuentes Morales, CT; Carmen Santos, C; Malaver Campos, RJ; Azibeiro Melchor, R; Sierra Pacho, M; Puerta Vázquez, C; Zapata Tapia, EG; Lorenz Prieto, F; Nieto Gascón, H; Perales Cía, I; Pallo Espinoza, J; Lozano Sánchez, JF; Núñez Zuno, JA; Álvarez Velasco, JM; Figueroa Nombela, M; Núñez Medina, P; Martín Vergara, N; Rey Búa, B; González Porras, JR; Bastida Bermejo, JM

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Introducción

La trombocitopenia es una complicación frecuente en el paciente oncológico, secundaria a múltiples situaciones, siendo las causas más habituales la mielotoxicidad de la quimioterapia, la infiltración tumoral de la médula ósea o la trombopenia reactiva (por ejemplo, a infecciones).

Sin embargo, se pueden presentar trombocitopenias provocadas por otros mecanismos de acción, que exigen un amplio diagnóstico diferencial y un abordaje precoz de la causa para su correcta resolución.

A continuación, se presenta un caso desafiante de una paciente con antecedente de carcinoma de endometrio en tratamiento con dostarlimab que acude por sangrado con repercusión hemodinámica junto con trombocitopenia con < 10.000/mm^3 plaquetas.

Presentación del caso clínico

Se trata de una mujer de 55 años con antecedente destacable de adenocarcinoma de endometrio estadio IIIC diagnosticado en junio de 2024. Se realizó intervención quirúrgica con resección completa en dos tiempos. Tras la intervención quirúrgica, realizó tratamiento adyuvante con radioterapia, braquiterapia y quimioterapia (último ciclo en enero de 2025). En febrero de 2025, se objetivó lesión sugestiva de malignidad a nivel del psoas, por lo que inició tratamiento en indicación con dostarlimab. Como complicación adicional, en la recaída presentó trombosis en la vena ilíaca, que se encontraba anticoagulada con heparina de bajo peso molecular a dosis terapéutica.

La paciente acudió al Servicio de Urgencias en abril de 2025 por un cuadro de rectorragia franca de 2 días de evolución y sangrado de encías. Se realizó una analítica completa donde se observó una trombopenia de 3.000/mm^3 plaquetas con descenso de la hemoglobina hasta 9,8 g/dL, sin otras alteraciones relevantes (sin datos de hemólisis con haptoglobina en rango, función renal y hepática normal, sin déficits carenciales ni elevación de reactantes de fase aguda). En el frotis de sangre periférica no se observaron plaquetas agregadas, células inmaduras, displasia o datos de reacción leucoeritroblástica. En analíticas previas desde el inicio del dostarlimab, la paciente no presentó ninguna citopenia. Se realizó además tomografía computarizada (TC)

abdominopélvica urgente que mostró hallazgos sugestivos de sangrado activo endoluminal en el recto de probable origen venoso.

Durante su estancia en Servicio de Urgencias Hospitalarias, se suspendió la heparina de bajo peso molecular y se inició soporte transfusional con plaquetas y concentrados de hematíes. A pesar de ello, la paciente presentó nuevos episodios de sangrado abundante con repercusión hemodinámica y hematimétrica con anemización hasta 5 g/dL de hemoglobina a pesar del soporte transfusional, por lo que se decidió su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se contactó en ese momento con Hematología.

De forma inicial, se decidió asociar bolos de metilprednisolona 30 mg/kg/día e inmunoglobulinas 1 g/kg durante 2 días al tratamiento ya iniciado, cubriendo la posibilidad de una etiología inmune de la trombocitopenia. Además, se realizó control hemostático local mediante la realización de colonoscopia, con hallazgos sugestivos de proctitis actínica con vasos y angiectasias con sangrado activo, procediéndose a su cauterización con argón y Hemospray®, consiguiendo control del sangrado, estabilización hemodinámica y mejoría de la hemoglobina hasta cifras normales, aumentando el recuento de plaquetas hasta 35.000/mm^3.

Tabla 1. Panel de pruebas complementarias realizadas al paciente para descartar causas secundarias

Prueba complementaria	Resultado
Frotis de sangre periférica	No se observaron plaquetas agregadas, células inmaduras, displasia o datos de reacción leucoeritroblástica
Serologías	Antígeno/anticuerpos VIH negativo, HBs Ag negativo, HBc Ac negativo, HBs Ac 111.02, Anticuerpos Virus hepatitis C y carga viral negativa, IgG CMV positivo, IgM CMV negativo, IgG VEB positivo, IgM VEB negativo, IgG e IgM Parvovirus negativo
Grupo sanguíneo, Rh Test de Coombs directo	A+ Test de Coombs directo negativo
Inmunoglobulinas	IgG 937 mg/dL, IgM 201 mg/dL, IgA 54 mg/dL
Función tiroidea y anticuerpos antitiroideos	TSH 2,11 mUI/L (0,55-4,78), Ac Anti TPO y Ac Anti-Tiroglobulina negativos
Despistaje síndrome antifosfolípido	IgG e IgM Anti B2 Glicoproteína negativo, IgG e IgM Anti Cardiolipina negativo, Anticoagulante lúpico negativo
ANA	Negativo
Helicobacter pylori	Negativo
Anticuerpos anti-factor 4 plaquetario	No realizados ante TIH score 2 puntos (nadir < 10.000/mm^3, caída de recuento de plaqueta después del día 10, sin trombosis, otras posibles causas de trombocitopenia)
Médula ósea	Médula ósea con celularidad normal donde se observa hiperplasia megacariocítica compatible con trombopenia periférica. No se observa displasia ni infiltración por celularidad extrahematológica en aspirado ni en biopsia ósea. El estudio de FISH con sondas específicas para las regiones 5q, 7q, 8 y 20q no revela la presencia de alteración en ninguna de estas regiones

Tras el control del sangrado, la paciente fue dada de alta a la planta de hospitalización convencional tras 72 horas de ingreso en la UCI. Se solicitó el panel completo de pruebas complementarias recomendadas para descartar etiología secundaria, incluyendo estudio medular con biopsia de médula ósea **(Tabla 1)**[1]. Todas las pruebas complementarias descartaron una etiología secundaria. El estudio medular mostró una celularidad normal con hiperplasia megacariocítica compatible con trombopenia periférica, sin datos de displasia ni celularidad extrahematológica sugerente de infiltración por tumor sólido (confirmado por la biopsia de médula ósea); tampoco existieron alteraciones citogenéticas relacionadas con displasia **(Figura 1)**.

En la planta de hospitalización, volvió a presentar un nuevo episodio de rectorragia franca. En ese contexto, se realizó un nuevo hemograma que mostró un nuevo descenso de plaquetas a 3.000/mm^3. Por ese motivo, ante la refractariedad del tratamiento de primera línea y riesgo de un nuevo episodio de sangrado amenazante, se decidió iniciar tratamiento de segunda línea con romiplostim como análogo de la trombopoyetina a dosis de 10 µg/kg, junto con transfusión de plaquetas precedida de un nuevo pulso de inmunoglobulinas e inicio de pauta de descenso de corticoterapia ante la ausencia de respuesta.

Con estas medidas, se consiguió de nuevo control hemostático e incremento del número de plaquetas en los días sucesivos hasta niveles normales, que mantiene actualmente sin nuevos episodios de sangrado, encontrándose la paciente en el momento presente con pauta de descenso de corticoides y disminución de la dosis de romiplostim según la ficha técnica **(Figura 2)**[2]. Ante la recuperación de la cifra de plaquetas y la ausencia de diátesis hemorrágica, se reintrodujo la heparina de bajo peso molecular y se ha suspendido el dostarlimab.

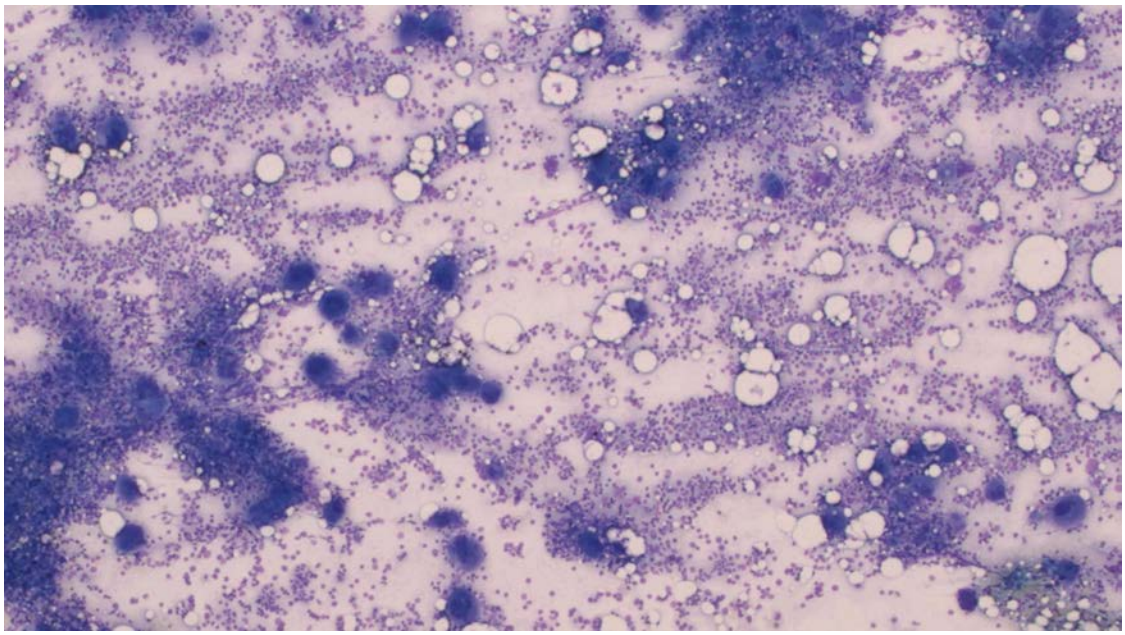

Figura 1. Frotis de sangre periférica (May-Grünwald Giemsa × 100).

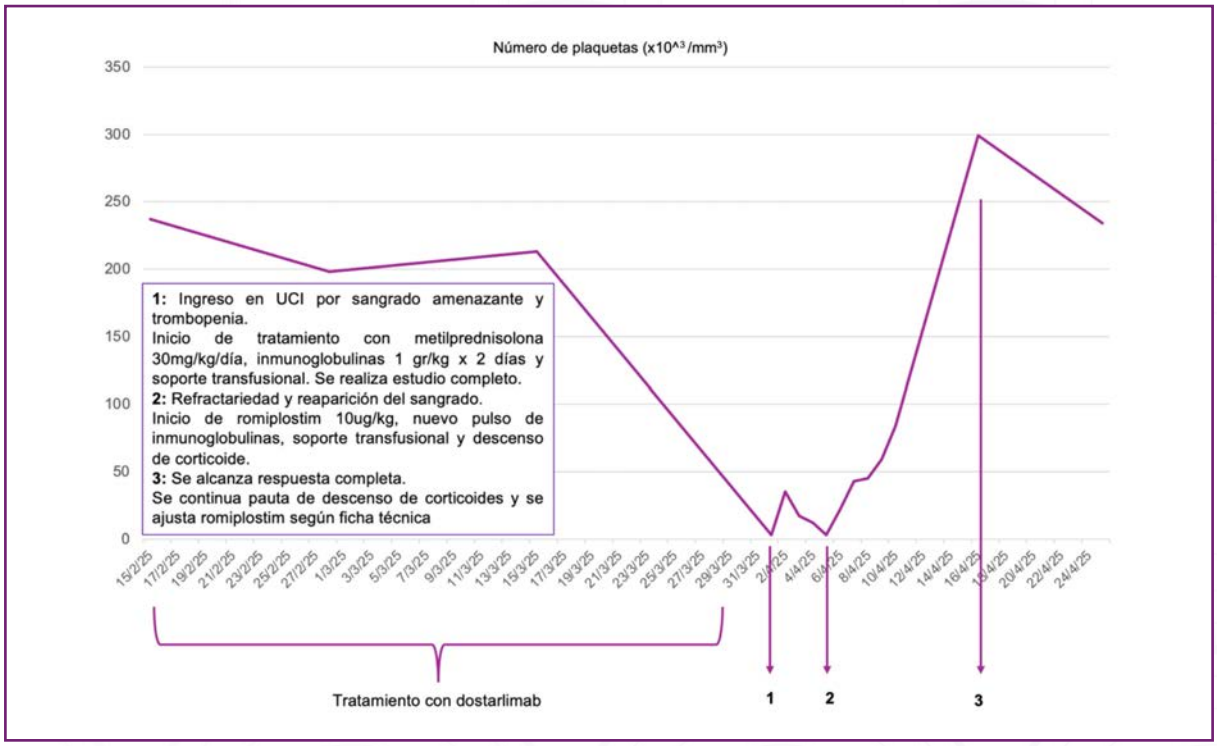

Figura 2. Evolución en la cifra de plaquetas de la paciente, junto con las medidas instauradas en cada momento.

Discusión

Dostarlimab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa como inhibidor del punto de control inmunitario frente a la proteína-1 de muerte celular programada (PD-1). Posee indicación en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma de endometrio con inestabilidad de microsatélites en recaída o avanzado que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino[3].

Estos inhibidores del punto de control inmunitario representan estrategias terapéuticas prometedoras para neoplasias malignas. Sin embargo, un subgrupo de pacientes experimenta diversas toxicidades autoinmunes. Aunque generalmente estos efectos adversos autoinmunes son menos graves que las toxicidades causadas por la quimioterapia convencional y la terapia dirigida, algunas complicaciones pueden ser graves e incluso mortales[4].

La astenia, anorexia, cuadros cutáneos, neumonitis, hepatitis o el hipotiroidismo son los eventos autoinmunes más habituales. Otras complicaciones como la miocarditis, encefalitis o toxicidades hematológicas son menos frecuentes, pero más graves. En general, las complicaciones hematológicas son mucho menos frecuentes en pacientes tratados con terapia anti-PD-1/PD-L1 en comparación con las inducidas con quimioterapia citotóxica clásica, pero algunas son potencialmente mortales. En los últimos años se ha notificado un creciente número de casos de trastornos hematológicos autoinmunes en relación con estos tratamientos, en especial, de la trombopenia inmune, por lo que un reconocimiento precoz de estas situaciones es fundamental, como en este caso[4].

El mecanismo subyacente a esta trombocitopenia sigue sin estar claro y existen varias hipótesis, aunque parece que la activación del sistema inmunitario por estos fármacos contribuye a la generación de autoanticuerpos contra las propias plaquetas, provocando una trombocitopenia periférica[5].

La sospecha diagnóstica viene dada ante la clínica de sangrado y un descenso brusco en el número de plaquetas. En la mayoría de los casos descritos, la trombocitopenia se produce en los dos primeros ciclos del tratamiento, aunque también hay casos de aparición tardía. El diagnóstico de la trombocitopenia inmune supone un reto debido a la falta de pruebas específicas y exige la exclusión de otras causas de trombocitopenia, siendo necesario en muchas ocasiones el estudio medular para excluir la displasia o la invasión tumoral, como se realizó a nuestra paciente[6].

En relación con el tratamiento, los corticoides son el agente más utilizado para tratar este cuadro clínico, pero no siempre son eficaces. En este contexto desafiante de refractariedad al tratamiento con corticoides, existen descripciones de casos clínicos donde los análogos de la trombopoyetina presentan respuestas prometedoras[7].

Finalmente, merece la pena destacar que, tras una revisión bibliográfica exhaustiva, no existen casos descritos previos de esta trombocitopenia inmune asociada a tratamiento con dostarlimab.

Conclusiones

- Presentamos el primer caso descrito de trombopenia inmune asociado a tratamiento con dostarlimab, un efecto adverso de clase ya conocido con anticuerpos anti-PD-1.
- Las toxicidades hematológicas autoinmunes inducidas por estos fármacos, incluida la trombocitopenia, son poco frecuentes, aunque su incidencia está aumentando por el mayor uso de estos fármacos, por lo que el reconocimiento precoz de estos efectos adversos es fundamental, dado que pueden ser potencialmente mortales.
- El diagnóstico de la trombocitopenia inmune supone un reto y exige un diagnóstico diferencial amplio.
- El tratamiento incluye el uso de corticoides, inmunoglobulinas y los análogos de trombopoyetina se han posicionado como una alternativa prometedora.

Bibliografía

1. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-817. PMID: 31770441.
2. Newland A, Godeau B, Priego V, Viallard JF, López Fernández MF, Orejudos A, Eisen M. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. Br J Haematol. 2016;172(2):262-73. PMID: 26537623.
3. Powell MA, Bjørge L, Willmott L, Novák Z, Black D, Gilbert L, et al. Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. Ann Oncol. 2024;35(8):728-38. PMID: 38866180.

4. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011;331(6024):1565-70. PMID: 21436444.
5. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. J Thromb Haemost. 2009;7(6):911-8. PMID: 19344362.
6. Liu X, Liang X, Liang J, Li Y, Wang J. Immune Thrombocytopenia Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Cancer: Case Report and Literature Review. Front Oncol. 2020;10:530478. PMID: 33365266.
7. Shiuan E, Beckermann KE, Ozgun A, Kelly C, McKean M, McQuade J, et al. Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. J Immunother Cancer. 2017;5:8. PMID: 28239462.

PANCITOPENIA Y CLÍNICA HEMORRÁGICA: ESCORBUTO EN LA CONSULTA DEL SIGLO XXI

Morellón Peña, CI; García Pérez, E; Mendoza Martínez, A; Sánchez Vadillo, I; Galván Platas, SC; Leal, AC; Álvarez Román, MT; Jiménez Yuste, V

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

La pancitopenia es un hallazgo clínico complejo que puede ser causado por diversas condiciones, incluidas enfermedades hematológicas, autoinmunes, infecciosas y nutricionales. Una identificación precisa de la causa subyacente es esencial para un manejo adecuado de la enfermedad. La trombocitopenia inmune puede aparecer también en contextos de cuadros autoinmunes sistémicos asociando otras citopenias, complicando aún más el diagnóstico y tratamiento. Se presenta el caso de una paciente con pancitopenia de nueva aparición asociada a déficits nutricionales graves y posible proceso autoinmune subyacente.

Motivo de consulta

Pancitopenia y fiebre.

Antecedentes personales

Sin hábitos tóxicos ni antecedentes médicos personales ni familiares relevantes. No toma medicación habitual. G3P3A0.

Historia clínica

Paciente femenina de 31 años derivada desde otro centro en octubre de 2024 por astenia y fiebre de 3 días de evolución, sin focalidad infecciosa evidente. Desde hace 3 semanas presenta lesiones hemorrágicas en mucosa yugal y encías, metrorragia y en los últimos días hematomas espontáneos generalizados. Se realiza en el centro de procedencia una analítica básica con pancitopenia de nueva aparición (Hb 8,8 g/L, leucopenia 1,76 × 10^9/L con 0 neutrófilos, trombocitopenia 1,0 × 10^9/L). Bioquímica básica sin alteraciones. Estudio citomorfológico en sangre periférica (FSP) que confirma la pancitopenia, sin formas inmaduras ni datos de displasia evidentes. Se realiza aspirado de médula ósea, sin grumo medular, y citometría de flujo (CMF) sin alteraciones. Ante dichos hallazgos, es remitida a nuestro centro. Se reinterroga a la paciente, quien nos refiere que además de los datos previos presenta un hábito nutricional descuidado, basado en ultraprocesados y sin ingesta de frutas o verduras desde hace años. En la urgencia se inicia soporte transfusional, antibioterapia empírica previa toma de muestras microbiológicas y se decide ingreso a cargo de hematología para estudio con sospecha inicial de aplasia medular.

