Organizan:

Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Fundación Española de Hematología y Hemoterapia

III JORNADA NACIONAL DE TROMBOCITOPENIA INMUNE [PTI]

MADRID 22 MAYO 2024

COMUNICACIONES ORALES CASOS CLÍNICOS

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: 978-84-09-61826-2

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.

SUMARIO

COMUNICACIONES ORALES

AVATROMBOPAG EN TROMBOCITOPENIA INMUNE (PTI). ESTUDIO EN VIDA REAL DEL GRUPO ESPAÑOL DE TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA (GEPTI) 8

C. Pascual Izquierdo, B. Sánchez González, M. Canaro Hirnyk, G. García-Donas, M. Menor Gómez, S. Monsalvo Saornil, M.ª T. Álvarez Román, I. Jarque Ramos, M.ª J. Llácer Ferrandis, D. Zafra Torres, I. Caparrós Miranda, A. Ortúzar Pasalodos, N. Revilla, J.M.ª Bastida Bermejo, M. Arvarellos, R. Jiménez Bárcenas, S. Bernat, D. Martínez Carballeira, S. Lakhwani, E. López Ansoar, M.ª E. Moreno Beltrán, Á. Lorenzo Vizcaya, I. González Gascón y Marín, G. Caballero, M. Canet, A. Cuesta, B. Pedrote-Amador, M. Díaz López, A. Aguirre, M. Lasa Eguialde, M. Moreno Carbonell, M.ª E. Mingot Castellanos

AVATROMBOPAG Y FOSTAMATINIB EN COMBINACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES DE PTI REFRACTARIA 12

M.ª E. Mingot Castellano, J.M. Bastida, W. Ghanima, E. Ruiz Sainz, R. Núñez Vázquez, B. Pedrote Amador, L. Abdel-Kader Martín, D. Piquer Monsonis, M. Canaro

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE DE EDAD AVANZADA 17

A. Mendoza Martínez, M.ª T. Álvarez Román, E. Monzón Manzano, C. Herrero Carrasco, P. Acuña, M. Martín Salces, E. García Arias-Salgado, M.ª I. Rivas Pollmar, C. Pascual, V. Jiménez Yuste, N. Butta

ESTUDIO DE LA VÍA DE MADURACIÓN DE LOS LINFOCITOS B DEL CENTRO PREGERMINAL EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE 22

E. Monzón Manzano, M.ª T. Álvarez Román, L. del Pino Molina, P. Acuña, R. Kapur, M. Martín Salces, E. García Arias-Salgado, M.ªI. Rivas Pollmar, A. Mendoza, E. López-Granados, V. Jiménez Yuste, N. Butta

PÉRDIDA DE ÁCIDO SIÁLICO PLAQUETARIO: IMPLICACIONES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TROMBOCITOPENIA INMUNE 28

Y. Lizbeth Molina Cabrera, A. Castillo Robleda, N. Butta, A. Galán Codesal, N. Santiesteban Rodríguez, J. González de Pablo, J. Sevilla Navarro, E. Sebastián Pérez

EXPERIENCIA DE LAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA PRIMARIA INMUNE EN UN ÚNICO CENTRO (2022-2024) EN MAYORES DE 75 AÑOS 33

C. Gil Barroso, B. Díaz Roldán, P. Pérez García

TERAPIA COMBINADA EN PTI REFRACTARIA CON AVATROMBOPAG: EXPERIENCIA DE UN CENTRO 37

C. Puerta Vázquez, C. Teresa Fuentes Morales, P. García Jaén, A. Fernández Sánchez, A. Hernández Sánchez, A. García Bacelar, B. Rey Búa, M.ªP. Valverde Merino, B. Vicente González, J.R. González Porras, J.MªBastida

TROMBOCITOPENIA INMUNE GESTACIONAL. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS RESULTADOS MATERNO FETALES EN NUESTRO CENTRO 42

L. Entrena Ureña, A. Delgado García

CASOS CLÍNICOS

TROMBOCITOPENIA INMUNE E INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. SERIE DE 5 CASOS 46
D. Casares Aguiar, M. Moreno Carbonell, A. Ortiz López, C. Pascual Izquierdo

UN VIAJE INESPERADO DE TROMBOCITOPENIA A TROMBOCITOSIS 50
S. Artés González, C. Cecilia Muñoz Novas, V. Ramos de Ascanio, J.A. Hernández Rivas, I. González Gascón y Marín

TROMBOCITOPENIA INMUNE EN PEDIATRÍA MÁS ALLÁ DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA 54
I.K. Cano Flores, M. Desvaux García, J. Sevilla Navarro, L.I. González Granado, J. Zubicaray Salegui, J. Iriondo Alzola, Y. Molina Cabrera, J. González de Pablo, A. Sanz Rupérez, A. Castillo Robleda, V. Ortiz Cabrera, A. Galán Codesal, A. de la Cruz Benito, L. Allende Martínez, E. Sebastián Pérez

EFICACIA DE AVATROMBOPAG Y DARATUMUMAB EN PACIENTE CON PTI REFRACTARIA SECUNDARIA A GAMMAPATÍA MONOCLONAL 60
B. Rey-Búa, C. Puerta Vázquez, A. Hernández Sánchez, A. Fernández Sánchez, S. Jiménez Cabrera, B. Vicente González, P. García Jaén, E. Alejo Alonso, B. Puertas Martínez, V. González-Calle, M.V. Mateos, N. Puig, R. Azibeiro Melchor, M. Sierra Pacho, J.R. González Porras, J.M. Bastida

LAS DOS CARAS DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA 65
S. Galván Platas, M.ª I. Rivas Pollmar, A. Leal, I. Morellón, M.ª M. Gutiérrez, E. García, M. Martín, V. Jiménez, M.ªT. Álvarez-Román

DESENMASCARANDO LA PTI. TROMBOCITOPENIAS HEREDITARIAS HUÉRFANAS EN LA ERA DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA 70
M. Moreno Carbonell, A. Ortiz López, D. Cares Aguiar, C. Pascual Izquierdo

PTI REFRACTARIA EN RESPUESTA AL TRATAMIENTO COMBINADO CON ROMIPLOSTIM Y FOSTAMATINIB 74
E. Chica Gullón, A. Frangadillo Suárez, F. Santiago Herrera

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LA PTI: ESTUDIO DE UN CASO 79
G.E. Haces Tirado, V.M. Murillo Cortés, M.M. Moles Guerrero, C. García Castell, A. Argón Arcarazo, E.I. Castro, L.I. Sancho Val

MUJER DE 52 AÑOS CON TROMBOCITOPENIA INMUNE CON MÚLTIPLES COMPLICACIONES Y POSTERIOR DIAGNÓSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO 84
V. Murillo Cortés, G. Haces Tirado, M.ª M. Moles Guerrero, C. García Castell, A. Argón Arcarazo, E. Castro, L.I. Sancho Val

PTI MULTIRREFRACTARIA, UN RETO TERAPÉUTICO 88
C.T. Fuentes, Carlos Puerta, A. García Bacelar, D. Clavo, A. Fernández, C. Santos, R.J. Malaver, P. García Jaén, E. Zapata, D. Alonso, E. Alejo, J.M.ª Navarro, P. Núñez, N. Martín, J. Daniel Pallo, Í. Perales, F. Lorenz, J.R. González Porras, J.M.ª Bastida

PTI MULTIRREFRACTARIA. EXPECTATIVAS CON LOS NUEVOS FÁRMACOS Y SUS COMBINACIONES 92
L. Entrena Ureña, A. Delgado García

DESAFÍOS TERAPÉUTICOS EN LA TROMBOCITOPENIA INMUNE SECUNDARIA: UN ENFOQUE INNOVADOR EN UNA PACIENTE CON INMUNODEFICIENCIA VARIABLE COMÚN Y CIRROSIS HEPÁTICA COMPLICADA CON HEMORRAGIA DIGESTIVA Y TROMBOCITOPENIA GRAVE 94
D. Zafra Torres, L. Medina de Alba, G. Ramos Moreno

TROMBOCITOPENIA INMUNE ASOCIADA A LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: UN PROBLEMA MUCHO MÁS COMPLEJO 99
C. Veloza-Morales, C. Ayza Farrerons, I. Carrión-Barberà, T. Carlos Salman-Montes, A. Pros-Simón, M.ªM. González Farre, B. Sánchez-González, J. Monfort Faure

USO DE AVATROMBOPAG EN BICITOPENIA, ¿TODO EN UNO? 106
A. Ortiz López, M. Moreno Carbonell, D. Casares Aguiar, C. Pascual Izquierdo

SWITCH AND COMBINATION: MÁS ALLÁ DEL ANÁLOGO DE LA TROMBOPOYETINA EN MONOTERAPIA 110
A. Blanco Sánchez, G. Ramos Moreno, E. Parra Virto, M. Poza Santaella, R. Gil Manso, D. Gil Alós, R. Colmenares Gil, G. Carreño Gómez Tarragona, R. Ayala Díaz, J. Martínez López, D. Zafra Torres

TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA (PTI) REFRACTARIA MÚLTIPLE: A PROPÓSITO DE UN CASO 115
C. Gil Barroso, B. Díaz Roldán, P. Pérez García

AFASIA DEL LENGUAJE EN UNA MUJER CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES, ANTICOAGULADA Y CON TROMBOCITOPENIA 120
A. de las Heras Moreno, N. Conejero Villanueva, N. Revilla Calvo

COMUNICACIONES ORALES

AVATROMBOPAG EN TROMBOCITOPENIA INMUNE (PTI). ESTUDIO EN VIDA REAL DEL GRUPO ESPAÑOL DE TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA (GEPTI)

Cristina Pascual Izquierdo[1], Blanca Sánchez González[2], Mariana Canaro Hirnyk[3], Gloria García-Donas[4], María Menor Gómez[5], Silvia Monsalvo Saornil[6], M.ª Teresa Álvarez Román[7], Isidro Jarque Ramos[8], M.ª José Llácer Ferrandis[1], Denis Zafra Torres[9], Isabel Caparros Miranda[10], Ariana Ortúzar Pasalodos[11], Nuria Revilla[12], José M.ª Bastida Bermejo[13], Montse Arvarellos[14], Reyes Jiménez Bárcenas[15], Silvia Bernat[16], Daniel Martínez Carballeira[5], Sunil Lakhwani[17], Elsa López Ansoar[18], M.ª Esperanza Moreno Beltrán[19], Álvaro Lorenzo Vizcaya[20], Isabel González Gascón y Marín[21], Gonzalo Caballero[22], Marta Canet[23], Amalia Cuesta[24], Begoña Pedrote-Amador[25], Marta Díaz López[17], Aránzazu Aguirre[26], Maialen Lasa Eguialde[26], Marta Moreno Carbonell[1], M.ª Eva Mingot Castellanos[25]

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

Introducción

Los análogos de los receptores de la trombopoyetina (AR-TPO) se recomiendan como tratamiento de segunda línea para la trombocitopenia inmune (PTI). Avatrombopag (AVA) es un AR-TPO oral del que actualmente disponemos de pocos datos en vida real.

Objetivo

El Grupo Español de PTI (GEPTI) de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) ha reclutado una cohorte de pacientes con PTI con el fin de evaluar:

- La eficacia/seguridad del AVA, especialmente en pacientes con PTI grave y en pacientes con enfermedad moderada/leve.

- La respuesta al tratamiento con AVA pacientes en los que otros AR-TPO han fracasado.
- La capacidad del AVA en reducir tratamientos inmunosupresores utilizados concomitantemente.
- Si la eficacia/seguridad del AVA en pacientes con PTI de reciente diagnóstico/persistente es similar a la de los pacientes con PTI crónica.

Material y método

AVESPA es un estudio nacional, multicéntrico y retrospectivo. Se han reclutado pacientes durante el periodo de julio de 2022 a noviembre de 2023 con el diagnóstico de PTI crónica, persistente y de reciente diagnóstico y hayan iniciado tratamiento con AVA.

Se evaluaron las tasas y el tiempo hasta la respuesta (R) (> 50 × 10^9/L) y la respuesta completa (RC) (> 100 × 10^9/L), la duración de la respuesta (DOR), la pérdida de respuesta (LOR), los acontecimientos adversos (AA) y la retirada del tratamiento antes de finalizar el seguimiento.

Los cálculos se realizaron en toda la cohorte y en los pacientes que presentaban inicialmente PTI grave (< 50 × 10^9/L), moderada (50 ≤ 100 × 10^9/L) o leve (> 100 × 10^9/L).

Resultados

Doscientos cuarenta pacientes fueron reclutados en 26 hospitales españoles y seguidos durante una mediana (rango intercuartílico) de 30,3 (16,0-38,9) meses **(Tabla 1)**. La mediana de edad fue de 59,3 años, y el 57,6% de los pacientes eran mujeres. La PTI era primaria en el 86,9% de los casos.

Cuando se inició el tratamiento con AVA, 176, 38 y 26 pacientes presentaban PTI grave, moderada o leve, respectivamente. En el grupo de PTI grave, se logró RC y R o RC en 137/176 (77,8%) y 158/176 (89,8%) pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 13 días para la R y de 14 para la RC. Al final del seguimiento [31,6 (16,5- 39,1) meses], la respuesta se mantuvo en el 70,2% de los pacientes [DOR ³29,7 (10,1- 35,0) meses]. La edad y el sexo no influyeron en la respuesta, pero sí el número de tratamientos previos: Se consiguió R/RC en 112/118 (94,9%) y 44/56 (78,6%) pacientes con £3 o > 3 tratamientos previos fallidos, respectivamente, p = 0,002). Se consiguió RC y R o RC en 54/76 (71,0%) y 65/76 (85,5%) pacientes que no consiguieron respuesta con el tratamiento de eltrombopag y/o romiplostim. La dosis de esteroides/otros inmunosupresores que se administraron concomitantemente en 35 pacientes se redujeron o suspendió en 25 (71,4%) de ellos. Se notificaron LOR y tratamientos de rescate en el 29,7% y el 28,9% de los pacientes, respectivamente. Seis (3,4%) pacientes tuvieron episodios hemorrágicos de grado 2-4.

Tabla 1. Main variables at baseline and throughout the study		
Reported variables	**Whole cohort, n=240**	**Basal counts <50 × 10⁹, n=176**
Age at AVA start, years	59.3 (42.2, 73.4)	59.3 (45.5, 71.5)
Sex, female, n (%)	136 (57.6)	94 (54.6)
ITP type, primary, n (%)	206 (86.9)	148 (85.5)
Time since ITP diagnosis		
Newly diagnosed (<3 mo), n (%)	23 (9.7)	19(11.0)
Persistent (3-12 mo), n (%)	32(13.5)	28 (16.3)
Chronic (>12 mo), n (%)	182 (76.8)	125 (72.7)
N° of previous treatments	2 (1,4)	2 (1,4)
≥1 TPO-RA before AVA, n (%)	143 (59.6)	95 (54.0)
Reason of switching to AVA		
Easier posology, n (%)	37 (16.2)	8 (4.8)
LOR/low efficacy, n (%)	149 (65.3)	125 (74.8)
AEs, n (%)	12 (5.3)	7 (4.2)
Other/several/n.a., n (%)	30(13.2)	27 (16.2)
Current (maintenance) AVA dose		
20 mg, n (%)	35 (14.9)	28 (16.2)
40 mg, n (%)	44 (18.7)	35 (20.2)
Other, n (%)	124 (52.8)	86 (49.7)
n.a. (AVA withdrawn)	32 (13.6)	24 (13.9)
Follow-up since AVA start (mo)	30.3 (16.0, 38.9)	31.6 (16.5, 39.1)
Best response achieved		
CR, n (%)	192 (80.0)	137 (77.8)
Days to CR	n.a.	14 (9, 33)
R, n (%)	27 (11.2)	21 (11.9)
Days to R	n.a.	17(11,28)
NR, n (%)	21 (8.7)	18 (10.2)
Response maintained by follow-up end, n (%)*	160 (75.1)	111 (70.2)
Duration of response (weeks)†	≥28.0 (10.3, 35.4)	≥29.7 (10.1, 35.0)
CMT dose lowered after AVA start, n/N (%)	37/69 (53.6)	31/58 (53.4)
LOR, n (%)‡	56 (25.6)	47 (29.7)
Rescue required after R/CR§	52 (25.2)	43 (28.9)
Bleeding grade 2-4 while on AVA, n (%)	8 (3.4)	6 (3.6)
≥1 AE while on AVA, n (%)	70 (30.6)	42 (25.4)
Thromboembolic event, n (%)	6 (2.6)	5 (3.0)
AVA withdrawn be of counts >400 × 10⁹, n (%)	32 (13.3)	17 (9.7)
AVA withdrawn be of other AEs, n (%)	14 (5.8)	9 (5.1)
AVA withdrawn be of no response, n (%)	32 (13.3)	28 (15.9)

Results are median (IQR), except otherwise indicated. * Those who achieved no response are not considered to calculate percentages. † In those patients who did not have LOR nor required AVA withdrawal, the time between the end of follow-up and the date when response was either achieved (if basal counts were <50 × 10⁹/L) or maintained (if basal counts were 50-100 × 10⁹/L or >100 × 10⁹/L) was calculated. ‡ Percentages calculated considering only those patients who achieved response (if basal counts were <50 × 10⁹/L) or maintained response (if basal counts were 50-100 × 10⁹/L or >100 × 10⁹/L). § Rescue due to bleeding or thrombocytopenia. AEs, adverse events; AVA, avatrombopag; Be, because; CMT, concomitant medical treatment; CR, complete response; CTC, corticosteroids; IQR, interquartile range; mo, months; n.a., not applicable; NR, no response; LOR, loss of response; R, response; TPO-RA, thrombopoietin receptor agonist.