Exploración física

Hemodinámicamente estable, sin focalidad neurológica. Palidez mucocutánea con restos hemáticos en mucosa yugal y *rash* petequial y hematomas generalizados. Sin adenopatías.

Pruebas complementarias realizadas durante el ingreso

- **Análisis de sangre:**
  - Hemograma: Hb 79 g/L, VCM 81,9 fL, HCM 26,1 pg, ADE 20,4%, esquistocitos < 0,5%, reticulocitos 2,41% (73,26 × 10^9/L), leucocitos 1,52 × 10^9/L, neutrófilos 0,13 × 10^9/L, plaquetas 6,0 × 10^9/L (pancitopenia arregenerativa).
  - Bioquímica: función hepática, renal e iones en rango (BRT 0,57 mg/dL), LDH 97 UI/L, PCR 217,2 mg/L (sin datos de hemólisis).
  - Coagulación básica sin alteraciones.
  - Perfil férrico: hierro 98 µg/dL, ferritina 27 ng/mL, transferrina 207 mg/dL, IST 4%, CTTH 292 µg/dL (ferropenia).
  - Vitamina B_{12} 191 pg/mL (211-911), folato 2,8 ng/mL (normal > 2,6) (déficit leve de vitamina B_{12} y folato límite).
  - Vitamina C sérica: 2,94 mg/L (4,6-14,9) (déficit de vitamina C).
  - Cobre 1.497 mg/L (700-1.550), zinc 903 (670-1.200).
  - TSH 9,62 UI/mL (0,55-4,78), tiroxina (T4) libre 0,68 ng/dL (0,89-1,76) (hipotiroidismo).
  - Proteinograma en suero sin componente monoclonal.
  - Estudio de autoinmunidad:
    - Ac. anticelulares (ANA): positivo, título 1/1.280.
    - Ac. anti-células parietales: positivo, título 1/1.280. Ac. anti-FI negativos.
    - Ac. antiperoxidasa: positivo, título > 1.300 UI/mL.
    - Ac. anti-SP100: positivo.
    - Ac. anti-ENA+ y anti-SSA/Ro: positivos.
    - C3 107 mg/dL (88-201), C4 7 mg/dL (15-45).
    - Estudio serológico de síndrome antifosfolípido (SAF): anticuerpo lúpico positivo y anti-B2GPI IgG límite (30,80), repetido a los 3 meses (enero de 2025), resultando negativo.
  - Estudio de enfermedad de von Willebrand solicitado por menstruaciones abundantes: parámetros normales.
- **Frotis de sangre periférica:** frotis con escasa celularidad valorable compuesta fundamentalmente por linfocitos de aspecto maduro heterogéneo. Serie granulocítica ausente. Plaquetas escasas bien granuladas, sin agregados. Serie roja hipocrómica con algunos ovalocitos, dianocitos y excentrocitos.

- **Biopsia-aspirado de médula ósea:**
  - Citología: muestra con hipoplasia megacariocítica y granulopoyética compatible con aplasia medular, que confirmar con cilindro óseo. Dados los hallazgos en serie eritroide se recomienda descartar origen carencial/clon HPN asociado.
  - Cariotipo: no se obtienen células en metafase.
  - Cilindro óseo: cilindro de médula ósea hipocelular con hipoplasia marcada de serie mieloide.
- **Estudio clon HPN:** estudio de HPN por CMF en sangre periférica negativo.
- **Estudio microbiológico realizado a lo largo del ingreso:** PCR VHS-I positiva. Resto del estudio microbiológico negativo.
- **Pruebas de imagen:**
  - Tomografía computarizada (TC)-*body*: bocio con mayor aumento de tamaño del LTD.
  - Ecografía tiroidea: tiroides aumentado de tamaño a expensas del lóbulo derecho. Hallazgos ecográficos de tiroiditis autoinmune.
  - Gastroscopia: hallazgos endoscópicos y anatomopatológicos compatibles con gastritis crónica atrófica.
- **Estudio de refractariedad plaquetaria:** presencia de anticuerpos anti-HPA5b.

En resumen, pancitopenia con datos nutricionales graves (ferropenia, déficits de B_{12}, fólico y vitamina C), así como cuadro autoinmune subyacente (hipotiroidismo, gastritis autoinmune, posible lupus eritematoso sistémico).

Evolución, diagnóstico y tratamiento durante el ingreso

Durante el ingreso recibe múltiples transfusiones tanto concentrados de hematíes como plaquetarios. No obstante, ante la falta de respuesta transfusional y los antecedentes obstétricos, se detectaron anticuerpos anti-HPA5b, iniciándose transfusión con plaquetas compatibles, sin mejoría.

Tras los hallazgos del aspirado y la biopsia medulares, y la realización de estudio analítico completo, se atribuyó un origen mixto a la pancitopenia: carencial (déficit de B_{12}, folato, hierro, vitamina C) e inmune (positividad para múltiples anticuerpos). Se inició reposición tanto de vitamina B_{12} como de ácido fólico y vitamina C, se realizó estudio de gastroscopia con biopsia compatible con gastritis crónica atrófica y anemia perniciosa secundaria, así como ecografía cervical compatible con tiroiditis autoinmune. Además, se identificaron lesiones herpéticas orales (PCR VHS-I positiva) tratadas con aciclovir. Ante gingivitis hemorrágica y antecedentes de malnutrición se sospechó escorbuto, confirmado tras la detección del déficit grave de vitamina C y con resolución de la clínica tras la reposición.

Se logra la normalización progresiva de hemoglobina y neutrófilos, pero al persistir la trombocitopenia (3×10^9/L), y dado que el primer aspirado fue escaso, se repitió el estudio de médula

ósea, compatible con ferropenia y descartándose un origen central, observándose recuperación de la agranulocitosis. Se inició terapia corticoide (metilprednisolona 1 mg/kg/día) e inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) a dosis de X g/kg/día durante 2 días, obteniéndose recuperación plaquetaria completa. Al alta: Hb 101 g/L, neutrófilos 19,6 × 10^9/L, plaquetas 113 × 10^9/L, manteniendo tratamiento corticoide con prednisona X mg/kg/24 h, así como levotiroxina, hierro oral, ácido fólico y complejos multivitamínicos.

En el ámbito infeccioso, no hubo aislamientos microbiológicos salvo la PCR positiva para VHS-I oral. TC-*body* sin hallazgos de infección fúngica invasora. La antibioterapia empírica fue suspendida tras la persistente negatividad de los cultivos, la desaparición de la fiebre y el descenso de los reactantes de fase aguda.

Diagnóstico

Pancitopenia de origen mixto: carencial (déficit de B_{12}, folato, hierro, vitamina C) e inmunológico. Tras corregir los déficits, persiste trombocitopenia inmune probablemente secundaria a enfermedad/síndrome autoinmune no filiado.

Evolución en consultas externas

Tras el alta, la paciente presentó nuevamente trombocitopenia grave a pesar de tratamiento corticoide, por lo que dado el antecedente de marcadores de autoinmunidad en la analítica se inició tratamiento se segunda línea con rituximab, así como retirada precoz de corticoterapia. Además, se inicia fostamatinib a la espera del efecto del rituximab, con decisión de no iniciar análogos del receptor de trombopoyetina (AR-TPO) por la presencia de anticoagulante lúpico en el estudio realizado durante el ingreso.

La paciente reingresa por trombocitopenia (9 × 10^9/L) con clínica hemorrágica (petequias orales, hematomas en extremidades). Se mantiene fostamatinib y se administraron IGIV a X g/kg/24 h durante 2 días, con mejoría de la cifra de plaquetas (64 × 10^9/L). Se confirma tendencia ascendente del recuento en control posterior al alta (165 × 10^9/L).

Nuevamente presenta caída plaquetaria a la semana de las IGIV, por lo que se administra dosis única a X g/kg y se incrementa fostamatinib a 150 mg/12 h, con buena respuesta a inmunoglobulinas. Se repite estudio serológico de SAF a los 3 meses del previo, siendo negativo, por lo que se añade tratamiento con avatrombopag 20 mg/día a fostamatinib, con muy buena respuesta, logrando la recuperación plaquetaria completa que ha permitido reducir la dosis de avatrombopag a 4 días a la semana. En el último control de abril de 2025 presenta Hb 132 g/L, plaquetas 219 × 10^9/L y neutrófilos 5,74 × 10^9/L, sin recaídas de trombocitopenia ni clínica hemorrágica. La paciente se encuentra pendiente de cita con Reumatología para continuar el estudio por su parte.

Discusión

Se presenta una paciente joven con evolución clínica compleja, iniciando con pancitopenia grave y sospecha de aplasia medular, que resultó ser una trombocitopenia inmune corticorre-

sistente, en el contexto de síndrome autoinmune sistémico con múltiples autoanticuerpos y déficits nutricionales graves (incluido escorbuto), ya corregidos.

La evolución plaquetaria, con respuesta transitoria a inmunoglobulinas e ineficacia de corticoides, justificó rituximab como segunda línea sin eficacia. Posteriormente, se empleó fostamatinib con mejoría parcial, optimizando la dosis y añadiendo avatrombopag tras descartarse SAF, por el riesgo trombótico asociado. Finalmente, se logró la estabilización del recuento plaquetario y la normalización hemática.

Conclusiones

Este caso ilustra:

- La complejidad diagnóstica en pancitopenia con múltiples factores etiológicos, más allá del origen hematológico central.
- La necesidad de considerar déficits nutricionales graves, como el escorbuto, como causas de pancitopenia, incluso en entornos desarrollados.
- Un componente inmunológico persistente sin criterios clínicos de patología autoinmune definida, lo que plantea el reto diagnóstico de la trombocitopenia inmune secundaria y la necesidad del manejo conjunto con Reumatología.
- La dificultad terapéutica en trombocitopenia inmune grave, con necesidad de terapias de tercera línea en casos refractarios a corticoides e inmunosupresores convencionales.

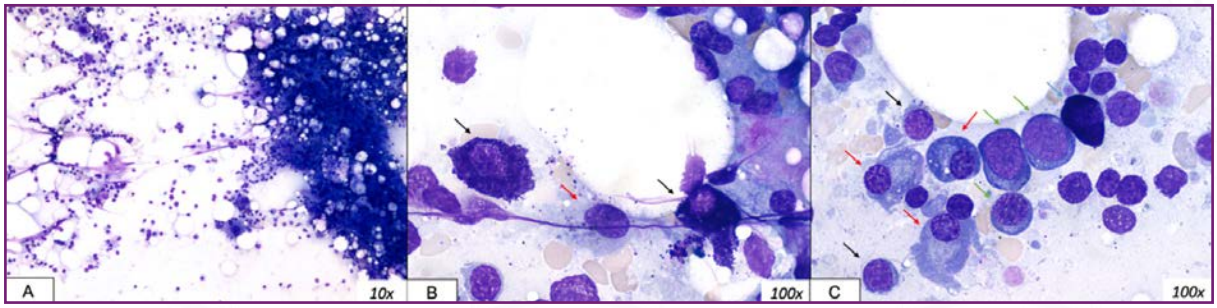

Figura 1. Aspirado de médula ósea obtenido el 31/10/2024, teñido con May-Grünwald-Giemsa (MGG), mostrando hallazgos sugestivos de hipocelularidad medular con predominio de elementos inflamatorios. A: vista panorámica a 10×, escasa celularidad, con predominio de células plasmáticas y mastocitos, e impresión de disminución de la hematopoyesis; B: ampliación a 100×, se observa incremento del número de mastocitos (flechas negras) y madrófagos (flecha roja); C: ampliación a 100×: ausencia de la serie granulocítica, desviación izquierda en la serie eritroide (flechas verdes), linfocitos (flechas negras), células plasmáticas de aspecto fisiológico (flechas rojas) y aumento de mastocitos (flecha azul).

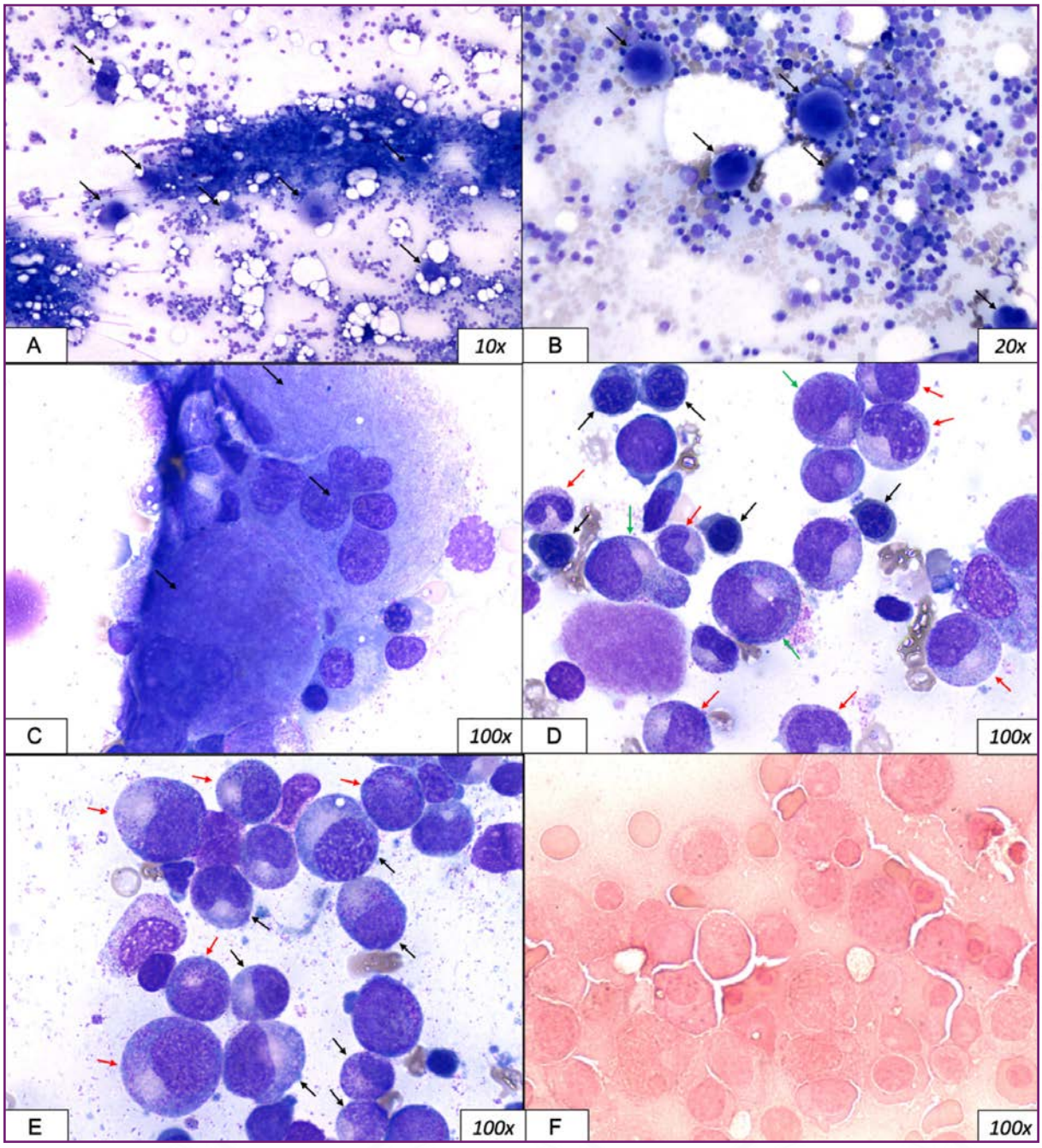

Figura 2. Aspirado de médula ósea obtenido el 14/11/2025 tras la recuperación hematológica, teñido con May-Grünwald-Giemsa (MGG), salvo donde se indica. Se observa hiperplasia megacariocítica y recuperación parcial de las series hematopoyéticas. A: vista panorámica a 10×, MGG, grupo celular conservado con hiperplasia megacariocítica evidente (al menos, 7 megacariocitos claramente identificables en el campo, flechas negras); B: ampliación a 100×, MGG, hiperplasia megacariocítica (5 megacariocitos en el campo, flechas negras); C: ampliación a 100×, MGG, hiperplasia megacariocítica (3 megacariocitos en el campo, flechas negras); D: ampliación a 100×, MGG, serie eritroide madura conservada (flechas negras), condesviación izquierda en la serie granulocítica (flechas rojas) y aumento de promielocitos morfológicamente normales (flechas verdes); E: ampliación a 100×, MGG, recuperación de la granulopoyesis con desviación izquierda (flechas negras) y aumento de promielocitos morfológicamente normales (flechas rojas); F: tinción de Perls, 100×, hierro intramacrofágico presente; sideroblastos disminuidos, compatibles con ferropenia.

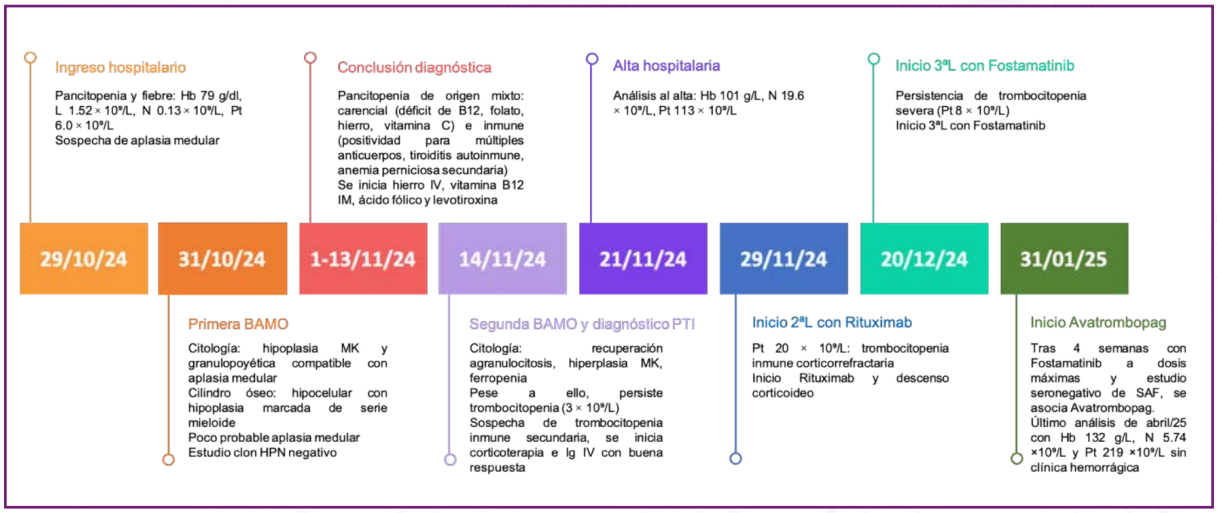

Figura 3. Línea temporal de los principales eventos clínicos, diagnósticos y terapéuticos del caso. MK: megacariocítica.

CUANDO EL DIAGNÓSTICO DE PTI NO LO ES TODO, ¿QUÉ SE PUEDE PASAR POR ALTO EN CASOS REFRACTARIOS?

Velasco Troyano, M; García Pérez, E; Mendoza Martínez, A; Hernández Arriaza, M; Maortua Langdon, G; Jiménez Yuste, V; Álvarez Román, MT

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

La trombopenia inmune (PTI) es una entidad clínica caracterizada por una trombocitopenia aislada de causa autoinmune y constituye uno de los diagnósticos más frecuentes en pacientes con trombopenia inexplicada. Sin embargo la PTI es, por definición, un diagnóstico de exclusión, lo que exige una evaluación minuciosa para descartar otras causas primarias, tanto adquiridas como hereditarias, especialmente en pacientes refractarios.

Caso clínico

Motivo de consulta

Trombopenia moderada persistente desde la infancia.

Historia clínica, antecedentes y enfermedad actual

Se trata de un varón de 43 años, sin comorbilidades ni antecedentes hemorrágicos relevantes más allá de epistaxis en la infancia y sin antecedentes familiares de primer grado conocidos con trombocitopenia. Es derivado en 2020 desde otro centro por sospecha de Bernard-Soulier ante trombocitopenia moderada (30.000-40.000 plaquetas/mm^3) y volumen plaquetario medio (VPM) elevado con diagnóstico de PTI a los 6 años de edad, tratado con corticoterapia e inmunoglobulinas con respuesta parcial y posteriormente esplenectomía a los 18 años sin respuesta clínica.

Exploración física

No presenta adenopatías, hepato- o esplenomegalia ni estigmas de sangrado.

Pruebas complementarias

En el hemograma destaca una trombocitopenia de 39.000/µL plaquetas, con VPM 17,5 fL y un volumen corpuscular medio (VCM) de 104,6 fL sin anemia ni otras alteraciones en el hemograma, así como ausencia de hepatopatía. Se realiza una extensión de sangre periférica **(Figura 1)** en la que se objetiva la presencia de macrotrombocitos con algunos elementos hipogranulados o con pseudonúcleo. Una serie roja con datos de diseritropoyesis leve, presencia de anisopoiquilocitosis, cuerpos de Howell-Jolly y de Pappenheimer.

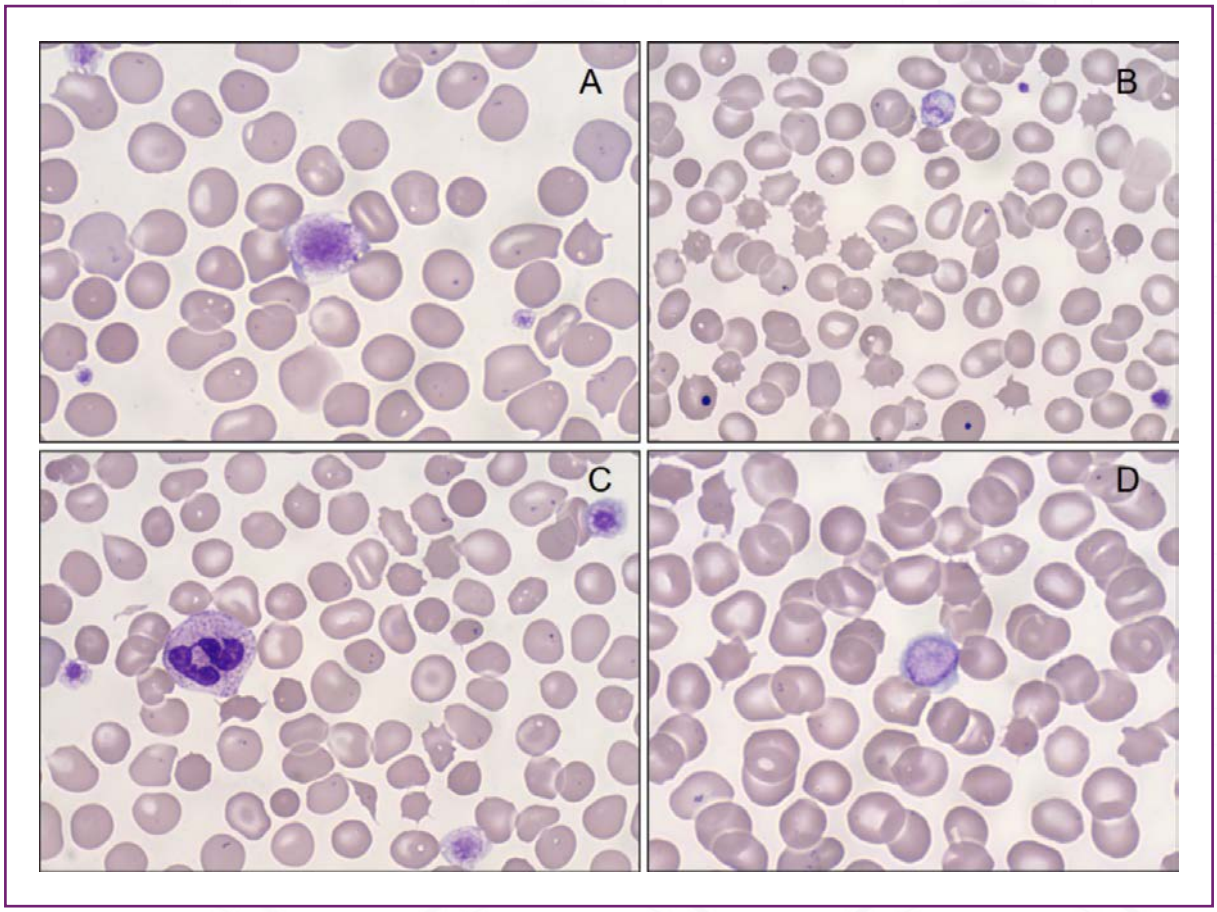

Figura 1. Frotis de sangre periférica (hematoxilina eosina 100×). A: plaqueta con rasgos displásicos, gigante, hipogranulada y vacuolada; B: anisopoiquilocitosis, acantocitos y cuerpos de Howell-Jolly. Anisotrombia con macrotrombocitos hipogranulados; C: anisopoiquilocitosis con dianocitos, acantocitos y cuerpos de Pappenheimer. Macrotrombocitos con pseudonúcleo; D: plaqueta gigante hipogranulada. Serie roja con rasgos displásicos con cuerpos de Pappenheimer.

Se solicita un estudio de agregometría plaquetaria, la cual no es valorable por el bajo recuento, tan solo destacando una agregación inducida con ristocetina muy disminuida, probablemente en relación con trombocitopenia. Se realizan estudios de molécula y actividad de von Willebrand, que resultan normales. Ante la sospecha inicial de Bernard-Soulier, se realiza un estudio de citometría de flujo plaquetaria que lo descarta, con una leve disminución de receptores de fibrinógeno y factor de von Willebrand, alteración de la activación PAC-1 y expresión reducida de P-selectina y CD63.

Dado el cuadro clínico sugestivo de trombocitopenia congénita en paciente con historia de trombocitopenia desde la infancia y ausencia de respuesta al tratamiento, se decide solicitar estudio NGS en sangre periférica con panel propio **(Tabla 1)** de nuestro centro. En él se detecta la variante patogénica c.652G>A;p.D218N en el gen GATA1, con una frecuencia alélica (VAF) del 99,76% **(Figura 2)**.

Se realizaron 2 aspirados y biopsias de médula ósea (BAMO) en la infancia, donde según el informe oral del paciente no presentaba hallazgos patológicos. No se dispone de informes por escrito y el paciente rechaza la realización de una nueva BAMO.

Tabla 1. Panel NGS propio realizado en el Hospital Universitario La Paz: genes estudiados	
GATA-1	Se detecta la variante patogénica c.652G>A;p.D218N con una frecuencia alélica (VAF) del 99.76%
ABCG5, ABCG8, ACTN1, ADAMTS13, ADRA2A, ACVRL 1, ANKRD18A, ANKRD26, ANO6, AP381, AP3D1, ARPC1B, BLOC1S3, BLOC1S6, CD36, CYCS, DIAPH1, DTNBP1, ENG, EPHB2, ETV6, F10, F11, F12, F13A1, F13B, F2, F2RL3, F3, F5, F7, F8, F9, FERMT3, FGA, FGB, FGG, FLI1, FLNA, FYB, GATA2, GFI18, GGCX, GNA13, GNAS, GNE, GP1BA, GP1BB, GP5, GP6, GP9, HOXA11, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, HRG, ITGA2B, ITGB3, KLKB1, LMAN1, LYST, MAP3K9, MASTL, MCFD2, MECOM, MKL 1, MLPH, MPIG6B, MPL, MYH10, MYH9, MYO5A, NBEAL2, ORAI1, P2RY12, PF4, PIGA, PIGO, PLA2G7, PLAT, PLAU, PLG, PRF1, PRKACG, PROC, PROCR, PROS1, PROZ, PTGS1, RAB27A, RASGRP2, RBMBA, RGS2, RUNX1, SERPINC1, SERPIND1, SERPINE1, SLFN14, SRC, STIM1, STX11, STXBP2, TBX1, TBXA2R, TBXAS1, TFPI, THBD, THPO, TPM4, TRPM7, TUBB1, UNC13D, VIPAS39, VKORC1, VPS33B, VWF, WAS.	No se detectan variantes patogénicas

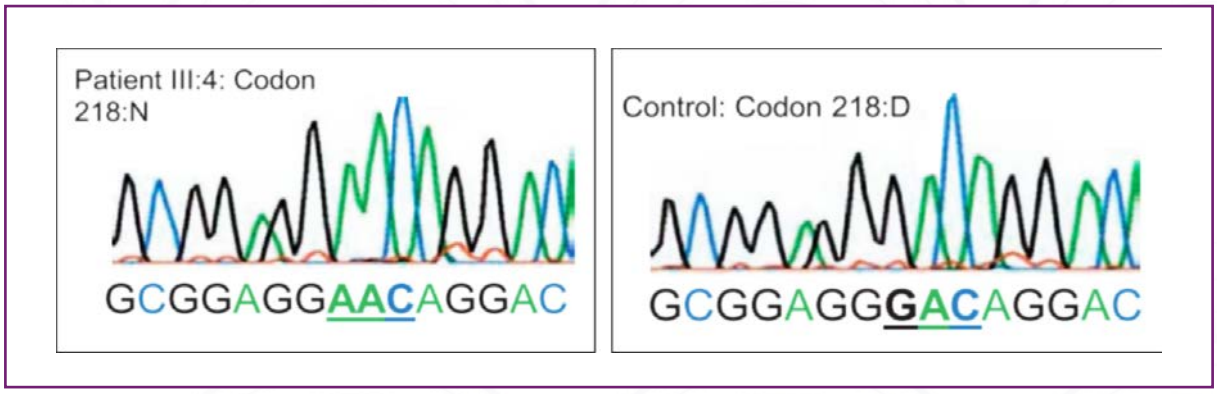

Figura 2. Análisis de secuenciación de nueva generación (NGS) del exón 4 de *GATA1*. Empleando ADNg de paciente III:4 y un varón de control. Se encontró una sustitución de pares de bases guanina (G) a adenosina (A) que convertía el ácido aspártico (D) en asparagina (N)[1].

Diagnóstico

Ante los hallazgos proporcionados por el estudio NGS, se diagnostica de una macrotrombocitopenia congénita ligada a *GATA1*.

Tratamiento y evolución

Se mantiene un seguimiento semestral con cifras estables de plaquetas y sin episodios hemorrágicos, sin necesidad de tratamiento activo. Se realiza vasectomía previa transfusión de 1 *pool* de plaquetas, sin incidencias hemorrágicas.

Discusión

La familia de genes *GATA* se compone de un total de 6 factores de transcripción. Los genes *GATA1*, *GATA2* y *GATA3* realizan su función principalmente en células del sistema hematopoyético. *GATA1* regula el normal desarrollo de varios linajes celulares, entre los que se incluyen eritrocitos, megacariocitos, eosinófilos, mastocitos y células dendríticas.

El gen *GATA1* se localiza en el cromosoma X y codifica un factor de transcripción que regula el normal desarrollo de todos los linajes de las células hematopoyéticas. Este gen se compone de 6 exones y 3 dominios funcionales: un dominio de activación de transcripción N-terminal (N-TAD), un dominio de dedo de zinc aminoterminal (N-ZF) y un dominio de dedo de zinc carboxilterminal (C-ZF). La localización y el tipo de variantes en *GATA1* va a determinar las distintas patologías y fenotipos a los que se asocia[1].

La variante p.D218N en *GATA1*, localizada en el dominio de zinc N-terminal (N-ZF), supone un cambio de aminoácido de aspártico por asparagina en la posición 218 e interfiere con la interacción de *GATA1* con su cofactor *FOG1*, un cofactor indispensable para la maduración eritroide y megacariocítica. Esta variante ha sido descrita como causante de macrotrombocitopenia congénita leve con diseritropoyesis leve/moderada y puede confundirse con formas refractarias de PTI, llevando por tanto a la administración de tratamientos innecesarios[2].

El elevado VPM y la macrocitosis junto con la presencia de macrotrombocitos y diseritropoyesis en el estudio citomorfológico deben hacer sospechar dicha entidad. Llama la atención en este caso la cifra tan reducida de plaquetas que presenta el paciente con respecto a lo descrito en la bibliografía disponible asociado a dicha mutación D218N, sin otras variantes patogénicas en los genes estudiados en el panel NGS propio hasta la fecha, en comparación con otras mutaciones descritas como D218Y(3), V205M o G208R[2] en las que se produce una macrotrombocitopenia mayor con anemia grave.

Asimismo, el impacto funcional de las mutaciones en *GATA1* depende no solo de su localización estructural, sino también del contexto epigenético y de la interacción con complejos de regulación transcripcional como *NuRD* y *PRC2*[4]. Estas interacciones permiten que *GATA1* actúe no solo como activador, sino también como supresor génico. Las variantes que alteran este equilibrio dual, como D218N, alteran la expresión de genes críticos para la eritropoyesis y megacariopoyesis. Este efecto pleiotrópico podría explicar la variabilidad fenotípica observada entre pacientes con mutaciones similares, subrayando la necesidad de estudios adicionales que integren datos genéticos, transcriptómicos y epigenéticos para una caracterización más precisa del espectro clínico asociado a *GATA1*[5].

En definitiva, los trastornos plaquetarios congénitos suponen un grupo de enfermedades poco prevalentes, muy heterogéneas en su presentación clínica. Es por ello que se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de trombocitopenias refractarias, incorporando paneles de secuenciación genética (NGS) desde fases tempranas, especialmente en casos con historia de trombocitopenia desde la infancia o con antecedentes familiares de esta, en ausencia de respuesta al tratamiento y presencia de rasgos morfológicos sugestivos de una trombocitopenia congénita[5]. Ello permitirá evitar tratamientos innecesarios para PTI y ofrecer un adecuado asesoramiento genético al paciente y su familia.

Bibliografía

1. Ling T, Crispino JD. GATA1 mutations in red cell disorders. IUBMB Life. 2020;72(1):106-18. PMID: 31652397.
2. Freson K, Wijgaerts A, Van Geet C. GATA1 gene variants associated with thrombocytopenia and anemia. Platelets. 2017;28(7):731-4. PMID: 28895773.
3. Hermans C, De Waele L, Van Geet C, Freson K. Novel GATA1 mutation in residue D218 leads to macrothrombocytopenia and clinical bleeding problems. Platelets. 2014;25(4):305-7. PMID: 23971719.
4. Ling T, Birger Y, Stankiewicz MJ, Ben-Haim N, Kalisky T, Rein A, et al. Chromatin occupancy and epigenetic analysis reveal new insights into the function of the GATA1 N terminus in erythropoiesis. Blood. 2019;134(19):1619-31. PMID: 31409672.
5. Crispino JD, Horwitz MS. GATA factor mutations in hematologic disease. Blood. 2017;129(15):2103-10. PMID: 28179280.

DE LA ESCASEZ A LA FIBROSIS: UNA HISTORIA DE PLAQUETAS, FÁRMACOS Y MÉDULA ÓSEA

Peiró Llorca, N; Chica Gullón, E; Escolano Escobar, C; Alonso Trillo, R; Herrera, FS; Franganillo Suárez, A; Delgado Trillo, I; Somolinos de Marcos, N; Palomo Esteban, MT; García Alonso, L; Cruz Gómez, A; Chen, SJ; Arnaiz Martín, I; Álvarez Núñez, B; Benito Parra, L; Camacho Castañeda, I; Martínez Ramos, AM

Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

Introducción

La púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por un recuento plaquetario bajo (< 100.000/µL), púrpura y hemorragias causados por autoanticuerpos antiplaquetarios, que sensibilizan las plaquetas circulantes, conduciendo así a la eliminación acelerada de estas células por los macrófagos del bazo y, a veces, del hígado u otros componentes del sistema monocito-macrófago. El diagnóstico se realiza generalmente descartando las causas conocidas de trombocitopenia, por lo tanto, es un diagnóstico de exclusión[1].

La variabilidad en el comportamiento clínico y en la respuesta al tratamiento reflejan su compleja fisiopatología, en la que participan la destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos a través de los receptores Fcγ del bazo y el hígado, el deterioro en la producción plaquetaria megacariocítica y la toxicidad directa de las células T sobre las plaquetas y los megacariocitos[2]. Todo ello lleva a un descenso paulatino en el recuento plaquetario y un incremento en el riesgo de sangrado que aumenta con la edad.

La PTI se presenta con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes pocas semanas después de una infección viral. Los corticosteroides son, hoy por hoy, el tratamiento de primera línea y no se aconseja prolongar su uso más allá de las 6 a 8 semanas[3]. La respuesta al tratamiento apoya el diagnóstico de PTI, pero su ausencia no lo excluye.

En los niños es frecuente que se produzcan remisiones espontáneas en semanas o meses mientras que, en los adultos, un 75% de los pacientes responde al tratamiento inicial, pero solo un 20-30% logran una remisión sostenida tras su interrupción, por lo que muchos requieren tratamientos de segunda línea para mantener las plaquetas en cifras hemostáticas y evitar el sangrado[3].

Actualmente, se usan en segunda línea como primera estrategia los análogos de la trombopoyetina o TPO-RA (eltrombopag, romiplostim o avatrombopag), reservando como segunda estrategia el rituximab y la esplenectomía.

Unas de las preocupaciones iniciales con el uso de TPO-RA[4] fueron la mielofibrosis de la médula ósea y el aumento de la incidencia de trombosis (alrededor del 6%).

En la **Tabla 1**, se resumen los resultados de los ensayos publicados respecto a eltrombopag y romiplostim, que en la mayoría de los pacientes muestran que el grado de fibrosis no cambió durante el tratamiento con TPO-RA. Aunque otros estudios sí han reportado casos de fibrosis

Tabla 1. Resumen de los resultados de los ensayos publicados respecto a eltrombopag y romiplostim

Author	Study design	N	Agent	Staging	Results
Ghanima[48]	Retrospective, single center. BM biopsies were performed at different intervals	66	R, E	ECS	After a median treatment duration of 29 months (range: 16-47), 22% of the BM biopsies were graded as MF-0, 59% as MF-1 and 18% as MF-2. The proportion of MF-0 decreased from 67% in the pre-treatment biopsies to 22% first on-treatment biopsies, which were largely MF-1. Two or more biopsies were available in 32 patients; comparing the first to the last on-treatment bone marrows, the grade of fibrosis increased in 11 cases, remained the same in 15 and decreased in 6.
Brynes[51]	Prospective, open-label multicenter study of patients who were included in the EXTEND trial and received eltrombopag were followed up with annual BM biopsies	117	E	ECS	209 on-treatment biopsies collected from 115 patients were re-evaluated. Median duration of treatment was 45 months (range: 2-73m). 98% of patients had findings of MF-0 or MF-1 in any given year over the 5-year study period. Five biopsies from 3 patients (2%) were reported as MF-2 or MF-3 at 25 months; collagen was present in these 5 specimens. Of 18 patients with 3 biopsies, 8 patients remained at MF-0 over the treatment period and 5 had an increase of one grade. The remaining 5 patients showed a decrease of one grade when compared with the grade from the first on-treatment biopsies.
Brynes[49]	Prospective, open-label multicenter. Biopsy specimens were collected at baseline (before treatment) and after 1 and 2 years of treatment	162	E	ECS	Median time on treatment was 104 weeks (range: 2.4-113). At 1 year (n=127), 69% had a grade of MF-0, 28% had MF-1, 2% had MF-2, and 2% had MF-3. Compared with baseline, 79 out of 93 patients (85%) had MF-0 at 2 years, 9 (10%) had a 1-grade increase, 2 (2%) had a 1-grade decrease, 1 (1%) remained MF-1, and none had 2- or 3-grade increases. Five out of 127 patients (4%) at 1 year and 1 out of 93 (1%) at 2 years had collagen deposition
Janssens[50]	Prospective, open-label multicenter. Bone marrow biopsies were scheduled after 1, 2, or 3 years of romiplostim or earlier if patients discontinued or failed to achieve/ maintain a response to romiplostim	131	R	Bauer-meister	The median (Q1, Q3) duration of treatment was in cohort 1, 147 (17-156) weeks; cohort 2, 155 (66, 156) weeks; and cohort 3, 155 (66-156) weeks. 9 of 131 (6.9 %) included in the 3 cohorts had increases of ≥2 grades (cohort 1: 0/34; cohort 2: 2/39; cohort 3: 7/58), including 2 with collagen.