Cuarenta y dos (23,9%) pacientes tuvieron 31 EA, que en su mayoría fueron leves y transitorios. Cinco (2,8%) pacientes tuvieron un episodio tromboembólico (ETE). El AVA se suspendió en 17 (9,7%) pacientes con recuentos > 400 x 10^9/L. En total, 61 (34,7%) pacientes suspendieron el AVA al final del seguimiento. La eficacia/seguridad del AVA fue comparable entre los pacientes con PTI grave recién diagnosticada/persistente y los pacientes con PTI grave crónica (RC: 83,0% vs 75,2%; RC o R: 95,7% vs 87,2%; RL: 35,6% vs 28,4%; ETE: 0% vs 4%; trombocitosis: 8,5% vs 12,0%, respectivamente).

Por último, la RC se alcanzó en 31/38 (81,6%) pacientes con PTI moderada, y se mantuvo en 24/26 (92,3%) pacientes con PTI leve, con LOR del 17,1% y 11,5% respectivamente. En el último grupo, la retirada causada por trombocitosis ascendió al 30,8%.

Conclusiones

- En este amplio estudio en vida real realizado, se confirman los resultados objetivados en los ensayos clínicos del tratamiento con AVA en PTI.
- AVA puede utilizarse con seguridad para tratar la PTI crónica incluso cuando otros AR-TPO han fracasado.
- AVA ha resultado eficaz también en el tratamiento de pacientes con PTI persistente y de diagnóstico reciente.

AVATROMBOPAG Y FOSTAMATINIB EN COMBINACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES DE PTI REFRACTARIA

M.ª Eva Mingot Castellano[1], José María Bastida[2], Waleed Ghanima[3], Elena Ruiz Sainz[4], Ramiro Núñez Vázquez[1], Begoña Pedrote Amador[1], Laila Abdel-Kader Martín[5], Dolores Piquer Monsonis[6], Mariana Canaro[6]

[1] Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla. Universidad de Sevilla. [2] Complejo Asistencial Universitario de Salamanca IBSAL, Universidad de Salamanca. [3] Østfold Hospital and Institute of Clinical Medicine, University of Oslo. [4] Hospital del Tajo, Madrid. [5] Departamento de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla. [6] Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción

Recientemente, se han propuesto nuevas definiciones de trombocitopenia inmune refractaria (PTIr)[1]. Se trata de pacientes difíciles de tratar y con peores resultados clínicos (sangrado, infecciones o trombosis)[2]. En estos pacientes está indicado el reevaluar al paciente para confirmar el diagnóstico de PTI y explorar esquemas de tratamiento capaces de mantener al paciente en una situación clínica segura.

La combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción podría ser una opción eficaz[3,4]. Crickx *et al.* mostraron una respuesta de larga duración con la combinación de eltrombopag o romiplostim con inmunosupresores, tipo micofenolato de mofetilo o azatioprina. No obstante, los eventos adversos son graves y frecuentes[5]. Los análogos de la trombopoyetina (TPOa) y fostamatinib (FOS) son fármacos con un buen perfil de eficacia y seguridad en el tratamiento de la PTI[6,7].

Hasta la fecha, no hay información publicada sobre los resultados de la combinación de avatrombopag (AVA) y FOS. Esta combinación podría ser más efectiva que cada fármaco por separado, ya que interfiere en diferentes mecanismos fisiopatológicos simultáneamente. Mientras que TPO-RA aumenta la producción de plaquetas al estimular la megacariopoyesis, fostamatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa esplénica (SYK), podría inhibir la fagocitosis y la interferencia con la función de las células B.

Objetivo

Presentamos los resultados de eficacia y seguridad de la combinación de AVA más FOS en pacientes con PTIr.

Material y método

Se trata de un estudio internacional, multicéntrico, retrospectivo en pacientes con PTIr a tres o más líneas de tratamiento, que fueron tratados con AVA y FOS en combinación entre agosto de 2022 y enero de 2024. La refractariedad se definió como la respuesta no recibida y mantenida al máximo a las dosis recomendadas de un medicamento.

En estos pacientes se indicó AVA, y si no alcanzaban recuentos de plaquetas superiores a 30×10^9/L y duplicaban el valor basal tras al menos dos semanas de tratamiento con AVA 40 mg diarios, se combinaba FOS. La dosis de AVA y de FOS se aumentó cada 2 a 4 semanas si no se lograba respuesta.

En los pacientes que lograron respuesta, se realizó una reducción gradual de AVA y FOS de acuerdo con las recomendaciones de las etiquetas de los medicamentos, comenzando con AVA. La definición de PTI y los criterios de respuesta se basan en Directrices Internacionales que consideran: Respuesta (R) como recuento de plaquetas 30-100 × 10^9/L, respuesta completa (CR) como recuento de plaquetas superior a 100 × 10^9/L y respuesta global como R más CR. Las variables categóricas se expresan como proporciones y las variables continuas como mediana/rango intercuartil (RIC).

Los datos de los pacientes noruegos se extrajeron del registro noruego de PTI y los datos de los pacientes españoles se obtuvieron de los registros hospitalarios. El estudio fue aprobado por el comité de ética correspondiente (Comité Ético de Investigación con Medicamentos Provincial de Sevilla) y el informe de los pacientes noruegos fue aprobado por el comité de ética regional. El estudio se realizó de acuerdo con la revisión de 2013 de la Declaración de Helsinki.

Resultados

Un total de 112 pacientes recibieron tratamiento con AVA en centros españoles y en el registro noruego de PTI. En 28 de 112 pacientes (25%), no hubo respuesta después de 2 o más semanas con 280 mg de AVA por semana. En 18 de estos 28 pacientes, FOS se combinó con AVA. Las características de los pacientes se describen en la **Tabla 1**.

La mediana de edad de los pacientes fue de 60 años (RIQ: 37-69) y el 78% eran hombres. La PTI fue crónica en 12 pacientes, persistente en 5 y de nuevo diagnóstico en un paciente con una mediana de 5 líneas de tratamiento antes de la combinación de AVA más FOS (RIQ: 4-7). Rituximab se ha utilizado en 4 de los 18 pacientes, mínimo 15 meses antes de la combinación. Ningún paciente fue esplenectomizado. Un total de 15 pacientes habían recibido otros TPO-RA antes de recibir la combinación (12 eltrombopag, 15 romiplostim) con NR o plaquetas inferiores a 30 × 10^9/L a dosis máximas de TPO-RA.