R: romiplostim; E: eltrombopag; ECS: European Consensus Staging; BM: bone marrow; MF: marrow fibrosis.

de reticulina leve y no progresiva (MF-1) en el 10-50% de los pacientes, fibrosis reticulínica moderada (MF-2) en el 18% incluso una progresión de la fibrosis reticulínica en > 2 grados o ≥ MF-2 en menos del 10%. Los grados graves (MF-3 y/o fibrosis de colágeno) se han reportado como extremadamente raros[5].

Con todo ello, no parece que estos fármacos produzcan fibrosis sustancial o cambios en el número o la morfología de las células sanguíneas periféricas, y en caso de aparecer, se recomienda la suspensión del fármaco pues la fibrosis parece ser reversible.

Sin embargo, en el estudio *003* del avatrombopag, donde solamente 53 pacientes recibieron dicho tratamiento, no se han descrito casos de fibrosis medular[6].

Es por ello que se presenta un caso de mielofibrosis secundaria a avatrombopag como tratamiento de segunda línea para PTI.

Caso clínico

Se trata de un varón de 44 años con antecedente personal de probable PTI hace 15 años (debuta con 2.000 plaquetas/µL y sangrado cutáneo en otro hospital, con adecuada respuesta a corticoides), sin hepatopatía, hábitos tóxicos, vacunaciones recientes ni alergias medicamentosas. Presenta nuevo episodio de trombopenia grave 13.000 plaquetas/µL, sin datos de sangrado agudo. Se inicia tratamiento con dexametasona 40 mg/día × 4 dosis, siendo el recuento plaquetario de 79.000 plaquetas/µL tras finalizar el tratamiento. Además, asocia 1.000 neutrófilos/µL, que recupera espontáneamente, aunque podría estar afectado por el tratamiento corticoide.

A la exploración física, nada que destacar. La analítica con todas las determinaciones negativas (Ig, ANA y factor reumatoideo, estudio de celiaquía por antecedente de hija afecta, TSH, VHB, VHC, VIH, CMV, VEB, ACA, β2-glicoproteína, anticoagulante lúpico) salvo antígeno de *Helicobacter pylori* positivo bajo, para el cual se realiza tratamiento erradicador. En la morfología de sangre periférica se observa anisotrombia con algunas plaquetas gigantes.

Tras 15 días del tratamiento con dexametasona, vuelve a presentar nuevo bache trombopénico de 14.000 plaquetas/µL sin sangrado. Se decide iniciar prednisona a dosis de 1 mg/kg/día. Durante el tratamiento a dosis plenas llega a conseguir cifras de plaquetas 194.000/µL y, tras su suspensión, consigue una respuesta parcial con 62.000 plaquetas/µL y desde entonces presenta oscilaciones entre 30.000 y 110.000 plaquetas/µL durante 5 meses sin precisar tratamiento. Tras este tiempo, presenta de nuevo leucotrombopenia similar a episodio inicial (1.400 neutrófilos/µL y 12.000 plaquetas/µL), sin sangrado, pero sin respuesta a dexametasona y se plantea por ello el estudio de médula ósea.

Se realiza aspirado esternal, con morfología compatible con hiperplasia megacariocítica, eosinofilia y áreas de plasmocitosis sugestivas de trombopenia periférica de mecanismo inmune. Con esto y la ausencia de respuesta a corticoides, se decide iniciar tratamiento con avatrombopag 20 mg/día. La citogenética descarta alteraciones relacionadas con mielodisplasia, la citometría de flujo sin alteraciones en la diferenciación celular pero con predominio en línea granulocitaria de formas inmaduras que no llegan a expresar CD10++ y la anatomía patológica informa de li-

gera hiperplasia megacariocítica atípica. Además, se repiten determinaciones analíticas previas, resultando todas negativas.

El paciente presenta buena respuesta al avatrombopag, hasta una cifra de plaquetas de 555.000/µL a las 2 semanas de iniciar tratamiento. Así, se reduce la dosis a días alternos y a los 7 meses presenta un nuevo bache de bicitopenia (42.000 plaquetas/µL y 790 neutrófilos/µL), observando en sangre periférica dacriocitos y eritroblastos circulantes. Con estos hallazgos y la pérdida de respuesta al avatrombopag a la dosis actual, se decide un nuevo estudio de médula ósea y aumentar la dosis a 20 mg/día.

En la médula ósea se observa leve hiperplasia megacariocítica atípica, así como una leve displasia en la segmentación de los neutrófilos. En la citometría de flujo se observa una diferenciación celular sin datos de displasia, la citogenética sin alteraciones genéticas de mielodisplasia y la biología molecular con mutación Val617Phe del gen *JAK2* negativa (estudio por los hallazgos observados en sangre periférica). En el coágulo y el cilindro enviados a anatomía patológica confirman la hiperplasia megacariocítica atípica compatible con trombopenia inmune periférica, sin rasgos displásicos ni aumento de las fibras de reticulina. Se solicita además una ecografía abdominal donde se observa leve esteatosis hepática, sin megalias.

Con estos resultados, mantenemos avatrombopag 20 mg/día y el paciente se recupera espontáneamente de la leucotrombopenia. A partir de entonces, presenta oscilaciones en la cifra de plaquetas, en alguna ocasión por debajo de 20.000/µL, que se rescata asociando prednisona 30 mg/día durante 4 días y posteriormente pauta descendente. Tras intentar retirar la prednisona en 3 ocasiones, vuelve a descender la cifra de plaquetas, precisando prednisona a dosis bajas (2,5-5 mg/día) para mantener una adecuada cifra de plaquetas. Por ello, para no reintroducir más prednisona, se decide aumentar avatrombopag a 20 mg/día 5 días a la semana y 40 mg/día 2 días a la semana, consiguiendo una buena respuesta plaquetaria. Tras 4 meses del aumento de dosis y la máxima recibida por el momento, presenta leucotrombopenia (93.000 plaquetas/µL y 1.000 neutrófilos/µL), asociada a una reacción leucoeritroblástica con dacriocitos, neutrófilos con displasia en la segmentación y 2 células de aspecto blástico en sangre periférica. Por este motivo, se plantea un tercer estudio de médula ósea.

Se realiza aspirado en la cresta ilíaca izquierda, con escaso grumo y escasa celularidad suelta, por lo que no es valorable. En la biopsia de anatomía patológica se sigue observando hiperplasia megacariocítica atípica y focalmente paratrabecular **(Figura 1)** asociada esta vez a un incremento focalmente moderado de fibras de reticulina (++focal/+++), compatible con mielofibrosis **(Figuras 2 y 3)**. La citometría de flujo sin alteraciones en la diferenciación celular, sin datos de displasia y en ninguna de las pruebas realizadas se observa exceso de blastos. La citogenética sin alteraciones de mielodisplasia y se manda estudio de biología molecular (NGS mieloide) para estudio de síndrome mielodisplásico (SMD)/neoplasia mieloproliferativa (NMP), que es negativo. Se repite de nuevo ecografía abdominopélvica, con esteatosis hepática y sin megalias.

Se sospecha, por tanto, mielofibrosis secundaria a tratamiento con TPO-RA, en concreto, secundaria a avatrombopag. Se suspende el fármaco e inicia tratamiento con fostamatinib.

Tras 9 meses de suspensión del avatrombopag, no presenta citopenias y mantiene plaquetas > 100.000/µL con fostamatinib 150 mg/12 h, el cuadro leucoeritroblástico se ha resuelto, persis-

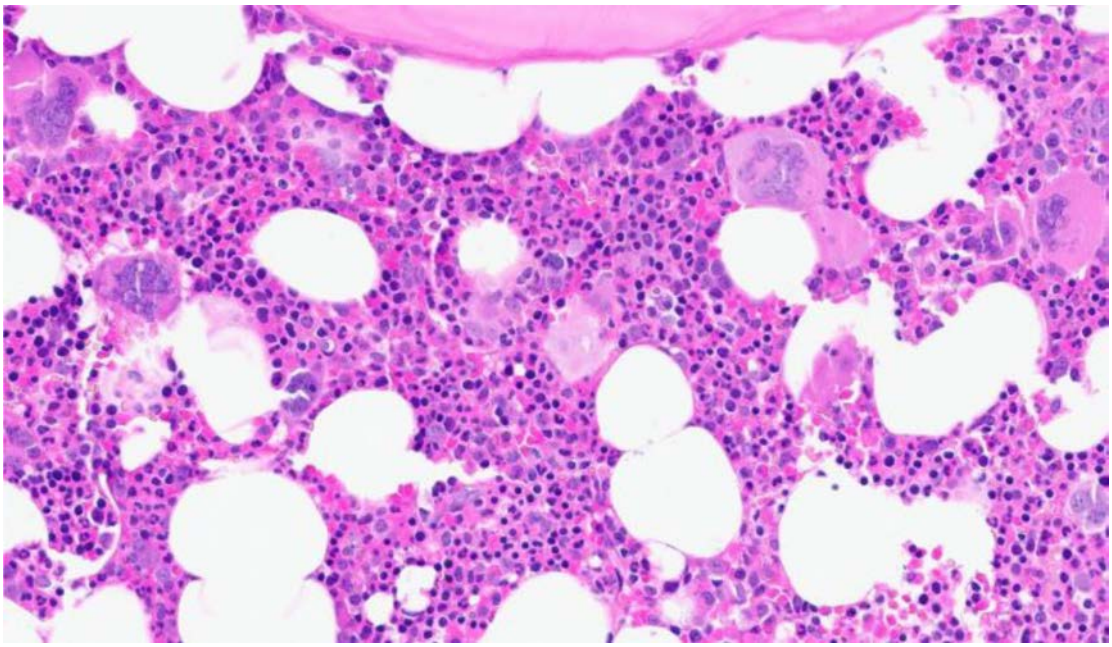

Figura 1.

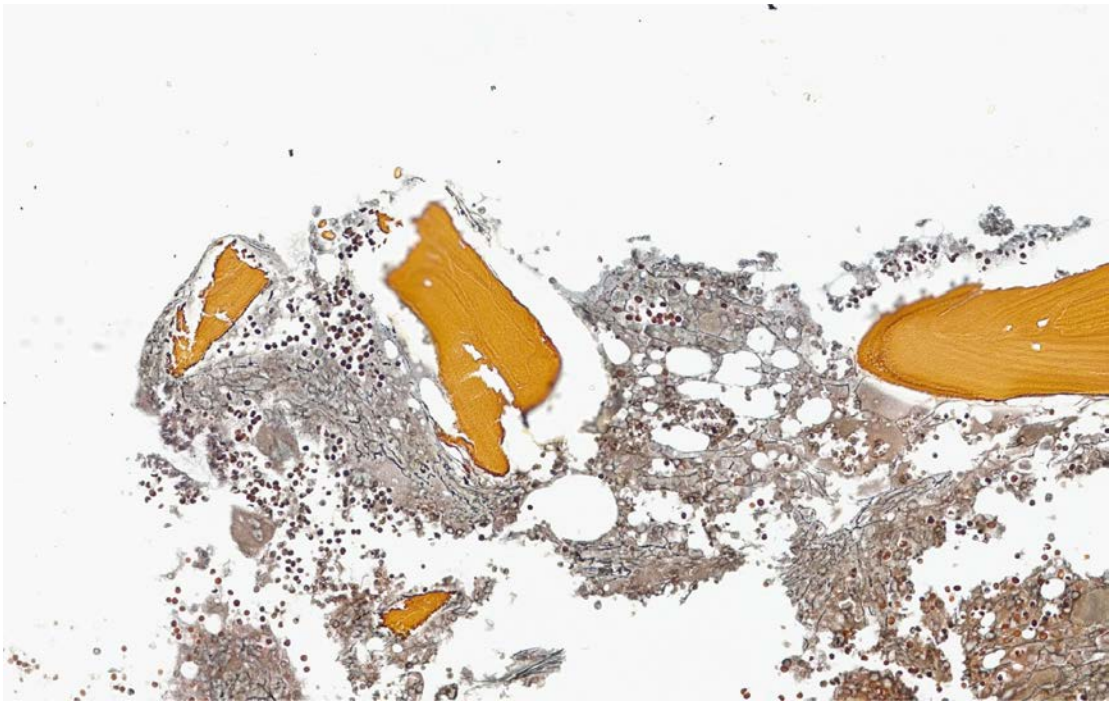

Figura 2.

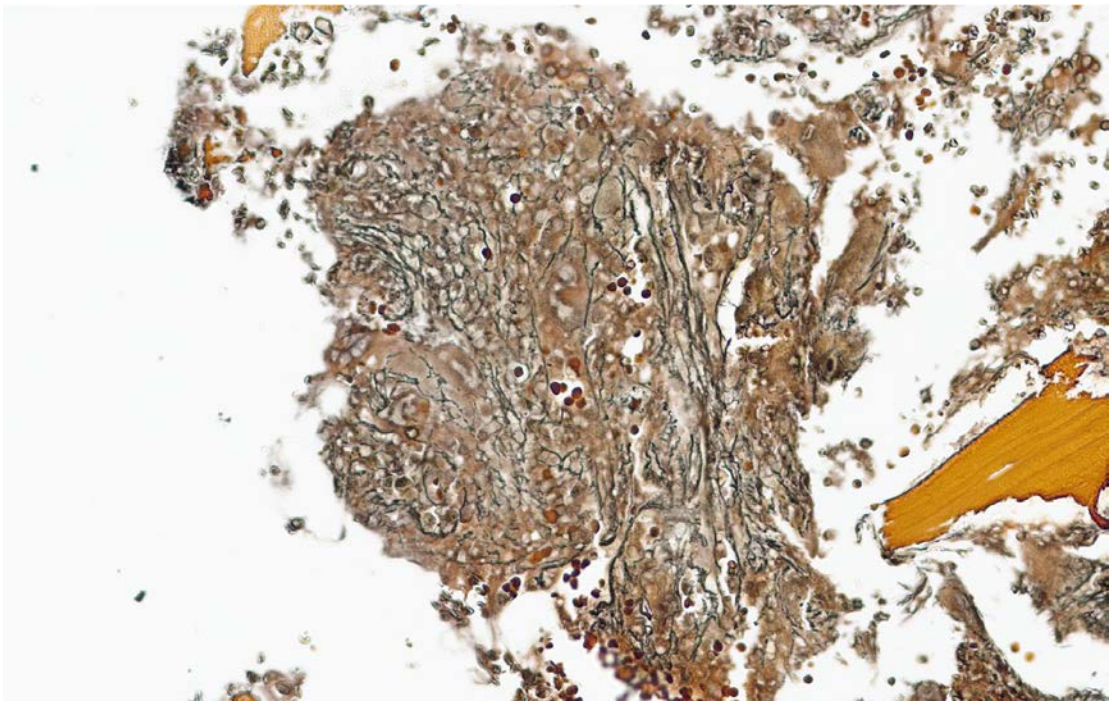

Figura 3.

te la anisotrombia con alguna plaqueta gigante y está pendiente de la revaluación de médula ósea para comprobar la reversibilidad del cuadro, tal y como está descrito con otros análogos de la trombopoyetina (eltrombopag y romiplostim) o si, por el contrario, persiste y es una mielofibrosis primaria con PTI asociada.

Bibliografía

1. Justiz Vaillant AA, Gupta N. ITP-Immune Thrombocytopenic Purpura (Archived). En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 30725925.
2. Provan D, Semple JW. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. EBioMedicine. 2022;76:103820. PMID: 35074629.
3. Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune 2023. Disponible en: https://www.gepti.es/publicacion/guias-e-informacion-de-interes.
4. Madkhali MA. Recent advances in the management of immune thrombocytopenic purpura (ITP): A comprehensive review. Medicine (Baltimore). 2024;103(3):e36936. PMID: 38241567.
5. Bussel JB, Kuter DJ, Aledort LM, Kessler CM, Cuker A, Pendergrass KB, et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. Blood. 2014;123(25):3887-94. PMID: 24802775.
6. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. Haematologica. 2019;104(6):1112-23. PMID: 31073079.

CUANDO VOLVER A LOS ORÍGENES PUEDE DARNOS LA RESPUESTA

García-Jaén, P[1]; Puerta, C[1]; Fernández, A[1]; Zurdo, A[2]; Bastida, JM[1]; González-Porras, JR[1]

[1]Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca; [2]Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción

La trombocitopenia inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune sin causa identificable caracterizada por la destrucción acelerada de plaquetas y su producción deficiente por parte de los megacariocitos. Su presentación clínica puede abarcar desde casos asintomáticos hasta sangrados graves con compromiso vital. A pesar de la aparición reciente de nuevos agentes terapéuticos, el manejo de los pacientes refractarios plantea un complejo escenario clínico que requiere de experiencia para un abordaje integral.

Motivo de consulta. Historia clínica. Exploración física y pruebas complementarias

Se presenta el caso de una paciente mujer de 55 años que acude a Urgencias en mayo de 2023 por aparición de equimosis generalizadas en la última semana, sin otras manifestaciones hemorrágicas. No refiere clínica infecciosa, síntomas B u otra sintomatología.

Antecedentes personales de interés: hipertensión arterial, dislipemia, crisis epilépticas en la infancia e ictus lacunar en 2019. Intervenida de apendicitis (14 años) y cesárea (30 años). Sin antecedentes familiares relevantes.

Tratamiento habitual con ácido acetilsalicílico, ramipril, atorvastatina, eslicarbazepina.

En la exploración física no se palpan adenopatías ni visceromegalias y, como único hallazgo relevante, se objetivan equimosis en abdomen, miembros superiores e inferiores.

Se realiza una analítica urgente que incluye bioquímica, hemograma y coagulación básica en la que destaca trombocitopenia de grado 4 (plaquetas 11 × 10^3/µL) con aumento del volumen plaquetario medio, junto con colestasis de grado 1 (GGT 48 U/L). En el frotis de sangre periférica no se objetivan rasgos displásicos ni alteraciones morfológicas en las 3 series hematopoyéticas, sin presencia de agregados plaquetarios.

Diagnóstico

Se establece entonces el diagnóstico de PTI primaria.

Tratamiento y evolución

Inicia de forma urgente primera línea de tratamiento con el análogo del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) romiplostim más dexametasona, según ensayo clínico en mayo de 2023,

logrando el cese de la clínica hemorrágica y una cifra de plaquetas de 140 × 10^3/µL el séptimo día de tratamiento.

Cabe destacar que en las primeras 48 horas desde el inicio del tratamiento se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Ecografía abdominal: sin alteraciones relevantes.
- Test del aliento: positivo. Tras lo cual se realizó terapia OCAM (omeprazol, claritromicina, amoxicilina, metronidazol).
- *Filmarray* de virus respiratorios: negativo.
- Despistaje de patología hepatobiliar autoinmune: panel de colangitis biliar primaria y hepatitis autoinmune negativo.

Como complicaciones secundarias al tratamiento, presentó hepatotoxicidad de grado 1 interpretada como toxicidad farmacológica por romiplostim. En noviembre de 2023 presenta recaída clínico-analítica con equimosis generalizadas y trombocitopenia de grado 4 (2 × 10^3/µL). En este contexto se decide *switch* de AR-TPO e inicia 2.ª línea de tratamiento con avatrombopag. Tras la recaída a la primera línea se realizó biopsia de médula ósea, cuya citomorfología presentaba hiperplasia megacariocítica muy marcada sin otras alteraciones. El estudio anatomopatológico, citogenético y la secuenciación de nueva generación (NGS) con el panel de trombocitopatías no mostró alteraciones. Debido a que la paciente refería parestesias transitorias se realizó un electromiograma que resultó normal. También fue valorada por medicina interna, descartándose síndrome antifosfolípido y otras conectivopatías.

Ante la ausencia de respuesta a un segundo AR-TPO se decide cambiar el mecanismo de acción terapéutico, iniciando en diciembre de 2023 la 3.ª línea de tratamiento con micofenolato, rituximab y dexametasona, alcanzando respuesta clínica y hematológica. En enero de 2024 acude a Urgencias con múltiples equimosis y dolor abdominal, objetivándose por tomografía computarizada (TC) abdominal la presencia de hemoperitoneo. Dado que presentaba una cifra de plaquetas de 4 × 10^3/µL requirió administración de inmunoglobulinas e inicio concomitante de la 4.ª línea de tratamiento con romiplostim, micofenolato y prednisona.

Posterior a ello la paciente precisó varias líneas de tratamiento por eventos hemorrágicos, ausencia de respuesta farmacológica o pérdida de esta **(Figura 1)**. Entre ellos se encuentra el inhibidor de la tirosina cinasa esplénica (SYK) fostamatinib.

Durante su evolución, la paciente presentó un curso clínico multirrefractario además de corticodependiente **(Tabla 1)** caracterizado por eventos hemorrágicos de gravedad variable que requirieron ingreso hospitalario, además de episodios infecciosos intercurrentes. Debido a ello, se decidió en enero de 2025 realizar estudio de cinética plaquetaria mediante marcado plaquetario con radiotrazador (^{111}Indio). En las imágenes adquiridas durante 5 días se observa una semivida plaquetaria de 1 día, con una destrucción de casi el 50% de su cifra total de plaquetas al día **(Figura 2)**. Con un índice bazo/hígado de 2,5 (patrón normal 0,8-2,0), se confirma que presenta un patrón de secuestro esplénico predominante.

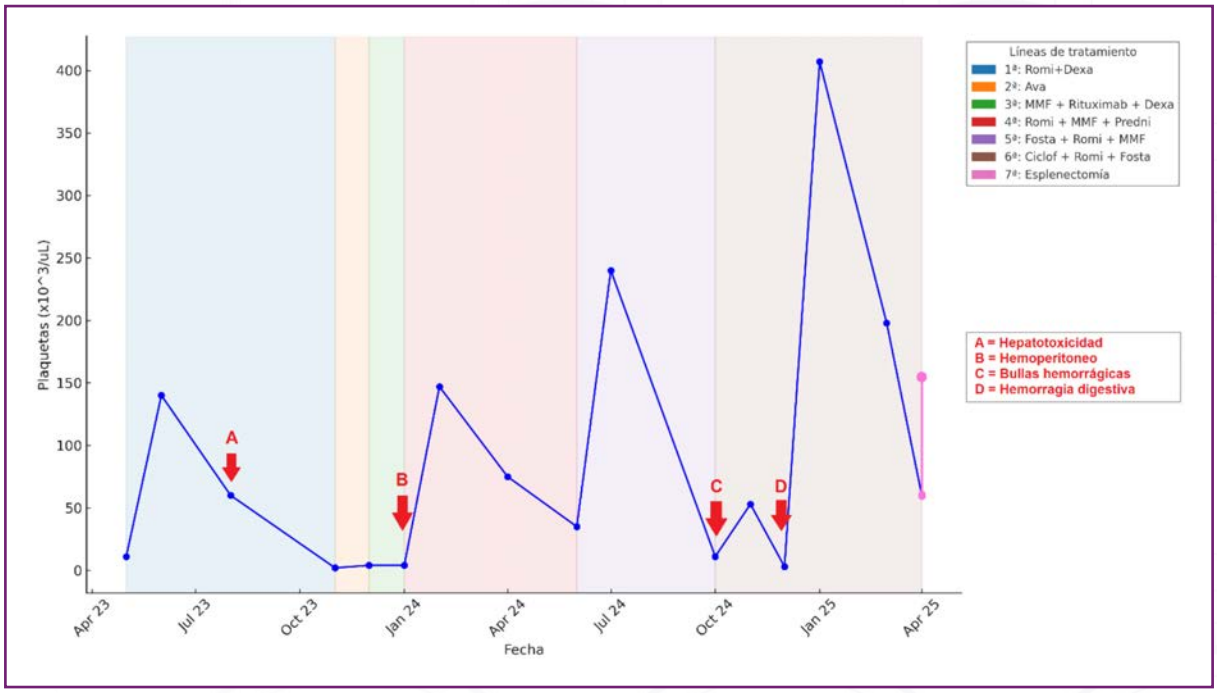

Figura 1. Evolución de la cifra de plaquetas, líneas de tratamiento y complicaciones más relevantes.

Tras los resultados obtenidos, se decidió realizar esplenectomía robótica (03/04/2025), para lo cual, dada la respuesta óptima a corticoterapia en anteriores ocasiones, se inicia prednisona a dosis de 1 mg/kg con el objetivo de optimizar de cara al procedimiento, alcanzando una cifra de plaquetas de 60 × 10^3/µL.

Como complicación posquirúrgica presentó una colección hemática subdiafragmática de moderada cuantía que requirió drenaje percutáneo, sin soporte transfusional ni terapia farmacológica, con posterior resolución.

En el día +15 del procedimiento la paciente presenta 155 × 10^3/µL plaquetas, ausencia de clínica hemorrágica y sin tratamiento farmacológico para la PTI.

Discusión, conclusiones e interés del caso

La trombocitopenia inmune primaria requiere de un diagnóstico de exclusión, especialmente importante en aquellos pacientes con sospecha de posibles procesos sistémicos asociados o en aquellos sin respuesta al tratamiento.

Este caso refleja los desafíos clínicos y terapéuticos en la PTI crónica refractaria. Durante los aproximadamente 2 años de evolución, la paciente recibió la mayoría de las líneas terapéuticas disponibles, tanto “clásicas” como nuevos agentes, incluyendo combinación de AR-TPO, inmunosupresores y fostamatinib. Se caracterizó por la dificultad de mantener remisiones duraderas y la frecuente aparición de recaídas graves que requirieron hospitalización, junto con el desarrollo de complicaciones hemorrágicas e infecciosas. Tras agotar la mayoría de las terapias farmacológicas, la decisión del estudio de cinética plaquetaria fue clave.

Tabla 1. Resumen terapéutico, respuesta al tratamiento y complicaciones asociadas

Línea de tratamiento	Dosis (inicial-máxima)	Inicio (mes/año)	Fin (mes/año)	Respuesta	Motivo fin tratamiento	Complicaciones o clínica hemorrágica
1.ª: romiplostim + dexametasona	Romi (3 µg/kg-10 µg/kg) DXM (40 mg/día × 4 días)*	05/23	11/23	Respuesta completa	Pérdida de respuesta	Equimosis, hepatotoxicidad
2.ª: avatrombopag	40 mg/día - 40 mg/día	11/23	12/23	Ausente	No respuesta	Gingivorragias
3.ª: micofenolato + rituximab + dexametasona	MMF(500 mg/12 h-500 mg/12 h) Ritu (375 mg/m^2/sem, 4 dosis) DXM (40 mg/día × 4 días)*	12/23	01/24	Ausente	No respuesta	Hemoperitoneo (precisa inmunoglobulinas)
4.ª: romiplostim + micofenolato + prednisona	Romi (10 µg/kg-10 µg/kg) MMF(500 mg/12 h-500 mg/12 h) Prednis (1 mg/kg/d-1 mg/kg/d)	01/24	06/24	Respuesta completa	Pérdida de respuesta	Gingivorragias
5.ª: fostamatinib + romiplostim + micofenolato	Fosta (200 mg/día-300 mg/día) Romi (10 µg/kg-10 µg/kg) MMF (500 mg/12 h-500 mg/12 h)	06/24	10/24	Respuesta completa	Pérdida de respuesta	Bullas hemorrágicas en mucosa oral
6.ª: ciclofosfamida + romiplostim + fostamatinib	CF (50 mg/día-50 mg/día) Romi (10 µg/kg-10 µg/kg) Fosta(300 mg/día-300 mg/día)	10/24	03/25	Respuesta parcial	Pérdida de respuesta	Requiere prednisona para mantener respuesta
7.ª: esplenectomía	N/A	03/24	N/A	Respuesta completa	N/A	Colección posquirúrgica autolimitada

CF: ciclofosfamida; DXM: dexametasona; MMF: micofenolato; N/A: no aplica. * Solo recibió un pulso

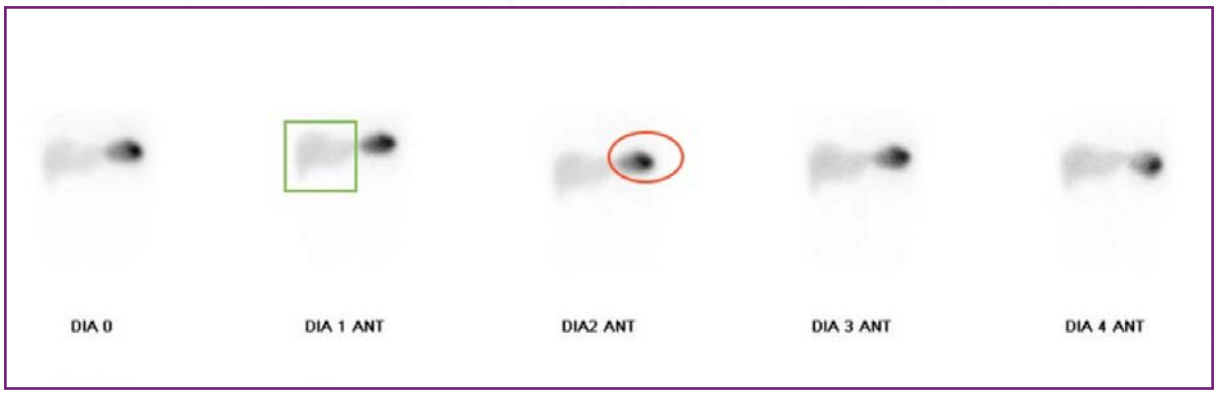

Figura 2. Estudio de cinética plaquetaria en el que se observan los territorios hepático (verde) y esplénico (rojo). Los hallazgos confirman un patrón de secuestro esplénico predominante.

En los últimos años hemos vivido el práctico abandono de la esplenectomía como opción terapéutica en PTI; sin embargo, continúa siendo una opción que valorar incluso en la era de los nuevos tratamientos, especialmente en pacientes con patrón de secuestro esplénico confirmado en los que los tratamientos utilizados no hayan sido efectivos. Además, este caso es interesante al reflejar la ausencia de respuesta plaquetaria con un inhibidor farmacológico de la fagocitosis esplénica (fostamatinib), pero respuesta a la esplenectomía quirúrgica.

Debemos recalcar la importancia de la valoración integral del paciente, lo cual nos permite elegir la alternativa terapéutica óptima.

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA CON TROMBOCITOPENIA INMUNE: ¿COINCIDENCIA O ASOCIACIÓN?

Sánchez Salto, A; González Gascón y Marín, I; Landete Hernández, E; Hernández Rivas, JA

Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es un trastorno autoinmune que suele presentarse de forma aislada, aunque en ocasiones puede asociarse a neoplasias hematológicas. Su coexistencia con la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es poco frecuente y puede suponer un reto diagnóstico y terapéutico, ya que el tratamiento de una condición puede afectar el curso de la otra.

A continuación, presentamos el caso clínico de un paciente con trombocitopenia moderada crónica que 3 años más tarde desarrolla una LMMC.

Caso clínico

Se trata de un varón de 55 años pluripatológico con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus que acudió en 2020 a consultas de Hematología por trombocitopenia y poliglobulia. En el estudio inicial destacó una poliglobulia leve de perfil secundario y una trombopenia moderada de 70.000 plaquetas/microlitro (µL) lentamente progresiva con volumen plaquetario medio de 16,4 fL. Ante la sospecha de causa central se decide realizar un aspirado de médula ósea (AMO) que impresiona de trombopenia periférica, con claro aumento de los megacariocitos sin rasgos displásicos ni aumento de precursores **(Figura 1)**. Con el diagnóstico de probable PTI se decide una actitud expectante y seguimiento en consultas.

En un control analítico un año más tarde aparece monocitosis en sangre periférica (1.000/µL) que se mantiene durante los siguientes 6 meses coincidiendo con una disminución de la cifra de plaquetas hasta 49.000/µL. Además, en el frotis se observó anisotrombia marcada con algunas plaquetas gigantes. Por estos motivos, se realizó un segundo AMO en septiembre de 2023, en el que se evidenció una médula ósea hipercelular con megacariocitos acordes a la celularidad, muy heterogéneos en tamaño, sin atipias morfológicas destacables y hallazgos compatibles con LMMC-2 variante mieloproliferativa, CPSS-molecular de alto riesgo –CTG: 46 XY; NGS: mutaciones de *ASXL1* (VAF 49,5%), *SETBP1* (VAF 46,98%)–. Ante dicho diagnóstico se empezó a planificar un trasplante alogénico de medula ósea (alo-TPH). Como terapia puente citorreductora se inició 5-azacitidina junto con hidroxiurea debido al aumento de la proliferación con leucocitosis en ascenso.

La cifra de plaquetas, como se puede observar en la **Figura 2**, permaneció por encima de 50.000/µL durante los primeros meses de tratamiento. Sin embargo, en abril de 2024 acudió a urgencias

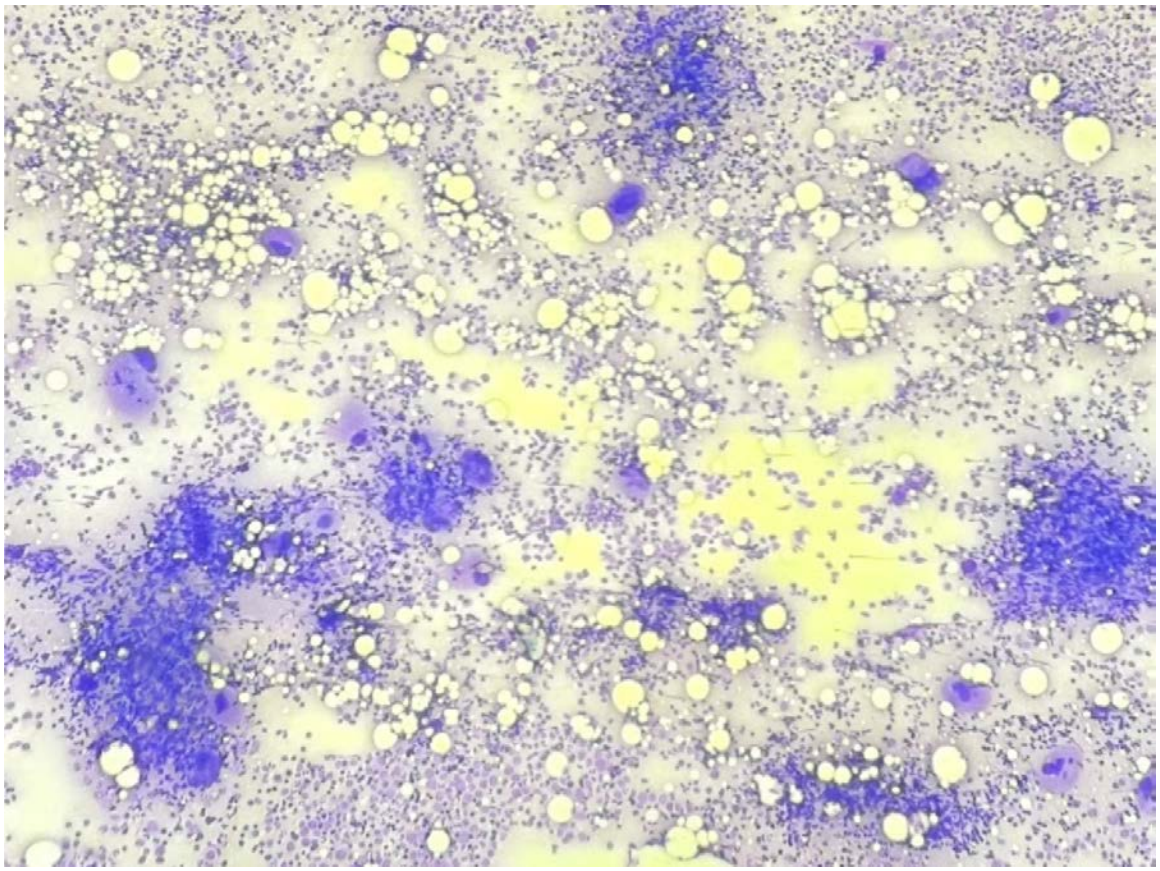

Figura 1. Aspirado de médula ósea. Se observa aumento de los megacariocitos sin rasgos displásicos ni aumento de precursores (May-Grünwald-Giemsa, × 10).

Figura 2. Evolución de la cifra de plaquetas y monocitos e influencia de las diversas intervenciones terapéuticas.

por epistaxis y trombopenia severa (14.000/µL). En ese momento, debido a que la monocitosis estaba controlada, se sospechó origen inmune ± tóxico (5-azacitidina) de la trombocitopenia y se decidió iniciar avatrombopag como tratamiento de primera línea, ya que el paciente era diabético y se encontraba en situación pre-alotrasplante, por lo que no se quiso empeorar esta comorbilidad. La respuesta a avatrombopag fue completa, como se puede observar en la figura, con necesidad de ajustes de dosis sencillos. El paciente ingresó en el Hospital Universitario 12 de Octubre para alo-TPH con AMO con datos morfológicos de LMMC-1 en ese momento.

Discusión

Se presenta el caso de un paciente con trombopenia moderada crónica que años más tarde desarrolla una LMMC y un brote de PTI con cifra de plaquetas de 14.000 µL y clínica hemorrágica, por lo que se decide iniciar avatrombopag fuera de indicación con la intención de no empeorar la diabetes mellitus del paciente que hubiera supuesto el tratamiento con corticosteroides.

El paciente supone diversos desafíos clínicos. En primer lugar, la coexistencia de PTI y LMMC es infrecuente y plantea interrogantes sobre si comparten un mecanismo patogénico común. Se ha descrito que hasta un 20% de los pacientes con síndromes mielodisplásicos, incluida la LMMC, presentan enfermedades autoinmunes sistémicas, lo que sugiere una posible interrelación entre la disfunción inmune y la hematopoyesis clonal[1]. Entre las hipótesis propuestas destacan tanto la existencia de un desbalance inmunológico previo que favorecería la expansión clonal mieloide, como la posibilidad inversa: que sea la propia expansión clonal la que induzca una desregulación inmune secundaria[2]. Reconocer esta posible asociación es fundamental, aunque la evidencia disponible procede principalmente de series de casos pequeñas. En este contexto, se ha observado que la PTI asociada a LMMC podría tener un comportamiento clínico particular, con mayor tendencia al sangrado, empeoramiento progresivo de la trombocitopenia y una menor respuesta a tratamientos como corticoides o inmunoglobulinas. Todo ello concuerda con la evolución del paciente que presentamos, que debutó como PTI primaria y evolucionó a LMMC, y tuvo buena respuesta al tratamiento con aTPO, como se ha descrito en otros casos[1,3,4].