Tabla 1

Paciente	Sexo	Edad en el momento de la combinación (años)	Tiempo de DX a combinación (meses)	Tipo de PTI	Número de lineas de tratamiento previas	ELT previo	ROM previo	Plaquetas al Inicio de la combinación (×10⁹/L)	FOS dosis Inicial (mg/semana)	Tipo de respuesta	Tiempo a la respuesta (días)	Dosis FOS respuesta máxima (mg/semana)	Dosis AVA respuesta máxima (mg/semana)	Recaída	Tratamiento de rescate	Plaquetas ultima visita (×10⁹/L)	Dosis FOS última visita (mg/semana)	Dosis AVA última visita (mg/semana)
1	Hombre	40	7	Persistente	5	Sí	Sí	26	2100	RC	21	2100	280	No		1400	80	96
2	Hombre	60	38	Crónica	8	Sí	Sí	21	2100	RC	14	2100	280	Sí, durante tapering	No	1400	280	74
3	Hombre	69	48	Crónica	8	Sí	Sí	14	2100	RC	8	2100	280	No		2100	140	52
4	Hombre	34	12	Crónica	7	Sí	Sí	12	2100	R	13	2100	280	No		2100	140	54
5	Hombre	69	50	Crónica	4	No	Sí	11	1400	RC	14	1400	280	No		700	60	98
6	Hombre	63	59	Crónica	7	Sí	Sí	13	2100	R	84	2100	280	No		1400	140	44
7	Hombre	50	10	Persistente	6	Sí	Sí	18	1400	RC	25	1400	280	No		700	80	74
8	Mujer	76	19	Crónica	4	Sí	Sí	5	2100	NR	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.		n.a.	n.a.	n.a.
9	Hombre	60	2,3	Nuevo diagnóstico	3	No	No	21	2100	NR	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.		n.a.	n.a.	n.a.
10	Mujer	16	17	Crónica	3	Sí	Sí	25	2100	R	69	2100	280	Sí, durante tapering	Inmunoglobulinas	1400	140	42
11	Hombre	59	28	Crónica	5	Sí	Sí	8	2100	NR	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.		n.a.	n.a.	n.a.
12	Hombre	85	10	Persistente	4	No	No	10	2100	R	14	2100	140	No		2100	280	65
13	Mujer	74	72	Crónica	7	Sí	Sí	13	1400	RC	8	1400	280	No		1400	280	329
14	Mujer	30	56	Crónica	4	Sí	Sí	10	1400	RC	8	1400	140	Sí, durante tapering	Dexametasona	1400	80	107
15	Hombre	61	8	Persistente	4	No	Sí	21	1400	R	78	1400	280	No		1400	280	176
15	Hombre	28	4	Persistente	4	No	Sí	9	2100	R	70	2100	280	Sí, durante tapering	No	1400	280	122
17	Hombre	86	15	Crónica	4	Sí	No	15	2100	RC	21	2100	140	No		2100	140	106
18	Hombre	28	28	Crónica	5	No	Sí	18	2100	R	16	2100	280	No		2100	280	145

AVA: avatrombopag; RC: respuesta completa; ELT: eltrombopag; FOS: fostamatinib; PTI: púrpura trombocitopénica inmune; n.a.: no aplica; NR: no respuesta; R: respuesta; ROM: romiplostim

Al inicio de la terapia combinada, todos los pacientes recibieron AVA en una dosis de 280 mg por semana y la dosis inicial mediana de FOS fue de 2.100 mg por semana (RIQ: 1.400-2.100). La mediana del tiempo desde la primera dosis de AVA hasta la combinación con FOS fue de 14 días (rango: 14 a 21 días) y la mediana del recuento de plaquetas antes de la combinación fue de 15 × 10^9/L (RIQ: 10-21 × 10^9/L). La respuesta global de la combinación fue del 83,3% (8 CR, 7 R, 3 NR), con una mediana de tiempo desde el inicio de la combinación hasta R de 15 días (RIC: 12-69 días) y hasta CR de 15 días (RIC: 8-35 días).

En los pacientes que alcanzaron R, la dosis mediana en ese momento fue de 280 mg de AVA por semana y de 2.100 mg de FOS por semana. En aquellos que alcanzaron la RC, la dosis mediana de AVA fue de 280 mg por semana y de FOS de 1.400 mg por semana. Tras una mediana de seguimiento de 256 días (RIQ: 142,8-319), 5 de los 15 pacientes respondedores recayeron (26,7%). En 4 de estos 5 pacientes, la recaída se produjo durante la reducción gradual de AVA (4 pacientes) y/o FOS (3 pacientes). Tras reintroducir dosis previas de AVA y FOS en estos 4 pacientes, volvieron a conseguir respuesta.

El tratamiento de rescate fue necesario en 2 de los 4 pacientes que recayeron. Se utilizó tratamiento de rescate por recuento de plaquetas inferior a 10 × 10^9/L y sangrado de mucosas. En la última visita, la mediana del recuento de plaquetas fue de 86 × 10^9/L (RIC: 60-114 × 10^9/L), la dosis mediana de AVA fue de 140 mg por semana (RIC: 80-280 mg por semana) y de FOS de 1.400 mg por semana (RIC: 1.400-2.100 mg) una semana). En ningún paciente ha sido factible suspender la combinación o casi uno de los fármacos.

Se o"servaron eventos adversos (EA) en 6 de los 18 pacientes (33%). Hubo 2 EA que ocurrieron antes del inicio de FOS y se consideraron relacionados con AVA. Estos fueron dolor de cabeza y una toxicidad hepática de grado 2 de la OMS que se resolvió tras la interrupción de AVA durante 6 días y su reintroducción a una dosis más baja, de 140 mg a 60 mg semanales. Con respecto a FOS, se reportó diarrea grado 1 en 3 pacientes, y se resolvieron sin reducción o suspensión del fármaco solo con restricciones dietéticas iniciales. Dos pacientes presentaron neutropenia de grado 4 considerada por los investigadores relacionada con FOS. La neutropenia se recuperó después de 2 semanas de suspender el tratamiento con FOS. Se reinició el tratamiento con FOS en ambos pacientes, pero sólo en uno de ellos apareció neutropenia grado 3, por lo que en este caso se suspendió el tratamiento con FOS. No se ha comunicado ningún evento vascular o episodio de infección que requiera tratamiento u hospitalización durante el uso combinado de AVA y FOS.

Conclusiones

- El 45% de los pacientes con PTI necesitarán tratamiento de segunda línea, y el 11% serán refractarios a TPO-RA y rituximab[1].

- La combinación de AVA y FOS en PTIr presenta una tasa de respuesta del 83,3% (53% CR y 47% R). Esta combinación podría ser una mejor opción de tratamiento, pero esta hipótesis debería evaluarse en ensayos prospectivos.
- Los datos del registro Carmen describen una tasa de respuesta global del 77% (80% CR y 20% R)5. La tasa de respuesta lograda al combinar AVA más FOS (83%) es bastante similar a los datos del registro francés.
- En cuanto a la toxicidad, con una mediana de seguimiento de la combinación de 21 meses (rango: 5-103), el registro Carmen describe una muerte y una incidencia de eventos adversos (EA) imputables al tratamiento del 44%. Los AA más frecuentes fueron gastrointestinales (15%), vasculares (13%) e infecciones (13%).
- En nuestra serie con un seguimiento más corto (mediana 8,5 meses, rango 4-15), la incidencia de EA imputables al tratamiento fue del 33%, sin muerte, sin eventos vasculares ni infecciones, y solo en un caso se suspendió el tratamiento y no se puede introducir nuevamente debido a una neutropenia asintomática grado 3.

Bibliografía

1. **Arnold DM, Clerici B, Ilicheva E, Ghanima W.** Refractory immune thrombocytopenia in adults: Towards a new definition. Br J Haematol. 2023;203(1):23-7. [Pubmed]
2. **Moulis G, Rueter M, Duvivier A, et al.** Difficult-to-treat primary immune thrombocytopenia in adults: Prevalence and burden. Results from the CARMEN-France registry. Br J Haematol. 2024;204(4):1476-82. [Pubmed]
3. **Al-Samkari H, Neufeld EJ.** Novel therapeutics and future directions for refractory immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2023;203(1):65-78. [Pubmed]
4. **Mingot-Castellano ME, Canaro Hirnyk M, Sánchez-González B, Álvarez-Román MT, Bárez-García A, Bernardo-Gutiérrez Á, et al; Spanish Immune Thrombocytopenia Group (GEPTI).** Recommendations for the Clinical Approach to Immune Thrombocytopenia: Spanish ITP Working Group (GEPTI). J Clin Med. 2023;12(20):6422. [Pubmed]
5. **Crickx E, Ebbo M, Rivière E, Souchaud-Debouverie O, Terriou L, Audia S, Ruivard M, et al.** Combining thrombopoietin receptor agonists with immunosuppressive drugs in adult patients with multirefractory immune thrombocytopenia, an update on the French experience. Br J Haematol. 2023;202(4):883-889. [Pubmed]
6. **Jain S, Gernsheimer T, Kolodny S, Bernheisel C, Vredenburg M, Panch SR.** Additional efficacy analysis of avatrombopag phase III data for the treatment of adults with immune thrombocytopenia. Platelets. 2023;34(1):2195016. [Pubmed]
7. **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):933-938. [Pubmed]

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE DE EDAD AVANZADA

Ana Mendoza Martínez[1], M.ª Teresa Álvarez Román[1], Elena Monzón Manzano[1], Carmen Herrero Carrasco[2], Paula Acuña[1], Mónica Martín Salces[1], Elena García Arias-Salgado[1], María Isabel Rivas Pollmar[1], Cristina Pascual[3], Víctor Jiménez Yuste[1], Nora Butta[1]

[1] Hospital Universitario La Paz. Grupo de Coagulopatías y Trastornos de la Hemostasia IdiPAZ, Madrid. [2] Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid. [3] Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción

Durante el envejecimiento se producen cambios fisiológicos en todos los sistemas orgánicos y es posible que las plaquetas no escapen a este proceso de senescencia. La trombocitopenia inmune (PTI) presenta una distribución bimodal con un segundo pico de incidencia en personas mayores a partir de los 65 años de edad[1]. Aunque se considera que la fisiopatología de la PTI en pacientes de edad avanzada es similar a la de la población general[2-3], no se dispone de información sobre si los pacientes con PTI mayores de 65 años (65) difieren de los menores de 65 años (< 65) en cuanto a sus características plaquetarias, hemostáticas y respuesta al tratamiento. Abordar estas áreas de incertidumbre es particularmente relevante.