El siguiente reto que nos presenta el caso es el uso de aTPO en pacientes con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos de alto riesgo, ya que ha sido controvertido el papel de estos fármacos en el riesgo de evolución a leucemia mieloide aguda (LMA). Un ensayo fase 2 publicado recientemente incluyó a 29 pacientes con LMMC y trombopenia tratados con eltrombopag, de los cuales 5 evolucionaron a LMA, aunque la cohorte estaba enriquecida con pacientes de alto riesgo y se desconocía en cuántos de ellos el mecanismo de la trombocitopenia era central o inmune[5]. En nuestro caso, ante la clara sospecha de predominio del mecanismo inmune, el paciente fue tratado con avatrombopag. La elección de este análogo frente a otros se tomó en función de la rapidez del efecto, la posibilidad de ajuste a dosis mínima eficaz de forma fácil y la menor interacción tanto con fármacos como con alimentos; además de que se trata de un fármaco de administración oral, lo que permitió al paciente tener una mayor independencia del hospital.

En tercer lugar, destaca el uso de avatrombopag como tratamiento inicial, motivado por la diabetes del paciente. Aunque los corticoides son el tratamiento estándar en primera línea en la PTI, asocian un riesgo elevado de descompensación glucémica. En este contexto, el uso precoz de un aTPO como avatrombopag, fuera de indicación aprobada, se consideró una alternativa

razonable si se tiene en cuenta las características del paciente. Sin embargo, la evidencia sobre su uso en primera línea, y más aún en el contexto de una LMMC concomitante, es escasa. Esto obliga a una evaluación individualizada, debido a la incertidumbre sobre el origen de la trombocitopenia –autoinmune, displásica o mixta– y la potencial respuesta al tratamiento.

Por último, hay que destacar que el uso de avatrombopag en combinación con 5-azacitidina tuvo un buen perfil de seguridad y permitió al paciente obtener independencia transfusional de plaquetas, disminuyendo así el riesgo de aloinmunización y facilitando su manejo hasta el alotrasplante.

Conclusiones

- Este caso presenta los desafíos diagnósticos y sobre todo terapéuticos que plantea la coexistencia de PTI y LMMC.
- La elección de avatrombopag en primera línea en un paciente diabético asociado a hipometilantes permitió un adecuado control de la trombocitopenia, lo que evitó complicaciones hemorrágicas y mantuvo un buen perfil de seguridad e independencia transfusional, facilitando así la llegada al trasplante en condiciones óptimas.

Bibliografía

1. Jachiet V, Moulis G, Hadjadj J, Seguier J, Laribi K, Schleinitz N, et al. Clinical spectrum, outcome and management of immune thrombocytopenia associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica. 2021;106(5):1414-22. PMID: 33626866.
2. Rodeghiero F. Immune thrombocytopenia in myeloid and lymphoid clonal disorders: an intriguing association. Haematologica. 2021;106(5):1231-3. PMID: 33626867.
3. Liu J, Huang F, Hao S. A case of chronic myelomonocytic leukemia complicated with immune thrombocytopenia. Journal of Shanghai Jiao Tong University (Medical Science). 2024;44(2):287-90. Disponible en: https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-8115.2024.02.016.
4. Rabian F, Chevret S, Gruson B, Thépot S, Walter-Petrich A, Braun T, et al. Eltrombopag in chronic myelomonocytic leukemia with severe thrombocytopenia. A Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) study. Leukemia. 2024;38(11):2510-3. PMID: 39266637.

ÉXITO DEL TRATAMIENTO COMBINADO EN PTI REFRACTARIA

Martín de Bustamante González-Iglesias, JM; Álvarez-Román, MT; Rivas-Pollmar, MI; Martín-Salcés, M; Gutiérrez Albariño, M; García Pérez, E; Jiménez-Yuste, V

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

La trombocitopenia inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de una trombocitopenia aislada por una desregulación inmunológica que lleva a la destrucción periférica de las plaquetas, así como una producción subóptima de estas. En niños, este fenómeno suele ser autolimitado, pero un 15-20% de los casos desarrollarán una PTI crónica. Las guías recomiendan, en caso de necesitar tratamiento, usar en primera línea corticoides y/o inmunoglobulinas, dejando para líneas posteriores tratamientos como los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO), rituximab, inmunosupresores clásicos o la esplenectomía. En los pacientes refractarios a múltiples líneas de tratamiento se puede intentar la combinación de distintos fármacos, de cara a buscar un efecto sinérgico para obtener una buena respuesta. Sin embargo, existen tratamientos aprobados en adultos que no pueden aplicarse en población infantil, como avatrombopag (un nuevo AR-TPO) o fostamatinib (inhibidor del SYK), lo cual limita el arsenal terapéutico en los pacientes adolescentes y pediátricos multirrefractarios. Presentamos un caso de una paciente con PTI multirrefractaria diagnosticada en la infancia y los resultados de las distintas terapias hasta que llegó a la edad adulta.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 14 años, sin otros antecedentes de interés, con diagnóstico de PTI con 9 años (2014), tras hallazgo de $< 10 \times 10^9$/L plaquetas de forma aislada y mantenida. Inicialmente se optó por vigilancia estrecha, pero finalmente requiere de tratamiento. Desde entonces, ha recibido múltiples líneas de tratamiento, consistentes en:

- 1.ª línea (2014): prednisona a mg/kg e inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), presentando meningismo como efecto adverso de las IGIV y sin respuesta.
- 2.ª línea (2015): eltrombopag hasta dosis máximas de 75 mg/día, sin respuesta.
- Tras dos líneas de tratamiento sin respuesta, se decide realizar en otro centro una biopsia de médula ósea (BMO), con hallazgos compatibles con PTI, por lo que se continúa el tratamiento dirigido (3.ª línea, 2016) con romiplostim hasta dosis máximas (10 µg/kg), sin respuesta.
- 4.ª línea (2018): terapia combinada con eltrombopag 75 mg/día y dapsona, con mínima respuesta, pero retirada por efectos adversos psicológicos.
- 5.ª línea (2019): se inicia tratamiento con ciclosporina, sin obtener respuesta tras 3 meses.

- 6.ª línea (2020): rituximab (4 dosis) y dexametasona (4 ciclos de 40 mg/día durante 4 días), con respuesta máxima de 26 × 10^9/L plaquetas.
- 7.ª línea (2020): micofenolato (dosis máxima de 2 g/día), sin respuesta tras 3 meses.
- 8.ª línea (2021): sirolimus, sin respuesta y teniendo que ser retirado por intolerancia (aftas orales).
- En este momento es derivada a nuestro centro, en septiembre de 2021, de cara a recibir la 9.ª línea de tratamiento. En la exploración física no presenta hallazgos reseñables y dada la multirrefractariedad, se realiza una nueva BMO, manteniendo imágenes compatibles con trombocitopenia periférica. Por ello, entra en ensayo clínico con rilzabrutinib *vs*. placebo, iniciando tratamiento en marzo de 2022.

A pesar del tratamiento, la paciente se mantiene con < 10 × 10^9/L plaquetas y, en mayo de 2022 acude a urgencias por dolor abdominal con anemización de 6 puntos de hemoglobina (de 12,6 g/dL el 19/05/22 a 6 g/dL el 21/05/22), objetivándose hemoperitoneo secundario a rotura de un folículo ovárico. Ante un sangrado de riesgo vital, se administran IGIV y se transfunden 3 concentrados de hematíes y 3 *pools* de plaquetas, con una analítica posterior con 9,6 g/dL de hemoglobina y 77 × 10^9/L plaquetas.

Inicialmente, se decide manejo conservador, con transfusiones de plaquetas cada 8 h. Sin embargo, la paciente presenta nueva anemización y aumento del hemoperitoneo, por lo que se interviene de forma laparoscópica. Con ello, presenta buena evolución clínica y, ante cifras de plaquetas > 50 × 10^9/L, se reduce el ritmo transfusional a 1 *pool* cada 12 h el 22/05/22 y finalmente se suspenden las transfusiones el 23/05/25, pudiéndose ir de alta el 27/05/23 con 107 × 10^9/L plaquetas (se transfunden un total de 7 *pools* de plaquetas a lo largo del ingreso) y tras el inicio de anticonceptivos orales con progestágenos.

Tras el cuadro agudo, vuelve a sus cifras habituales de plaquetas, manteniéndose con el tratamiento del ensayo hasta septiembre de 2022. En dicho momento se abre el ciego y se confirma que no estaba recibiendo el principio activo, por lo que el 15/09/22 inicia la 9.ª línea de tratamiento con rilzabrutinib 400 mg/12 h.

El 02/02/23 sale del ensayo clínico por ausencia de respuesta. Ante la falta de opciones terapéuticas aprobadas en menores en dicho momento y la nula respuesta a los tratamientos previos, se decide esperar a la mayoría de edad (diciembre de 23) para iniciar nueva línea de tratamiento.

El 05/02/24 inicia tratamiento con fostamatinib a dosis de 100 mg/12 h, presentando una respuesta inicial (plaquetas en 40.000), aumentando la dosis a 150 mg/12 h el 15/03/24. Sin embargo, el 04/04/24 se objetiva un nuevo descenso de la cifra de plaquetas (11 × 10^9/L), por lo que se combina el tratamiento con avatrombopag 20 mg/24 h. Como se puede observar en la **Figura 1**, obtiene una buena respuesta de forma precoz, lo que lleva a tener que ajustar la medicación. Una vez estabilizada la cifra de plaquetas, el 19/08/24 se realiza un estudio de cinética de destrucción de plaquetas, confirmando un fenotipo de secuestro esplénico.

Habiendo ya superado el año desde el inicio del tratamiento combinado, la paciente ha presentado buena tolerancia al tratamiento y una cifra de plaquetas estable, únicamente presentando descensos en contextos de cuadros virales, con buena recuperación posterior. Esto ha permiti-

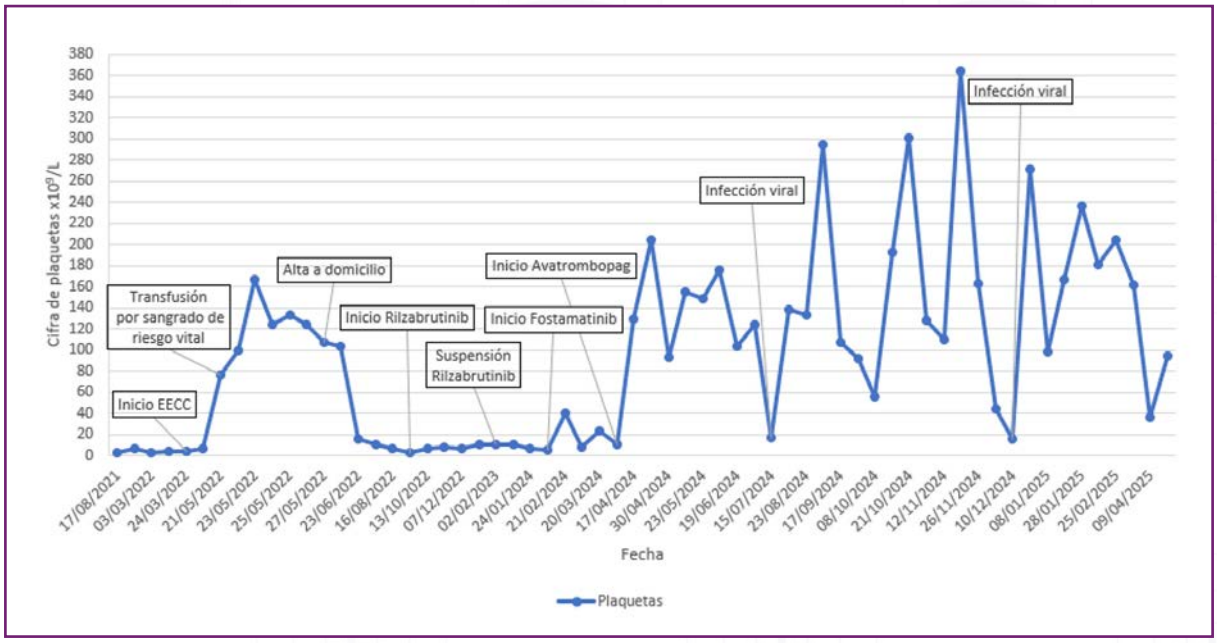

Figura 1. Evolución de la cifra de plaquetas y tratamiento.

do la retirada de los anticonceptivos orales y el descenso progresivo de la medicación de la PTI, estando actualmente (último control 21/04/25) con avatrombopag 20 mg/24 h y fostamatinib 100 mg/24 h salvo los miércoles y domingos.

Discusión

Nuestro caso pone de manifiesto una de las principales áreas de mejora en la PTI actualmente: el paciente multirrefractario. Estos pacientes suponen un reto terapéutico tanto desde el punto de vista diagnóstico como de tratamiento.

Desde el punto de vista diagnóstico, la PTI es, por definición, un diagnóstico de exclusión, por lo que requiere de descartar otros procesos que causan trombopenia de forma frecuente (como infecciones, enfermedades autoinmunes, etc.). Por ello, cuando nos encontramos con pacientes manejados como PTI que han fallado a múltiples líneas de tratamiento con diferentes mecanismos de acción (en nuestro caso: corticoides, inmunosupresores clásicos, anti-CD20, inhibidores de BTK, AR-TPO...) debemos descartar causas menos frecuentes de trombopenia, ya que un porcentaje no desdeñable de casos de PTI multirrefractaria son diagnósticos erróneos. En nuestro caso se confirmó el diagnóstico tras realizar BMO de forma repetida y espaciadas en el tiempo, ambas compatibles con una trombopenia de origen periférico.

Desde el punto de vista del tratamiento, nuestro caso pone de manifiesto dos de las principales dificultades cuando tratamos con una PTI multirrefractaria en un adolescente: el sangrado con riesgo vital y la limitación en los tratamientos disponibles.

Nuestra paciente era refractaria a los tratamientos de emergencia (corticoides, IGIV), por lo que cuando hubo que intervenir quirúrgicamente a la paciente, precisó transfusión masiva, algo que

normalmente no está indicado en los pacientes con PTI. Aunque los sangrados tras roturas foliculares suelen ser autolimitados y asintomáticos, en pacientes con coagulopatías pueden suponer un sangrado importante. Por ello se debe plantear una profilaxis primaria con anticonceptivos orales, que nuestra paciente inicialmente desestimó, pero tras el cuadro finalmente se estableció una profilaxis secundaria.

En los pacientes multirrefractarios podemos encontrarnos sin opciones terapéuticas razonables si han recibido múltiples tratamientos con diferentes mecanismos de acción. Esa fue la situación de nuestra paciente, con el agravante de que existían 2 fármacos aprobados para PTI en adultos que no había recibido. Fostamatinib es un inhibidor del SYK sin estudios en la población pediátrica dado que estudios preclínicos mostraron que producía alteraciones en la formación ósea, y avatrombopag es un AR-TPO que en ese momento no tenía ensayos con resultados positivos en la población pediátrica. Esto llevó a que se tuviera que esperar hasta 1 año antes de poder empezar el tratamiento que necesitaba la paciente, tanto por el riesgo analítico de sangrado (< 10×10^9/L plaquetas) como clínico (paciente que ya había presentado un sangrado grave). La combinación resultó ser muy eficaz y con una respuesta rápida, coincidiendo con los resultados ya publicados. Dado que no se prevé un ensayo clínico que combine ambos fármacos, es importante reportar los resultados en la vida real, uniéndose nuestro caso a la literatura publicada que muestra la eficacia y tolerancia de dicha combinación.

Conclusiones

Consideramos que este caso es interesante desde 3 puntos de vista:

- El manejo de una paciente con PTI multirrefractaria en la adolescencia y la infancia, con la dificultad que eso conlleva por la ausencia de fármacos aprobados y la limitación de ensayos clínicos en dicha población.
- El manejo de un sangrado de riesgo vital en una paciente con PTI multirrefractaria, que es la principal preocupación en estos pacientes.
- La buena respuesta al tratamiento combinado con dos fármacos que actúan sobre los ejes principales de la etiopatogenia de la PTI: la destrucción de plaquetas y la disminución en su producción. Este caso se une a la literatura ya reportada a favor de dicha combinación en pacientes multirrefractarios, dado el efecto sinérgico entre ambos mecanismos de acción.

Bibliografía

- Schifferli A, Moulis G, Godeau B, Leblanc T, Aladjidi N, Michel M, et al. Adolescents and young adults with newly diagnosed primary immune thrombocytopenia. Haematologica. 2023;108(10):2783-93. PMID: 37051753.
- Sobi, Inc. A Phase 3b, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled to evaluate the efficacy and safety of avatrombopag for the treatment of thrombocytopenia in pediatric subjects with immune thrombocytopenia for ≥6 months (AVA-PED-301). ClinicalTrials.gov. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04516967.
- Wang N, Wang Z, Liu J, Hu Y, Dong S, Chen H, et al. Long-term efficacy and safety of avatrombopag in Chinese children with primary immune thrombocytopenia: A real-world observational study. Br J Haematol. 2025;206(3):935-43. PMID: 39756414.
- Yelak A, From A, Gilad O, Brik Simon D, Rubin S, Cohen M, et al. Symptomatic corpus luteum hemorrhage in adolescent females with ITP. Eur J Pediatr. 2024;183(7):2893-7. PMID: 38602530.

TROMBOPENIA INMUNE ASOCIADA A OTRAS CITOPENIAS. A PROPÓSITO DE UNA SERIE DE CASOS

Bañón Soria, J; González Marugán, P; Ortiz López, A; Osorio Prendes, S; Jiménez Chillón, C; Bastos-Oreiro, M; Pascual Izquierdo, C

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción

El síndrome de Evans es una enfermedad autoinmune rara, definida por la presencia concomitante o secuencial de al menos dos citopenias inmunomediadas, típicamente trombocitopenia inmune (PTI) y anemia hemolítica autoinmune (AHAI), aunque también neutropenia autoinmune[1]. Su incidencia se estima entre 1 y 9 casos por millón de habitantes/año, pudiendo ser de origen primario o hasta en la mitad de los casos presentar otras condiciones asociadas como síndromes linfoproliferativos, enfermedades autoinmunes sistémicas o inmunodeficiencias[2]). El curso clínico habitualmente presenta una alta tasa de recaídas y complicaciones asociadas, lo que hace que el manejo sea heterogéneo y complejo, destacando la falta de consenso para el diagnóstico y abordaje terapéutico de esta enfermedad en los pacientes adultos[3].

Objetivo

Describir la casuística del síndrome de Evans en un hospital de tercer nivel diagnosticados de trombocitopenia inmune asociada a otras citopenias inmunes (anemia o neutropenia) diagnosticados y/o en seguimiento en nuestro centro.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, de pacientes que cumplían criterios de síndrome de Evans en el Servicio de Hematología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) en el periodo comprendido de enero de 2003 a enero de 2025.

A fin de describir correctamente la situación clínica y la evolución de cada paciente se recogieron los siguientes datos a través de la historia clínica electrónica:

1. Sexo.
2. Año de diagnóstico de la primera citopenia, año de diagnóstico de la segunda citopenia y tiempo transcurrido entre ambas.
3. Tipo de citopenia (anemia, trombopenia, neutropenia) y cifras al diagnóstico, recaídas y respuesta.
4. Estudio de extensión incluyendo: LDH, Coombs directo e indirecto, bilirrubina indirecta, haptoglobina, B_{12}, folato, IgG-IgM-IgA, proteinograma, serologías, estudios de autoinmunidad,

frotis, tomografía axial computarizada (TAC) y biopsia de médula ósea (BMO)/aspirado de médula ósea (AMO).

5. Líneas de tratamiento, respuesta a cada una de ellas y su duración.
6. Número de recaídas y tratamientos de rescate.
7. Situación de cada uno de ellos en el último seguimiento.
8. Para la clasificación y respuesta de las citopenias al tratamiento se siguieron las recomendaciones internacionales actuales[3].