El objetivo de este trabajo es comparar las características entre pacientes con PTI 65 y < 65 años, comparando ambos grupos con una cohorte de controles sanos de igual rango de edad.

Material y métodos

Se reclutaron pacientes con PTI primaria < 65 y 65 años en seguimiento entre septiembre de 2019 y enero de 2024. Se recogieron características clínicas y de tratamiento de estos pacientes a través de la historia clínica electrónica. También se incluyeron controles sanos < 65 y 65.

Se evaluaron por citometría de flujo marcadores de activación plaquetaria [activación del receptor de fibrinógeno determinada por la unión de PAC1 y exposición de P-selectina basal e inducida por el péptido de activación del receptor de trombina (TRAP) y adenosina difosfato (ADP)]; 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 y por la exposición de neuraminidasa-1 (Neu-1)].

Para el análisis de la hemostasia de estos pacientes se realizó la tromboelastometría rotacional (ROTEM®) recalcificando plasma rico en plaquetas (PRP) ajustado a 25 × 10^9/L plaquetas.

Se determinaron el tiempo de coagulación (CT), el tiempo de formación del coágulo (CFT), el ángulo alfa, la fortaleza máxima del coágulo (MCF) y la lisis a los 60 min (Li60).

Para el análisis de los datos se utilizaron pruebas de contraste univariante, análisis de varianza (ANOVA de 2 vías) y la prueba de comparación múltiple de Tuckey, considerando una $p < 0,05$ como significativa. El análisis estadístico se realizó con el programa GraphPad Prism (versión 6.0).

Resultados

Se incluyeron un total de 123 pacientes con PTI y 166 controles sanos. Dentro de los pacientes con PTI, 75 eran < 65 años (edad media 44 14 años con un 58,7% de mujeres) y 48 eran 65 años (edad media 767 años con un 65% de mujeres). La mediana de plaquetas fue similar en ambos grupos: 102 (rango 5-502) × 10^9/L en < 65 años y 116 (3-556) × 10^9/L en > 65 años. Dentro de los controles sanos, 100 eran < 65 años (edad media 42 12 años con un 46,7% de mujeres) y 66 eran 65 años (edad media 789 años con un 56% de mujeres). La mediana de plaquetas en este grupo fue de 241 (146-431) × 10^9/L en < 65 años y 243 (150-556) × 10^9/L en 65 años.

En el momento del análisis, un 52% (64/123) de los pacientes con PTI se encontraban bajo tratamiento activo para la misma, sin diferencias en cuanto al tratamiento farmacológico en función del grupo de edad **(Tabla 1)**. En ambos grupos de edad la mayor parte de los pacientes habían recibido 3 o más líneas de tratamiento (62,7% en < 65 y 60,4% en 65), con un 25% de pacientes esplenectomizados en ambos grupos. En cuanto a la respuesta al tratamiento, no hubo diferencias en cuanto a la respuesta a corticoides en ambos grupos (24% de pacientes corticorrefractarios en < 65 vs. 30% en 65) ni la respuesta al fostamatinib (27% sin respuesta en < 65 vs. 33% en 65). Tampoco se encontraron diferencias en la proporción de pacientes refractarios (10% en < 65 vs. 15% en 65). De forma llamativa se observó una tendencia hacia un mayor fracaso con tratamiento con agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-R) en < 65 respecto a los 65 (35% vs. 17%, respectivamente), aunque sin diferencias significativas ($p = 0,08$).

En cuanto a las características plaquetarias, independientemente de la edad, las plaquetas de los pacientes con PTI tenían menos capacidad de ser activadas por los agonistas (TRAP y ADP) y exponían más P-selectina en su superficie en condiciones basales en comparación con los controles sanos **(Figura 1)**. Las plaquetas de los pacientes con PTI también tenían menos residuos terminales de ácido siálico en sus glicoproteínas respecto a los controles sanos, independientemente de la edad. Esto se relacionó con una mayor exposición de Neu-1 en la superficie de las plaquetas de pacientes con PTI **(Figura 2A)**. Las plaquetas de los pacientes con PTI < 65 presentaban mayor apoptosis que sus respectivos controles. Las plaquetas de los controles 65 presentaban mayor actividad de caspasas que las de los controles < 65, sin diferencias en los pacientes con PTI 65. Tampoco se observaron diferencias en la apoptosis entre pacientes con PTI < 65 y 65 **(Figura 2B)**.

Tabla 1. Tratamiento de los pacientes con PTI en función del grupo de edad		
Tratamiento actual	**< 65 años (n = 75)**	**> 65 años (n = 48)**
Prednisona, n (%)	6 (8%)	2 (4,2%)
Prednisona + inmunoglobulinas, n (%)	1 (1,3%)	0 (0%)
Eltrombopag, n (%)	11 (14,7%)	7 (14,6%)
Avatrombopag, n (%)	4 (5,3%)	2 (4,2%)
Romiplostim, n (%)	10 (13,3%)	7 (14,6%)
Fostamatinib, n (%)	6 (8%)	1 (2,1%)
Eltrombopag + prednisona + azatioprina, n (%)	1 (1,3%)	0 (0%)
Romiplostim + fostamatinib, n (%)	0 (0%)	1 (2,1%)
Romiplostim + fostamatinib + prednisona, n (%)	2 (2,6%)	2 (4,2%)
Metotrexate, n (%)	0 (0%)	1 (2,1%)
Sin tratamiento, n (%)	34 (45,3%)	25 (52,1%)
Líneas de tratamiento previas		
2, n (%)	19 (25,3%)	13 (27,1%)
3, n (%)	18 (24,0%)	16 (33,3%)
>3, n (%)	29 (38,7%)	13 (27,1%)
Esplenectomía, n (%)	20 (26,7%)	12 (25%)

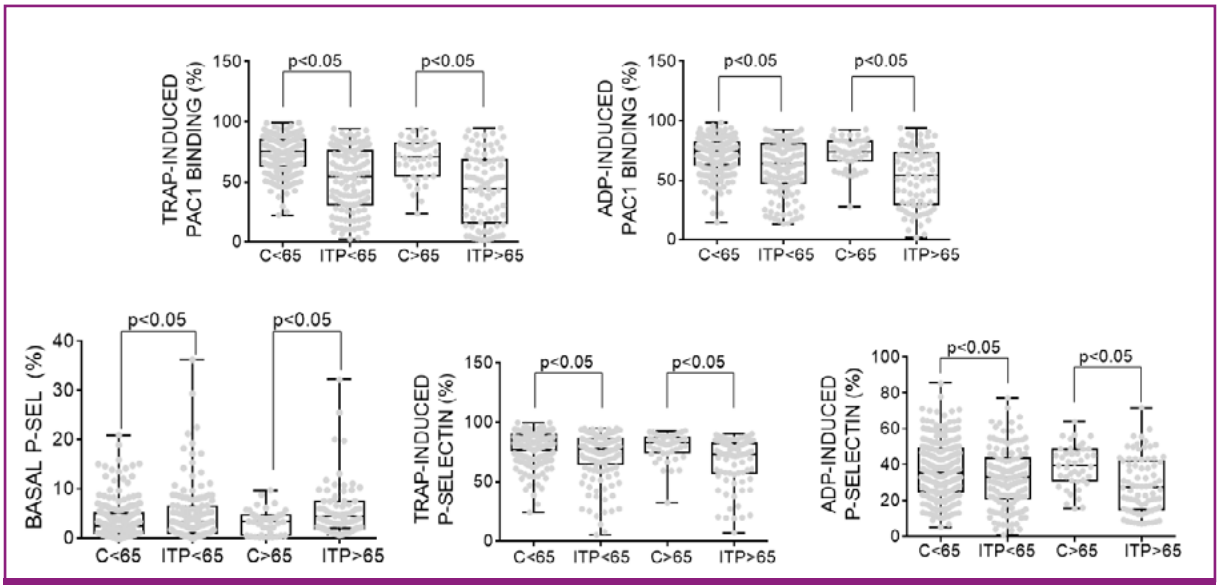

Figura 1. Actividad del receptor de fibrinógeno y exposición superficial de P-selectina de las plaquetas.