Resultados

Se identificaron 9 pacientes. Los casos clínicos se describen en detalle en la **Tabla 1**.

Discusión

En los 9 casos incluidos en este trabajo se refleja la complejidad en el diagnóstico y manejo de las trombocitopenias inmunes cuando se asocian de forma concomitante o secuencial a otras citopenias.

En nuestra población, similar a la descrita por Micheal *et al*.[1], donde en el 54,5% de los casos ambas citopenias se diagnosticaron de forma simultánea, en 4 de los 9 casos (44,4%) el diagnóstico de las citopenias fue concomitante.

Se observó un discreto predominio de asociación a patologías secundarias en nuestra población, 5 de 9 pacientes (55,6%) fueron diagnosticados de: síndromes linfoproliferativos (2/9 de linfoma de la zona marginal), patología autoinmune (1/9 de lupus eritematoso sistémico –LES–) e inmunodeficiencias (1/9 de inmunodeficiencia común variable –IDCV–), en línea con lo expuesto por Micheal *et al*.[1], que describieron un 50% de sus 68 casos como secundarios. Sin embargo, esto difiere de lo presentado por Hansel *et al*.[4], en cuya cohorte nacional danesa de 242 pacientes con síndrome de Evans solo un 27% presentaron una enfermedad subyacente asociada.

Todo ello subraya una amplia heterogeneidad del síndrome de Evans, que representa un verdadero reto para la práctica clínica diaria, ya que alcanzar un enfoque único de diagnóstico y tratamiento que abarque al total de los pacientes resulta muy complejo.

La mediana de la cifra de plaquetas al diagnóstico en nuestra serie fue de 61×10^9/L, de hemoglobina fue de 7 g/dL y de neutrófilos 8×10^9/L.

En relación con el tratamiento, el uso de corticoides e inmunoglobulinas sigue siendo la piedra angular tanto en primera línea como en recaídas[3]. En nuestro caso, el 100% de los pacientes recibieron corticoides al diagnóstico. Un 88,9% (8/9) alcanzaron respuesta completa, con variabilidad en la duración de esta, excepto el paciente #8, que obtuvo una respuesta parcial no mantenida, teniendo que cambiar de línea terapéutica.

El número de líneas requeridas de cada paciente presentó una gran variabilidad, siendo los pacientes #1 y #2 los que requirieron mayor número de líneas, 5 en total. Los pacientes #3, #4, #5 y #9 solo requirieron 1 línea de tratamiento.

Tabla 1. Serie de casos de trombopenia asociada a otras citopenias inmunes

Paciente	Sexo	Año de diagnóstico de la primera citopenia y edad del paciente	Año de diagnóstico de la segunda citopenia y edad del paciente	Años desde el diagnóstico entre la primera y la segunda citopenia	Citopenias (en orden de aparición)	Cifras al diagnóstico (L, g/dL)	Tipo de Evans (primario/secundario)	1.ª L tto./Respuesta/Tiempo de duración de la respuesta hasta recaída o cambio de línea	2.ª L tto./Respuesta/Tiempo de duración de la respuesta hasta recaída o cambio de línea	3.ª L tto./Respuesta/Tiempo de duración de la respuesta hasta recaída o cambio de línea	4.ª L tto./Respuesta/Tiempo de duración de la respuesta hasta recaída o cambio de línea	5.ª L tto./Respuesta/Tiempo de duración de la respuesta hasta recaída o cambio de línea	Tratamiento de rescate	N.º total de recaídas	N.º de recaídas atribuibles a trombopenia/N.º atribuibles a otra citopenia/N.º simultáneas	Situación actual
1	M	2003 (30 años)	Concomitante	0	Anemia/ Trombocitopenia	SD	Primario	CC+Ig/RC/ 1 año	Azatioprina/RC/ 7 años	Eltrombopag/ RC/10 años	Avatrombopag/ NR/120 días	Romiplostim/ RC/Continúa	CC+Ig Rituximab (2014, 2022 y 2025)	10	8/3/0	Recaída AHAI en tratamiento con Rituximab/ romiplostim
2	H	2014 (12 años)	Concomitante	0	Trombocitopenia/ Neutropenia	90 × 10^9/1 × 10	Primario	CC/RC/ 17 días	MFM/RC/ 43 días	Sirolimus/ RC/5 años	Eltrombopag+ MFM/RC/ 133 días	Avatrombopag/ RC/Continúa	CC+Ig Rituximab (2024)	16	6/4/6	RP en tratamiento con avatrombopag
3	M	2019 (49 años)	2025 (55 años)	6	Trombocitopenia/ Anemia	130 × 10^9/9,2	Secundario (LZM)	CC/RC/ Continúa	-	-	-	-	-	0	-	RC en tratamiento con CC
4	H	2024 (83 años)	Concomitante	0	Anemia/ Trombocitopenia	7,7/90 × 10^9	Primario	CC+EPO/ RC/ 115 días	-	-	-	-	-	0	-	RC sin tratamiento
5	M	2020 (72 años)	2023 (75 años)	3	Anemia/ Trombocitopenia	6,1/2 × 10^9	Primario	CC/RC/ Continúa	-	-	-	-	CC	1	1/0/0	RC en tratamiento con CC
6	H	2021 (61 años)	Concomitante	0	Anemia/ Trombocitopenia	6,3/19 × 10^9	Secundario (LZM)	CC+R/RC/ 810 días	MFM+ eltrombopag+ CC/RP/ Continúa	-	-	-	CC+Ig	3	1/1/1	RP en tratamiento con MFM+ eltrombopag+ CC. Pendiente de inicio de rituximab
7	M	2007 (47 años)	2024 (64 años)	17	Trombocitopenia/ Neutropenia	SD/7 × 10^9	Secundario (HAI)	CC/RC/SD	Avatrombopag+ CC/RC/ Continúa	-	-	-	CC	12	12/0/0	RC en tratamiento con avatrombopag
8	M	2024 (27 años)	2024 27 años)	53 días	Trombocitopenia/ Neutropenia	37 × 10^9/1,3 × 10^9	Secundario (conectivopatía)	CC+Ig/ RP no mantenida/ 46 días	Eltrombopag/ RC/ 238 días	Avatrombopag/ RC/Continúa	-	-	CC CC+Ig	5	5/0/0	Rc sin tratamiento
9	M	20218 (36 años)	2022 (40 años)	4	Trombocitopenia/ Neutropenia	61 × 10^9/9 × 10^9	Secundario (IDCV)	CC/RC/SD	-	-	-	-	-	0	-	

CC: corticosteroides; H: hombre; HAI: hepatitis autoinmune; IDCV: inmunodeficiencia común variable; Ig: inmunoglobulinas; LZM: linfoma de la zona marginal; M: mujer; MFM: micofenolato; NR: no respuesta; R: rituximab; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SD: se desconoce

La segunda línea propuesta depende principalmente de las condiciones asociadas y del tipo de citopenia, prefiriéndose el uso de análogos del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA) en casos en los que predomina la trombocitopenia, los relacionados con inmunodeficiencias y neutropenia[3].

Un 55,6% (5 pacientes) requirieron una segunda línea. De esos 5 pacientes, 3 iniciaron un TPO-RA (#6 y #8 eltrombopag y #7 avatrombopag) alcanzando un 66,7% una respuesta completa. Los otros 2 pacientes iniciaron un fármaco inmunodepresor como segunda línea (#1 azatioprina y #2 micofenolato) y no fue hasta líneas posteriores cuando fueron tratados con TPO-RA. Cabe destacar el paciente #1 que fue tratado con 3 tipos distintos de TPO-RA: eltrombopag en tercera línea alcanzando respuesta completa mantenida durante 10 años, avatrombopag en cuarta línea sin respuesta y finalmente romiplostim con respuesta completa de la cifra de plaquetas y que mantiene actualmente.

Si nos centramos en las recaídas, 6 de 9 pacientes presentaron al menos una, con un número que difería considerablemente entre pacientes, oscilando desde un mínimo de 0 recaídas hasta un máximo de 16. En este contexto, las citopenias no siempre siguen un patrón predecible, manifestándose de manera independiente o simultánea, lo que refleja una evolución clínica impredecible. La principal citopenia involucrada en el 85,4% de las recaídas fue la trombocitopenia, un 68,7% únicamente debidas a trombocitopenia y un 16,7% debidas a trombocitopenia y anemia/neutropenia. Mayor proporción que lo descrito en la literatura en población infantil, que se estima en un 40%[5]. En determinados pacientes (#7 y #9), la trombocitopenia fue la única causante de estas.

El tratamiento de rescate en la mayoría de las recaídas fueron los corticoides con o sin inmunoglobulinas, a excepción de determinados pacientes con anemia hemolítica autoinmune en la que el rituximab fue el tratamiento de elección[3].

A pesar del importante papel que los TPO-RA tienen en el alcance y el mantenimiento de la respuesta, en nuestra experiencia no parecen prevenir las recaídas.

Aunque una serie de 9 casos es limitada en su capacidad para establecer causalidad, es importante para poder identificar patrones clínicos y evaluar la efectividad de estrategias terapéuticas desde la experiencia en la práctica clínica habitual en una patología rara[3]. Los casos descritos subrayan no solo la variabilidad clínica y diagnóstica de estas entidades, sino también la alta tasa de recaídas y la necesidad de múltiples líneas de tratamiento, lo que pone de manifiesto la importancia de terapias dirigidas[2].

Conclusiones

- La asociación de otras citopenias inmunes a la trombocitopenia inmune supone un desafío diagnóstico y terapéutico en estos pacientes, con escaso consenso en cuanto al manejo más adecuado derivado de la alta variabilidad de presentaciones y la escasez de estudios prospectivos en adultos[3].
- La presentación de casos descriptivos que permiten compartir la experiencia en la práctica clínica es fundamental para avanzar en el conocimiento y abordaje de este síndrome.

Bibliografía

1. Michel M, et al. Evans syndrome in adults: clinical presentation and outcome. Br J Haematol. 2009;146(3):316-21.
2. Jaime-Pérez JC, Aguilar-Calderón PE, Salazar-Cavazos L, Gómez-Almaguer D. Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. J Blood Med. 2018;9:171-84. PMID: 30349415.
3. Fattizzo B, Marchetti M, Michel M, Cantoni S, Frederiksen H, Giordano G, et al. Diagnosis and management of Evans syndrome in adults: first consensus recommendations. Lancet Haematol. 2024;11(8):e617-e628. PMID: 38968944.
4. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Evans syndrome in adults - incidence, prevalence, and survival in a nationwide cohort. Am J Hematol. 2019;94(10):1081-90. PMID: 31292991.
5. Audia S, Grienay N, Mounier M, Michel M, Bonnotte B. Evans' syndrome in children: long-term outcome in a prospective French national observational cohort. Autoimmun Rev. 2015;14(7):564-9.

TROMBOPENIA AISLADA EN GESTANTE, LA IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Galván Platas, S; Rivas Pollmar, I; Leal, A; Morellón, I; Gutiérrez, M; García, E; Martín, M; Martín de Bustamante, JM; Jiménez Yuste, V; Álvarez Román, MT

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida en la que existe una destrucción acelerada y una producción inadecuada de plaquetas mediada por autoanticuerpos. Destacan dos picos de edad: uno entre 20 y 30 años, con un leve predominio femenino, y otro mayor a partir de los 60 años, con igual distribución por sexos.

A pesar de los múltiples avances hasta la fecha, la patogenia de la PTI sigue siendo desconocida, puesto que la destrucción plaquetaria no solo está mediada por autoanticuerpos, sino que existen otros mecanismos inmunológicos asociados (alteración de linfocitos T y B). Estas alteraciones inmunológicas generan un desbalance entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias que ocasionan finalmente un aumento de la destrucción plaquetaria y un defecto en la producción de estas. Además de estas alteraciones, forman parte de la fisiopatología de la PTI la susceptibilidad genética y las alteraciones del medio ambiente, como las infecciones o el daño tisular.

La presentación más habitual de la PTI es en forma de sangrados (60%) de predominio mucocutáneo junto con cifras de plaquetas < 20.000/µL. Otros síntomas que pueden presentar estos pacientes son: mayor riesgo de infecciones, coexistencia con otras enfermedades autoinmunes y fatiga, esta última con gran impacto en la calidad de vida. Además del riesgo hemorrágico, estos pacientes presentan mayor proporción de trombosis venosas y arteriales de causa multifactorial (estado proinflamatorio y procoagulante, junto con los efectos secundarios de los tratamientos).

A continuación, se expone el caso de una gestante de 40 semanas con trombopenia aislada de inicio agudo.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 34 años, sin antecedentes médicos, derivada a consultas de Hematología en la semana 40 de gestación por trombopenia moderada de 50.000/µL plaquetas sin otros datos de alarma (Hb 13 g/dL, neutrófilos 5.400/µL sin datos de hemólisis y con frotis de sangre periférica sin alteraciones).

Ante la sospecha inicial de trombopenia inmune se inicia tratamiento con prednisona 0,5 mg/kg/día e inmunoglobulinas 1 g/kg durante 3 días para la optimización de las cifras de cara al

parto. No obstante, a pesar de dichas medidas, la paciente persiste con cifras de 30.000/µL plaquetas, por lo que se decide la finalización del parto en la semana 41 de gestación previa transfusión de 2 *pools* de plaquetas.

Como complicaciones, la paciente presenta importante sangrado posparto con anemización grave que requiere 4 concentrados de hematíes y la administración de 8 *pools* de plaquetas durante los días siguientes.

Tras el parto, la paciente presenta empeoramiento de las cifras de plaquetas, sin respuesta a inmunoglobulinas ni corticoterapia, por lo que se decide realizar un estudio de médula ósea con resultados compatibles con trombopenia de origen no central y se inicia tratamiento con romiplostim a 6 µg/kg.

A pesar de dichas medidas, a las 48 h del parto la paciente presenta datos de anemización persistente en la analítica con datos de hemólisis (anemia, elevación de LDH, haptoglobina indetectable), por lo que inicialmente se sospecha una preeclampsia tardía. No obstante, ante la sospecha de una posible microangiopatía trombótica, se solicita estudio de ADAMTS13, siendo el resultado inferior a 0,2% con anticuerpos anti-ADAMTS13 que resultan positivos.

Dado el diagnóstico de presunción de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), se inicia tratamiento nuevamente con metilprednisolona a dosis de X mg/kg, así como tratamiento con RPT, caplacizumab (administrando primera dosis intravenosa previo al recambio y el resto de 10 mg subcutáneo diario tras cada recambio) y rituximab a dosis de 375 mg/m^2 semanal por 4 dosis.

Tras 5 sesiones de recambios plasmáticos terapéuticos, la paciente presenta recuperación de la cifra de plaquetas > 150.000/µL en 2 determinaciones.

Como otras complicaciones asociadas:

- Hipertensión arterial (HTA) de difícil control que requiere la administración de dos fármacos antihipertensivos.
- Pérdida de visión bilateral valorada por oftalmología: desprendimiento de la retina seroso bilateral en relación con microangiopatía trombótica (MAT).

Actualmente la paciente presenta recuperación de ADAMTS13 con un 97%, se encuentra asintomática, analíticamente sin alteraciones y sin tratamiento.

Discusión

El diagnóstico de PTI es un diagnóstico de exclusión, puesto que debemos descartar otras posibles causas de trombocitopenia, lo que puede resultar un desafío dado el amplio diagnóstico diferencial que puede causar esta condición. Además, no existen hoy en día pruebas sensibles y específicas para su diagnóstico **(Tabla 1)**.

Por tanto, es importante pensar en todo momento en otras causas de trombopenia, sobre todo en la PTT, dado que se trata de una urgencia hematológica.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de trombopenia

Origen central		
Afectación global de la hematopoyesis	Supresión o hipoplasia	• Anemia aplásica • Hemopatías malignas • Radiación, citostáticos
	Hematopoyesis ineficaz	• Síndromes mielodisplásicos • Hemoglobinuria paroxística nocturna • Déficit de factores de maduración
Afectación megacariocítica aislada o predominante	• Púrpura trombocitopénica amegacariocítica adquirida • Trombocitopenia cíclica amegacariocítica • Infecciones (VIH) • Enolismo, hepatopatía	
Origen periférico		
Origen inmune	Autoinmunes	• Trombopenia inmune primaria • Trombopenia inducida por fármacos • Trombopenia inmune asociada a infección VIH, enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos crónicos
	Aloinmunes	• Trombopenia neonatal aloinmune • Trombopenia postransfusional • Refractariedad plaquetaria
	Otras inmunes	• Enfermedad venooclusiva hepática • Enfermedad de injerto contra receptor • Trombopenia cíclica periférica
Origen no inmune	Hiperconsumo	• Coagulación intravascular diseminada • Microangiopatía trombótica (PTT, SHU) • Patología vascular de la gestación (trombocitopenia gestacional, preeclampsia, eclampsia, HELLP) • Quemaduras extensas
	Por destrucción	• Circuitos extracorpóreos, infecciones (VIH, VHC, sepsis)
	Por pérdida al exterior	• Hemorragias, hemodiálisis
	Por distribución anormal	• Hiperesplenismo, hipotermia

Elaboración propia

La PTT se manifiesta en prácticamente todos los pacientes con anemia hemolítica microangiopática junto con la trombocitopenia grave. No obstante, en algunas ocasiones nos encontraremos únicamente con trombopenia aislada.

Una vez se establezca el diagnóstico de sospecha, el inicio del tratamiento no debe demorarse, dado que se trata de una emergencia médica.

Esta enfermedad se caracteriza por una concentración plasmática de ADAMTS13 inferior al 10%. Esta enzima es clave en la regulación del tamaño del factor de von Willebrand (FvW). Cuando ocurre un daño en los vasos sanguíneos, los multímeros de FvW de gran tamaño favorecen la agregación y adhesión de las plaquetas.

El ADAMTS13 actúa sobre el dominio A2 del FvW, fragmentándolo en formas más pequeñas. Por lo tanto, si esta enzima está ausente o muy reducida, los multímeros ultralargos permanecen intactos, lo que puede provocar la formación de trombos ricos en FvW que bloquean la circulación a nivel microvascular.

Es importante diferenciar la PTT de otras causas de MAT secundaria, como aquellas asociadas a enfermedades autoinmunes, infecciones, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), ciertos medicamentos (como la quinina, agentes quimioterapéuticos o inhibidores de la calcineurina), embarazo (especialmente en casos de preeclampsia o síndrome de HELLP) o cáncer. En estos casos, el tratamiento se enfoca en el manejo de soporte y en abordar la enfermedad subyacente.

El tratamiento de la PTT se basa en 3 pilares fundamentales:

- Recambios plasmáticos: constituyen el eje principal del tratamiento. Este procedimiento tiene como objetivos aportar ADAMTS13 funcional, eliminar los anticuerpos anti-ADAMTS13 y los multímeros ultralargos del FvW. Gracias a los recambios plasmáticos, la supervivencia de los pacientes ha mejorado significativamente, superando el 80%.
- Tratamiento inmunosupresor: se emplean corticoides para suprimir la producción de los autoanticuerpos dirigidos contra ADAMTS13.
- Inhibición de la interacción entre plaquetas y FvW: el caplacizumab actúa bloqueando la unión de las plaquetas al FvW, previniendo así la formación de trombos.