El PRP de pacientes con PTI y controles sanos se incubó con FITC-PAC1 y FITC anti-P-selectina mAb. Los resultados se analizaron por ANOVA de 2 vías y la prueba de comparación múltiple de Tuckey (PTI < 65 años vs. PTI ≥ 65 años; PTI < 65 años vs. controles < 65 años; PTI ≥ 65 años vs. controles ≥ 65 años; controles < 65 años vs. controles ≥ 65 años). Una p < 0,05 se consideró significativa. C < 65: control menor de 65 años; ITP < 65: PTI < 65 años; C > 65: controles ≥ 65 años; ITP >65: PTI ≥ 65 años; P-SEL: P-selectina.

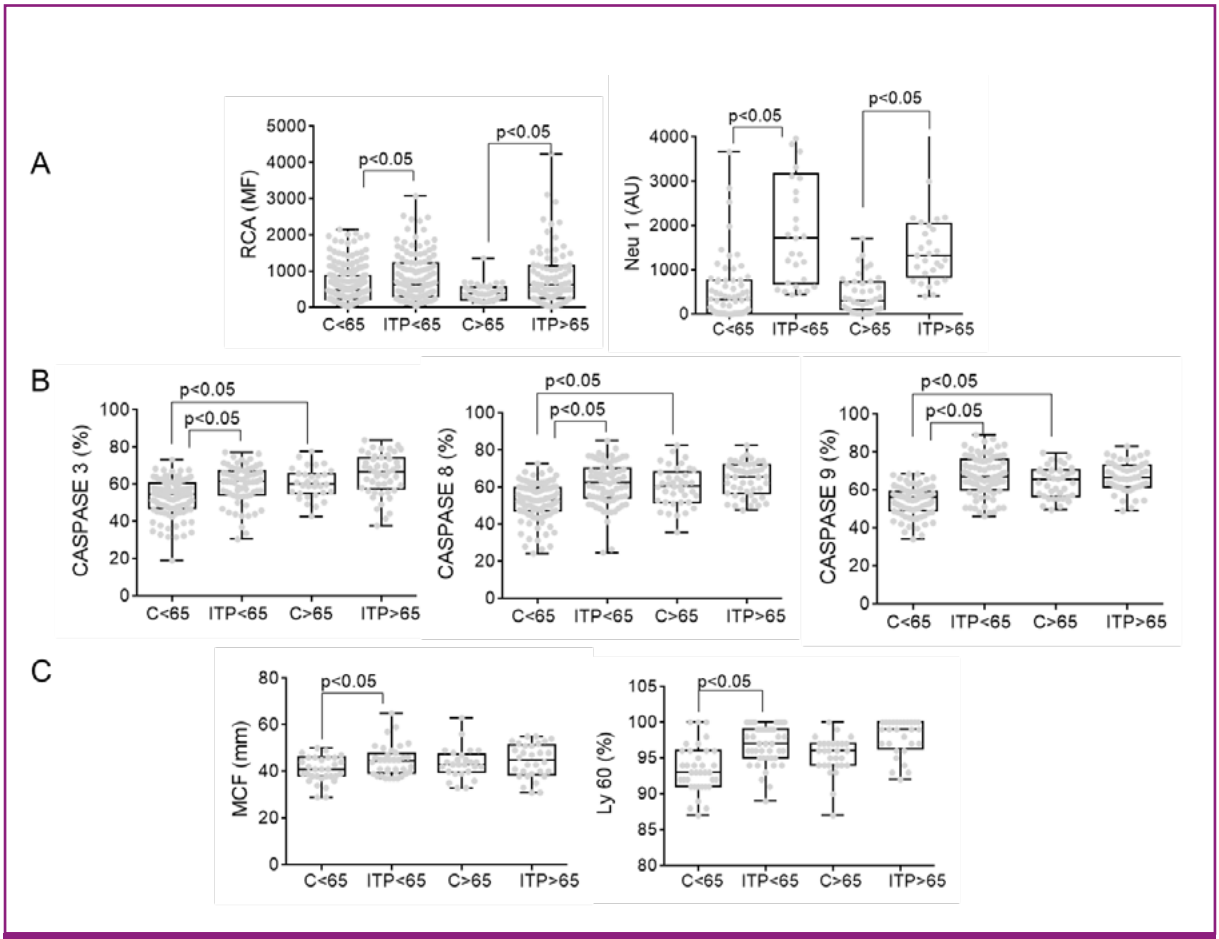

Figura 2. Exposición de ácido siálico plaquetario, apoptosis de las plaquetas y resultados de la tromboelastometría (ROTEM®).

A: Unión de RCA y exposición de Neu-1 en plaquetas quiescentes. El RCA se une a los residuos de galactosa de las plaquetas lavadas, por lo que a mayor unión menor es la exposición de ácido siálico. A mayor exposición de Neu-1 en las plaquetas mayor pérdida de ácido siálico.
B: Actividad de las caspasas -3/-7, -8 y 9 (apoptosis).
C: Resultados del ROTEM®.
Los resultados se analizaron por ANOVA de 2 vías y la prueba de comparación múltiple de Tuckey (PTI < 65 años vs. PTI ≥ 65 años; PTI < 65 años vs. controles < 65 años; PTI ≥ 65 años vs. controles ≥ 65 años; controles < 65 años vs. controles ≥ 65 años). Una p < 0,05 se consideró significativa.
C < 65: control menor de 65 años; ITP < 65: PTI < 65 años; C > 65: controles ≥ 65 años; ITP > 65: PTI ≥ 65 años; RCA: MF: % de células positivas; UA: unidades arbitrarias; MCF: máxima firmeza del coágulo; Ly60: lisis a los 60 minutos.

Por último, en la **Figura 2C** se muestran los resultados del ROTEM® analizado en 30 pacientes de cada grupo. Los pacientes con PTI < 65 presentaban un coágulo con mayor MCF y menor Li60 respecto a los controles. El resto de parámetro analizados (CT, CFT y ángulo alfa) no diferían de los valores obtenidos en las muestras de controles sanos.

Conclusiones

- Los resultados muestran que la edad no modifica la mayoría de las características plaquetarias en pacientes con PTI, salvo una menor capacidad de activación, mayor exposición de P-selectina basal y de Neu-1, que justificaría la pérdida de ácido siálico de su glicoma.
- Estos resultados son acordes a los descritos en la literatura en pacientes con PTI[4,5]. Las plaquetas de pacientes con PTI < 65 presentan una apoptosis anticipada respecto a los controles sanos, no observándose estas diferencias en pacientes con PTI 65. Esto podría explicarse porque el envejecimiento induce un aumento de la apoptosis en las plaquetas de todos los individuos.
- Solo se encontraron diferencias en la formación del coágulo en pacientes con PTI < 65 respecto a sus controles, no demostrándose en las PTI 65 probablemente por el tamaño muestral limitado. Ni la elección ni la respuesta al tratamiento variaron en función del grupo de edad, sugiriendo que la edad no debe ser un criterio a la hora de limitar las opciones terapéuticas en estos pacientes.

Trabajo financiado por ISCIII-Fondos FEDER (PI22/01489) y por la beca Luis Álvarez (FIBHULP).

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. [descarga .pdf]
2. **Lucchini E, Fanin R, Cooper N, Zaja F.** Management of immune thrombocytopenia in elderly patients. Eur J Intern Med. 2018;58:70-76. [Pubmed]
3. **Mahévas M, Michel M, Godeau B.** How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. Br J Haematol. 2016;173(6):844-856. [Pubmed]
4. **Li R, Hoffmeister KM, Falet H.** Glycans and the platelet life cycle. Platelets. 2016;27(6):505-511. [Pubmed]
5. **Justo Sanz R, Monzón Manzano E, Fernández Bello I, 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):645-659. [Pubmed]

ESTUDIO DE LA VÍA DE MADURACIÓN DE LOS LINFOCITOS B DEL CENTRO PREGERMINAL EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE

E. Monzón Manzano[1], M.ª T Álvarez Román[1], L. del Pino Molina[1], P. Acuña[1], R. Kapur[2], M. Martín Salces[1], E García Arias-Salgado[1], M.ªI. Rivas Pollmar[1], A. Mendoza[1], E. López-Granados[1], V. Jiménez Yuste[1], N Butta[1]

[1] Hospital Universitario La Paz, Grupo de Coagulopatías y Trastornos de la Hemostasia IdiPAZ, Madrid. [2] Sanquin Research and Landsteiner Laboratory, Amsterdam (The Netherlands).

Introducción

La trombocitopenia inmune (PTI) es un trastorno hemorrágico complejo relacionado con la presencia, en una proporción considerable de pacientes, de autoanticuerpos IgG patogénicos contra las glucoproteínas plaquetarias (GP). Esto sugiere una formación de anticuerpos autorreactivos de alta afinidad en el centro germinal. La fagocitosis celular dependiente de anticuerpos es uno de los principales mecanismos de la eliminación de las plaquetas en la PTI, ya que los autoanticuerpos facilitan la fagocitosis de plaquetas por macrófagos esplénicos que expresan receptores Fc gamma (FcγRs). Por tanto, el bazo desempeña un papel crucial en la PTI, no sólo por ser un lugar clave para la destrucción de las plaquetas en muchos pacientes, sino porque también es el principal órgano secundario de producción de autoanticuerpos, con expansión de los centros germinales y de las células T foliculares auxiliares (TFh).

Objetivo

Nuestro objetivo primario fue estudiar la distribución de los subconjuntos de linfocitos B (LB), en particular el compartimento de células B del centro pregerminal (CG) (tres subconjuntos de linfocitos B inmaduros asociados a la maduración y tres subpoblaciones de linfocitos B naïve maduros).

Como objetivo secundario nos planteamos comparar la distribución de estos subconjuntos de LB entre los pacientes con PTI en los que no se detectan anticuerpos antiplaquetarios y en los que sí se detectan.

Material y método

Este es un estudio prospectivo aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital con código PI-5524.

Se incluyeron pacientes con PTI primaria y controles sanos. Se excluyeron los pacientes que habían recibido tratamiento inmunosupresor previo o terapia de depleción de células B.

Los datos clínicos de los pacientes con PTI se obtuvieron de sus historias clínicas.

Las muestras de sangre obtenidas en EDTA, se procesaron y se analizaron por citometría de flujo en un citómetro FACSCanto. Realizamos una caracterización detallada de los LB en sangre periférica utilizando los protocolos estandarizados de EuroFlow (Kalina *et al.* 2012), que nos permiten identificar diferentes poblaciones de leucocitos, utilizando el software Infinicyt. Caracterizamos el compartimento de LB pre centro germinal, con tres subconjuntos de LB inmaduros en distintos grados de maduración (CD5- CD38++ CD21het CD24 +++, CD5+ CD38+/++ CD21het CD24++, y CD5+ CD38het CD21+ CD24+); con LB naïve maduros (subpoblaciones CD21+ CD24+, CD21- CD24++, y CD21- CD24-), junto con LB de memoria IgMD+ no conmutados (y sus subconjuntos CD21+ CD24+, CD21- CD24- y CD21- CD24++), y LB de memoria conmutados y plasmablastos/células plasmáticas (ver el esquema de maduración de los LB en la **Figura 1** y **Figura 2**).

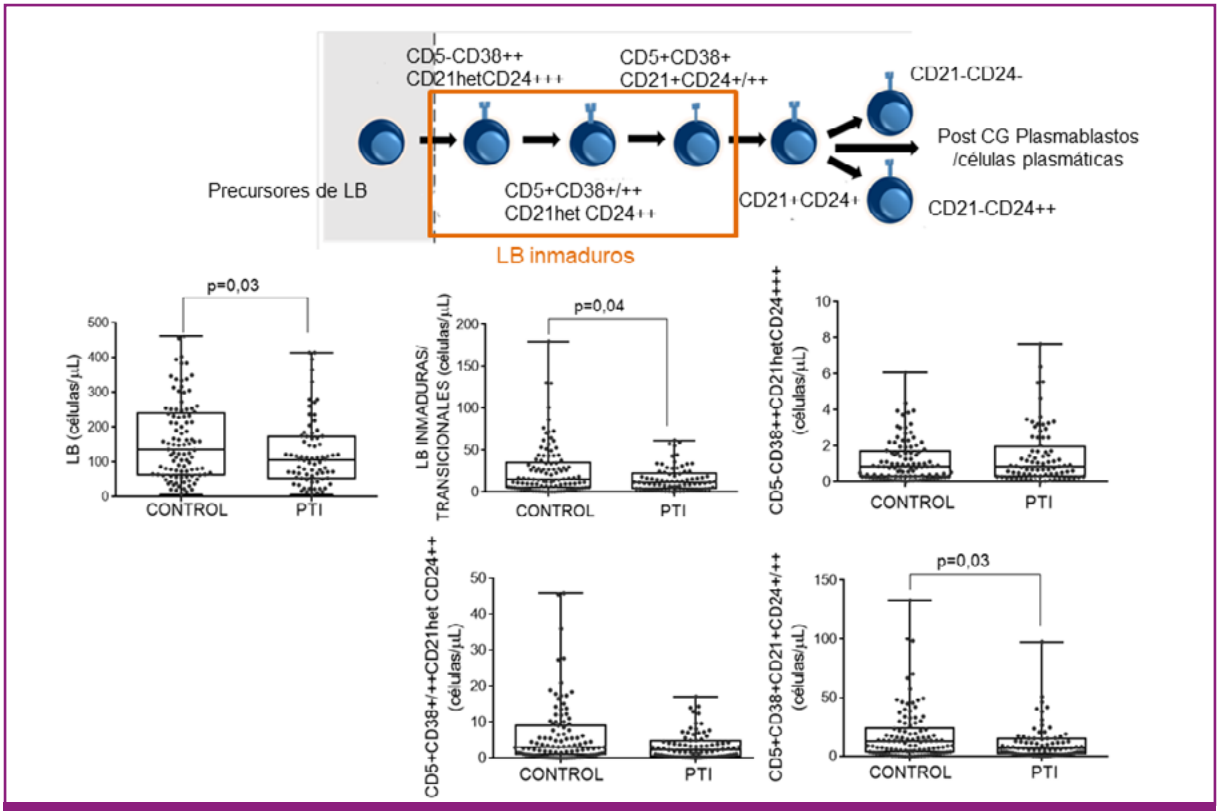

Figura 1. Distribución de distintos subconjuntos de linfocitos B de centro pregerminal (CG) en sangre de pacientes con PTI frente a controles sanos de la misma edad.

Se muestran los recuentos absolutos de los principales subconjuntos de células B pre-CG. Los resultados se analizaron por test de Mann-Whitney. Una $p \leq 0,05$ se estableció como significativa.

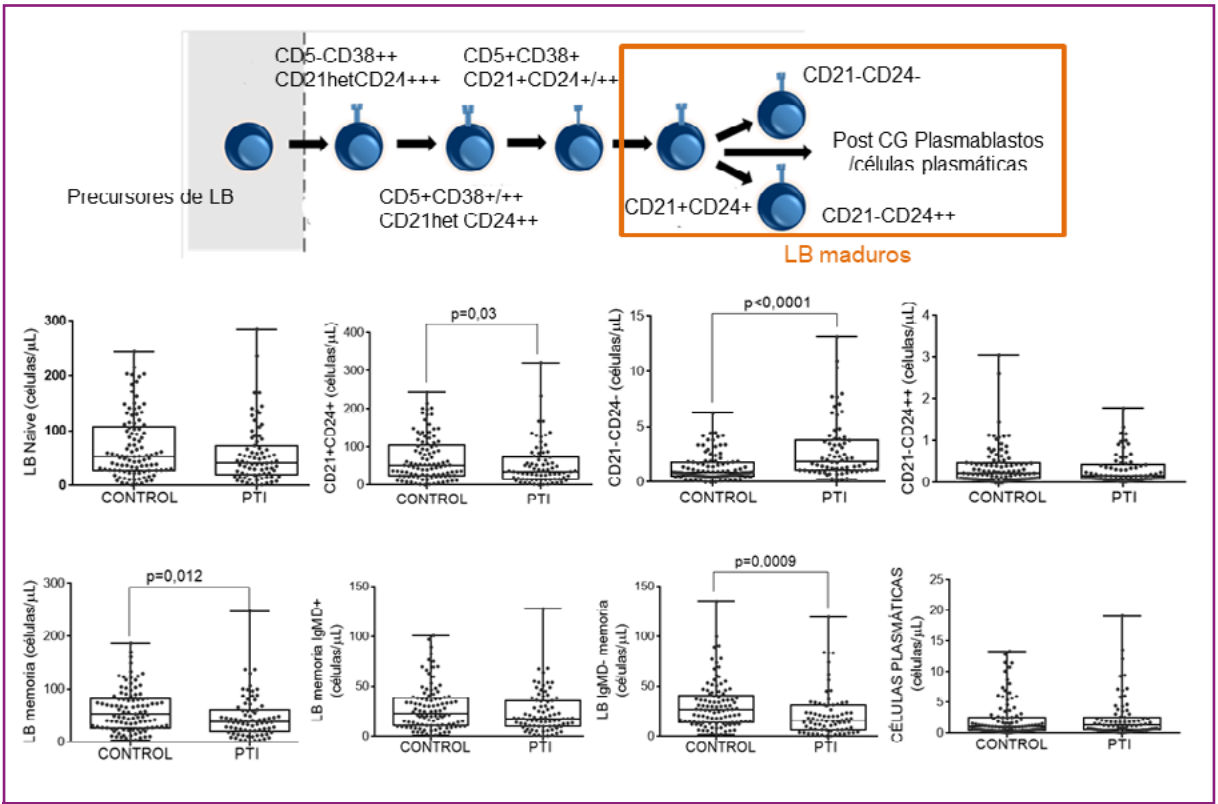

Figura 2. Distribución de distintos subconjuntos de linfocitos B post-CG en sangre de pacientes con PTI frente a controles sanos de la misma edad.