Bibliografía

- Contreras E, de la Rubia J, Del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M; Grupo Español de Aféresis. [Diagnostic and therapeutic guidelines of thrombotic microangiopathies of the Spanish Apheresis Group]. Med Clin (Barc). 2015;144(7):331.e1-331.e13. PMID: 25433791.
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med. 2014;371(7):654-66. PMID: 25119611.
- Mingot Castellano ME, Pascual Izquierdo C, González A, Viejo Llorente A, Valcárcel Ferreiras D, Sebastián E, et al.; Grupo Español de Aféresis (GEA). Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Med Clin (Barc). 2022;158(12):630.e1-630.e14. PMID: 34266669.
- Pascual Izquierdo C, Canaro Hirnyk M, Sánchez González B, Mingot Castellano ME (coords.). Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH); 2023. Disponible en: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2024/01/25/GUIA-GEPTI-2023.pdf.
- Scully M, Rayment R, Clark A, Westwood JP, Cranfield T, Gooding R, et al.; BSH Committee. A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. Br J Haematol. 2023;203(4):546-63. PMID: 37586700.
- Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2020;18(10):2496-502. PMID: 32914526.

¿EN CASOS DE TROMBOCITOPENIA NO ACLARADA SERÍA ÚTIL EL DESPISTAJE DE HPN?

González Resina, R; Obregón Membreño, JE; Fernández Cuezva, L; Etxebarria Bahíllo, L; Monleón Gil, R; Villarroya Martínez, L; Herrero Gutiérrez, MM; Auria Caballero, C; Salvador Osuna, C; Caballero Navarro, G

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es una enfermedad autoinmune caracterizada por trombocitopenia aislada con recuentos plaquetarios < 100 × 10^9/L, consecuencia de la destrucción periférica y la producción ineficaz de plaquetas, en ausencia de otras causas identificables. Su incidencia se estima entre 2-4 por 100.000 personas/año[1] y su diagnóstico continúa siendo por exclusión, dada la ausencia de marcadores específicos[2]. La principal complicación son las hemorragias, que ocurren en el 60% de los pacientes, especialmente en aquellos con un recuento plaquetario menor de 20 × 10^9/L[3].

Se desconoce aún el evento que rompe la tolerancia del sistema inmune a los antígenos plaquetarios. El diagnóstico de TIP constituye un desafío en muchas ocasiones, siendo el diagnóstico diferencial extenso y difícil. Una respuesta a la terapia de primera línea con corticosteroides respalda el diagnóstico de TIP, mientras que la ausencia de respuesta, aunque no la excluye, sí aumenta la probabilidad de otras causas de trombocitopenia. Un análisis retrospectivo en la vida real mostró un error diagnóstico en hasta el 15% de los pacientes adultos diagnosticados de TIP, en los que finalmente se identificó otra causa de trombocitopenia, bien inmune secundaria o no inmune[4]. Los diagnósticos alternativos más comunes son síndromes mielodisplásicos, trombocitopenias familiares, esplenomegalia/hiperesplenismo, enfermedad hepática y pseudotrombocitopenia. Por tanto, en casos crónicos o de evolución tórpida, puede ser necesario revaluar el diagnóstico para descartar causas secundarias o entidades hematológicas concomitantes.

En este contexto, el empleo de técnicas avanzadas como la citometría de flujo y la secuenciación genómica permite una caracterización más profunda del perfil inmunofenotípico y molecular del paciente, especialmente en casos refractarios o con evolución prolongada[5]. La detección de alteraciones fenotípicas en subpoblaciones mieloides o linfocitarias puede aportar información útil sobre el estado inmunológico general, si bien su significado clínico no siempre está claramente definido.

Presentamos el caso de una paciente con TIP crónica y varias recaídas a lo largo de más de una década, en la que se detectó de forma incidental una pérdida parcial de expresión del marcador CD157 en neutrófilos y monocitos, en ausencia de otras alteraciones en los antígenos GPI. Este hallazgo, si bien no específico ni diagnóstico, suscita nuestro interés por su posible implicación en un fenotipo mieloide alterado en el contexto de una disfunción inmunitaria crónica.

Caso clínico

Motivo de consulta

TIP crónica en seguimiento en consultas de Hematología.

Historia clínica

Se trata de una mujer de 66 años con los siguientes antecedentes personales:

- Médicos: hipotiroidismo e hipoparatiroidismo secundarios a tiroidectomía realizada en 1988. Dislipemia. Síndrome vertiginoso secundario a lesión laberíntica izquierda. Trastorno adaptativo con sintomatología ansiosa. Osteoartritis. Carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda estadio IIB, tratado con cirugía, diagnosticado en 2020.
- Quirúrgicos: tiroidectomía total por bocio multinodular normofuncionante (1996). Miomectomía. Polipectomía de cuerdas vocales (2007). Marsupialización del quiste de cavum y drenaje transtimpánico izquierdo (2013). Cirugía conservadora de mama mediante cuadrantectomía (junio de 2020). Vitrectomía derecha (julio de 2022).
- Otros: exfumadora. Sin alergias medicamentosas conocidas,

Como antecedentes hematológicos, la paciente fue diagnosticada de TIP en agosto de 2011, tras la aparición de púrpura cutánea. Se inició tratamiento con corticoterapia oral con buena respuesta clínica y hematológica. Presentó posteriores recaídas en los años 2016, 2019 y 2020, todas ellas tratadas con corticoides e inmunoglobulinas intravenosas. Entre brotes, la paciente se mantuvo sin necesidad de tratamiento específico.

En 2024 y 2025 se evidenció un incremento en la frecuencia de recurrencias, con 3 nuevos episodios documentados en mayo y diciembre de 2024, y enero de 2025. En todos los casos, el diagnóstico se estableció ante la aparición de petequias y hematomas espontáneos, con respuesta favorable al tratamiento con corticosteroides.

Pruebas complementarias

Dado el aumento en la frecuencia de recaídas durante el último año, se decidió realizar una revaluación completa en febrero de 2025. La ecografía abdominal no evidenció visceromegalias. La bioquímica y el hemograma se encontraban dentro de los parámetros normales. No se detectaron alteraciones morfológicas en el frotis de sangre periférica. El proteinograma no mostró componente monoclonal.

El aspirado reveló una médula normocelular, con ligera eosinofilia y signos mínimos de displasia. El cariotipo fue 46,XX sin alteraciones estructurales ni numéricas. El análisis mediante papel de secuenciación de nueva generación (NGS) no identificó mutaciones relevantes ni alteraciones citogenéticas.

Se amplió el estudio para descartar hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) mediante citometría de flujo en sangre periférica. No se detectaron clones de inmunofenotipo HPN. No

obstante, se observó una pérdida de CD157 en un 3,5% de neutrófilos y en un 3% de los monocitos. Sin otra pérdida de marcadores GPI (FLAER, CD14, CD24). Estos hallazgos fueron confirmados empleando un anticuerpo alternativo contra CD157 de otra casa comercial y generado con otro clon.

Diagnóstico

- TIP con recaídas múltiples.
- Déficit de CD157.

Discusión

La TIP es una enfermedad heterogénea en su presentación, evolución y respuesta al tratamiento. En su forma crónica, puede coexistir con otras alteraciones hematológicas o inmunológicas. En nuestro caso, la paciente presentó 3 recaídas en menos de un año, lo que motivó una revaluación de su hemopatía. Con independencia de la edad, el estudio de médula ósea no se debe realizar de forma sistemática[2]. Sin embargo, en este caso se hizo ante la sospecha de otra patología concomitante que hubiera podido desencadenar las recaídas. La médula ósea fue normocelular, sin alteraciones citogenéticas ni mutaciones en el panel NGS.

La HPN se asocia con disfunción de la médula ósea, probablemente debido al ataque inmunológico a las células madre hematopoyéticas, que a menudo conduce a leucopenia y trombocitopenia[6]. El estudio por citometría de flujo no detectó clones compatibles con HPN. Sin embargo, se evidenció una pérdida parcial del antígeno CD157 en el 3,5% de los neutrófilos y el 3% de los monocitos, sin afectación de otros marcadores GPI.

CD157 es una molécula anclada a GPI que participa en funciones de adhesión, migración y regulación de la respuesta inmune innata, especialmente en monocitos, neutrófilos y células dendríticas[7,8]. Su pérdida se ha descrito en enfermedades clónicas como la HPN, pero la pérdida aislada de CD157, sin afectación de otros antígenos GPI como FLAER, CD14 o CD24, no tiene valor diagnóstico por sí sola y no se ha relacionado directamente con la TIP. No obstante, desde un punto de vista inmunológico, la pérdida parcial de CD157 podría reflejar un fenotipo mieloide alterado o activado, en un contexto de disfunción inmunitaria crónica. La fisiopatología de la TIP implica no solo a los linfocitos B y T autorreactivos, sino también a células presentadoras de antígeno (monocitos y células dendríticas), cuya activación anómala puede perpetuar el desequilibrio Th1/Th17 y la disfunción de Treg y Breg[9].

Aunque este hallazgo no ha sido previamente descrito en la literatura asociado a TIP, su aparición en nuestro caso podría representar una manifestación fenotípica de inmunoactivación o alteración funcional del compartimento mieloide. Este hallazgo, de carácter incidental pero reproducido, plantea interrogantes sobre si determinadas alteraciones inmunofenotípicas podrían correlacionarse con formas más persistentes o refractarias de TIP.

Se requieren más estudios para valorar si marcadores como CD157 pueden tener valor como indicadores de disfunción mieloide en enfermedades autoinmunes o si son simples hallazgos

sin relevancia clínica. Sin embargo, su presencia en una paciente con enfermedad autoinmune de larga evolución, sin evidencia de alteración clonal, podría motivar la exploración futura del perfil inmunofenotípico mieloide en pacientes con TIP refractaria, como línea de investigación.

Bibliografía

1. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood. 2014;124(22):3308-15. PMID: 25305203.
2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-817. PMID: 31770441.
3. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-66. Erratum in: Blood Adv. 2020;4(2):252. PMID: 31794604.
4. Martínez-Carballeira D, Bernardo Á, Caro A, Soto I, Gutiérrez L. Pathophysiology, Clinical Manifestations and Diagnosis of Immune Thrombocytopenia: Contextualization from a Historical Perspective. Hematol Rep. 2024;16(2):204-19. PMID: 38651450.
5. Semple JW, Rebetz J, Maouia A, Kapur R. An update on the pathophysiology of immune thrombocytopenia. Curr Opin Hematol. 2020;27(6):423-9. PMID: 32868673.
6. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17028. PMID: 28516949.
7. Ortolan E, Tibaldi EV, Ferranti B, Lavagno L, Garbarino G, Notaro R, et al CD157 plays a pivotal role in neutrophil transendothelial migration. Blood. 2006;108(13):4214-22. PMID: 16917007.
8. Funaro A, Ortolan E, Ferranti B, Gargiulo L, Notaro R, Luzzatto L, Malavasi F. CD157 is an important mediator of neutrophil adhesion and migration. Blood. 2004;104(13):4269-78. PMID: 15328157.
9. Li Q, Marcoux G, Hu Y, Rebetz J, Guo L, Semple E, et al. Autoimmune effector mechanisms associated with a defective immunosuppressive axis in immune thrombocytopenia (ITP). Autoimmun Rev. 2024;23(12):103677. PMID: 39515406.

TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA (PTI) CRÓNICA Y REFRACTARIA: LA GRAN ODISEA

Cobo Rodríguez, MT; López Prieto, C; Pérez Calle, G; Bustelos Rodríguez, R

Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Madrid.

Introducción

La PTI es una enfermedad rara, con una incidencia general de 2-4 casos/100.000 habitantes/año, pero aumenta en ancianos y además el 60-70% de los adultos tendrán una PTI crónica/persistente, lo cual interfiere en la calidad de vida de los pacientes y en el riesgo de complicaciones asociadas por efectos secundarios de la medicación crónica y otras comorbilidades. La fisiopatología autoinmune adquirida es muy compleja y a pesar del riesgo hemorrágico, también hay riesgo trombótico incluso con plaquetas < 30 × 10^9/L, por diferentes mecanismos: incremento de micropartículas procoagulantes, estado proinflamatorio, aumento de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y efectos secundarios protrombóticos de fármacos: inmunoglobulinas (IGIV), corticoesteroides (CE), agonistas del receptor de la trombopoyetina (ARTPO) y esplenectomía; además, también todo ello aumenta el riesgo infeccioso.

Nuestro caso supone un repaso de todas estas características heterogéneas, lo cual conlleva un gran desafío en el seguimiento y la toma de decisiones terapéuticas.

Caso clínico

Motivo de consulta

Se trata de un varón de 77 años con febrícula y disnea.

Antecedentes

Exfumador. Hipertensión arterial. Dislipemia. Hiperplasia benigna de próstata. Hernia discal lumbar. Gonartrosis bilateral tricompartimental.

En 2013, diagnóstico en otro centro de PTI, tratamientos recibidos: 1.ª línea (2013) CE e IGIV; 2.ª línea (2014) azatioprina; 3.ª línea (febrero de 2015) esplenectomía; 4.ª línea (junio de 2015) romiplostim; 5.ª línea (2018) eltrombopag 75 mg/día.

Otros eventos: 2019 AIT talámico D. Cirugías: prostatectomía. Tratamiento: losartán/HCTZ, clopidogrel, atorvastatina, hidroferol.

Historia clínica

Inicia seguimiento en nuestro centro en junio de 2022 por ingreso de trombopenia grave en contexto de infección respiratoria leve por COVID que precisó IGIV y CE a pesar de tratamiento

de base con ELT. Tras el ingreso, se mantiene dosis alternantes de 50-75 mg/día con corticoterapia a dosis 5-10 mg/día por mal control de las cifras (plaquetas < 30 × 10^9/L) tras un intento de retirada de CE. A lo largo de 2023 mantiene cifras en torno a 50 × 10^9/L manteniendo de forma intermitente clopidogrel; además, inicia prurito sin lesiones cutáneas y mialgia en miembros inferiores valorado por alergia sin causa específica sin mejoría con antihistamínicos y CE en probable relación con eltrombopag.

En febrero de 2024, ingreso por trombosis venosa profunda (TVP) en miembro inferior derecho (MID) con plaquetas > 50 precisando anticoagulantes (heparina de bajo peso molecular –HBPM– y posteriormente anticoagulantes orales de acción directa –ACOD–) precisando controles con mayor frecuencia con descenso a pesar de dosis plenas de eltrombopag y CE asociados, por lo cual se decide, en abril de 2024, el cambio a fostamatinib 100 mg/12 h, precisando en las primeras semanas bolos de dexametasona 20 mg × 4 días sin mejoría e IGIV con transfusión de plaquetas por sangrado mucocutáneo y aumento de fostamatinib a 150 mg/12 h y ajuste del anticoagulante (HBPM a dosis intermedias) por plaquetas < 50 × 10^9/L con ingreso en julio de 2024 por TEP (tromboembolismo pulmonar) agudo de bajo riesgo precisando de nuevo IGIV con CE y manteniendo la dosis plena de fostamatinib, alcanzando plaquetas > 50. Durante el ingreso se realiza tomografía axial computarizada (TAC) *body* sin objetivarse neoplasia subyacente. Electrocardiograma (ECG): ritmo sinusal. Ecocardiograma sin cardiopatía estructural con estudio básico: hemograma normal y el resto con serologías, autoinmunidad y trombofilia negativos.

En septiembre de 2024 nuevo ingreso por pielonefritis aguda derecha con hallazgo en TAC pulmonar de control de lesión cavitada inespecífica en el lóbulo superior derecho de origen inflamatorio/infeccioso. Fibrobroncoscopia sin lesiones endobronquiales, citología negativa para malignidad, se extraen cultivos específicos de hongos y micobacterias, pero tras una pauta antibiótica empírica se produce mejoría y se da el alta con revisión en medicina interna y neumología para ver los resultados.

Enfermedad actual

En noviembre de 2024 ingreso por disnea y febrícula. Los resultados pendientes confirman aspergilosis invasiva y sobreinfección bacteriana: *Pseudomonas aeruginosa* con cifras de plaquetas normales.

Pruebas complementarias

- Hemograma: plaquetas 356 × 10^9/L. Frotis: sin alteraciones citomorfológicas.
- Coagulación: normal.
- Bioquímica: glucemia, función renal y hepática normal, calcio y vitamina D: normales.
- Perfil férrico, vitamina B_{12} y fólico: normales.
- Hormonas tiroideas: normales.
- Autoinmunidad: ANA y anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípidos: negativos.

- Proteinograma e inmunofijación: negativas. Ig: IgA, IgG1-4 IgM: dentro de normalidad.
- Serologías: hepatotropas, VIH, parvovirus, VEB: negativos.
- Cultivos de lavado broncoalveolar y broncoaspirado pulmonar: BAAR, *P. jirovecii*. PCR CMV y micobacterias: negativos. *Aspergilosis fumigatus* y esputo: *Pseudomonas aeruginosa*.
- TAC tórax: relleno de la cavidad pulmonar LSD casi en su totalidad con atelectasia subyacente compresiva. Sin adenopatías.

Tratamiento y evolución

Durante el ingreso se realizan controles exhaustivos para ver la evolución analítica, se retira puntualmente fostamatinib por plaquetas > 350 y el uso de antifúngicos (voriconazol y posterior a anidulafungina), dada interacción con fostamatinib; posteriormente, se reinicia por descenso progresivo de las plaquetas precisando IGIV de soporte y cambio a isavuconazol y nuevo ACOD para evitar interacciones.

En el momento actual, el paciente está estable con plaquetas en torno a 50×10^9/L sin nuevos episodios trombóticos ni hemorrágicos.

Conclusiones

- La PTI crónica refractaria constituye un gran desafío por potenciales eventos: riesgo hemorrágico, trombótico e infeccioso, descritos en nuestro paciente.
- Durante el seguimiento se ha estudiado exhaustivamente otra etiología, pero se ha confirmado PTI y se han ajustado e individualizado los tratamientos.
- En pacientes mayores con PTI aumenta el riesgo de complicaciones por tratamientos farmacológicos recibidos, esplenectomía... y comorbilidades, factores de riesgo cardiovascular y siempre hay que tener en cuenta las dimensiones de la valoración geriátrica: funcionales, nutricionales, sociales... para el ajuste del tratamiento y la calidad de vida.
- Actualmente, disponemos de fármacos con otros mecanismos de acción: fostamatinib, con menor riesgo trombótico y menos efectos secundarios; además, según los expertos la asociación con AR-TPO y/o nuevos fármacos puede mejorar y mantener las respuestas.

Bibliografía

- Boccia R, Cooper N, Ghanima W, Boxer MA, Hill QA, Sholzberg M, et al.; FIT Clinical Trial Investigators. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2020;190(6):933-8. PMID: 33439486.
- Catalá-López F, Corrales I, de la Fuente-Honrubia C, González-Bermejo D, Martín-Serrano G, Montero D, Saint-Gerons DM. 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(12):511-9. PMID: 26051432.
- Ghanima W. Management of ITP in the elderly. En: University Expert on ImmuneThrombocytopenia (ITP). 1st edition. Luzán y CEU San Pablo University; 2022.

- González López TJ, Jarque Ramos I (coords.). Resultados del Consenso Delphi 2024. Recomendaciones PTI. Evaluación de la práctica clínica habitual en España ante la llegada de nuevos fármacos para el tratamiento de la PTI. SEHH; 2024.
- González-López TJ, Bermejo-Vega N, Cardesa-Cabrera R, Martínez-Robles V, Aguilar-Monserrate G, Pérez-Segura G, et al. Fostamatinib effectiveness and safety for immune thrombocytopenia in clinical practice. Blood. 2024;144(6):646-56. PMID: 38843478.
- Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune. GEPTI; 2023. Disponible en: https://www.guiagepti2023.com.
- Rodeghiero F. ITP and thrombosis: an intriguing association. Blood Adv. 2017;1(24):2280. PMID: 29296876.

Organizado por:

GRUPO ESPAÑOL PTI

SEHH FEHH

Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Fundación Española de Hematología y Hemoterapia

Entidades patrocinadoras

Oro

AMGEN GRIFOLS NOVARTIS sobi rare strength

Plata

sanofi