Se muestran los recuentos absolutos de los principales subconjuntos de células B post-CG. Los resultados se analizaron por test de Mann-Whitney. Una p ≤ 0,05 se estableció como significativa.

Los anticuerpos antiplaquetarios (anti GPIIb/IIIa, anti GPV y anti GPIb/IX) se midieron por MAIPA.

El análisis estadístico se realizó con GraphPad Prism 6.0 y las comparaciones de 2 grupos se realizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney. El nivel de significación estadística se fijó en $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 55 pacientes con PTI primaria (62% mujeres; edad media: 58,5 ± 12 años; 138 ± 15 plaquetas/µL) y 102 controles sanos (51% mujeres; edad media: 54 ± 15 años; 250 ± 72 plaquetas/µL). Las características de los pacientes (presencia de anticuerpos, enfermedades autoinmunes asociadas, tratamientos en el momento de realización del estudio) se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Tratamiento de los pacientes con PTI en función del grupo de edad		
Tratamiento actual	**n**	**Otras enfermedades autoinmunes (n)**
Avatrombopag (n)	7	Síndrome de Sjógren (1)
Romiplostim (n)	5	Poliatralgias con patrón inflamatorio anti-Ro + (1)
Eltrombopag (n)	8	Lupus eritematoso subagudo (1)
Fostamatinib (n)	1	Psoriasis + hepatitis autoinmune (1)
Prednisona (n)	5	Enfermedad de Graves-Basedow
Eltrombopag + azatioprina + prednisona (n)	1	Enfermedad celiaca
Prednisona + inmunoglobulinas (n)	1	Hipertiroidismo primario autoinmune
Fostamatinib+ prednisona + romiplostim (n)	2	
Romiplostim + fostamatinib (n)	2	
Sin tratamiento (n)	23	
Anticuerpos antiplaquetarios (n)		**Otros anticuerpos (n)**
Anti-GPIIb/GPIIIa	2	anti-SSA/Ro6O positivo débil, ac anti-SSA/Ro52 y Acs anti-Ro/SSA (6)
Anti-GPV	4	Anti-LKM (1)
Anti-GPIb/GPIX	1	Anti-dsDNA (1)
Anti-GPIIb/GPIIIa + anti-GPV	2	Anti-CEN B (1)
Anti-GPIIb/GPIIIa+GPIb/GPIX	2	IgA ASCA (1)
Anti-GPV + GPIb/GPIX	2	Anticélulas parietales + ac antifactor intrínseco (1)
Anti-GPIIb/GPIIIa + anti-GPV + anti-GPIIb/GPIIIa + anti-GPV	4	

En general, el recuento total de LB en la sangre de los pacientes con PTI fue menor que el de los controles sanos de la misma edad. Esta disminución se debió principalmente a una reducción significativa de las LB inmaduras **(Figura 1)**.

Un análisis más detallado del compartimento de LB pre-CG mostró distintos patrones de alteración para los diferentes subtipos de LB inmaduros: no se observaron diferencias en la cantidad de CD5-CD38++CD21hetCD24+++ y CD5+CD38+/++CD21het CD24++ entre los pacientes con PTI y los controles sanos de la misma edad, mientras que observamos un recuento reducido en los CD5+CD38+CD21+CD24+/++ que están en la fase más avanzada de maduración **(Figura 1)**.

También se observó un patrón de distribución de LB maduros naïve diferente en los pacientes con PTI respecto a los controles: una disminución en el compartimento CD21+CD24+ se acompañó por un aumento en los CD21-CD24-, mientras que el número de CD21-CD24++ no difería del de los controles **(Figura 2)**.

En cuanto a los LB post-CG, los pacientes con PTI tenían una reducción significativa (frente a al grupo control) en los LB de memoria IgMD+ e IgMD-, sin diferencias en las células plasmáticas **(Figura 2)**.

El análisis comparativo de la distribución de los LB en los distintos pre-CG compartimentos según la ausencia o presencia de anticuerpos anti-plaquetas no mostró diferencias entre ambos grupos.

Conclusiones

- Como se ha mencionado anteriormente, los pacientes con PTI presentaron perfiles de maduración de LB pre-CG claramente alterados, siendo lo más notable la disminución de los LB pre-CG en las fases más tempranas de maduración (fases 1-3), junto con recuentos más altos de CD21- CD24-.
- La presencia de anticuerpos antiplaquetarios no pareció modificar la distribución de los LB en los pacientes con PTI. Esto podría deberse al hecho de que ambos grupos no estén realmente bien discriminados, ya que el método empleado para medir anticuerpos antiplaquetarios puede no ser lo suficientemente sensible para detectar estos anticuerpos en todos los casos. Por otra parte, algunos pacientes de PTI sin anticuerpos antiplaquetarios detectables, tenían anticuerpos contra otros antígenos, y esto podría también modificar la distribución de los LB.
- A pesar de que la importancia funcional y clínica de este compartimento, sigue sin estar clara; se ha demostrado que la estimulación homeostática de los LB CD21- induce la proliferación de LB naïve con pérdida de expresión de CD21 y diferenciación hacia LB CD21-CD24- y CD21-CD24++. Este subconjunto de LB maduros con pérdida de expresión de CD21 es consecuencia de la estimulación homeostática y permanecen en la circulación sin llevar a cabo la reacción del centro germinal y la diferenciación hacia LB de memoria (Thorarinsdottir *et al.* 2015).
- De forma similar a lo que observamos en los pacientes con PTI, otros autores han referido que también se expande el compartimento de LB con baja expresión de CD21 en enfermedades autoinmunes en las que existe una activación inmune crónica (Charles et al. 2011; Saadoun *et al.* 2013).

Bibliografía

Charles ED, Brunetti C, Marukian S, Ritola KD, Talal AH, Marks K, Jacobson IM, Rice CM, Dustin LB. Clonal B cells in patients with hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia contain an expanded anergic CD21low B-cell subset. Blood. 2011;117(20):5425-37. [Pubmed]

Kalina T, Flores-Montero J, Van Der Velden VHJ, Martin-Ayuso M, Böttcher S, Ritgen M, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. Leukemia. 2012;26(9):1986-2010.

Saadoun D, Terrier B, Bannock J, Vazquez T, Massad C, Kang I, et al. Expansion of autoreactive unresponsive CD21-/low B cells in Sjögren's syndrome-associated lymphoproliferation. Arthritis Rheum. 2013;65(4):1085-96.

Thorarinsdottir K, Camponeschi A, Gjertsson I, Mårtensson IL. CD21 -/low B cells: A Snapshot of a Unique B Cell Subset in Health and Disease. Scand J Immunol. 2015;82(3):254-261. [Pubmed]

PÉRDIDA DE ÁCIDO SIÁLICO PLAQUETARIO: IMPLICACIONES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TROMBOCITOPENIA INMUNE

Yessenia Lizbeth Molina Cabrera[1], Ana Castillo Robleda[2], Nora Butta[3], Almudena Galán Codesal[2], Nuria Santiesteban Rodríguez[1], Jesús González de Pablo[1], Julián Sevilla Navarro[2], Elena Sebastián Pérez[1]

[1] Fundación para la Investigación Biomédica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. [2] Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. [3] Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

La trombocitopenia inmune (PTI) es un desorden autoinmune caracterizado por un recuento anormalmente bajo de plaquetas (< 100.000/uL), lo que incrementa el riesgo de sangrado en los individuos afectados. La patogénesis de la PTI involucra anticuerpos que reconocen complejos de glicoproteínas de membrana (GP). La mayoría de los receptores de membrana plaquetaria son GP, incluido el complejo GPIb-IX-V y la integrina αIIbβ3 (GPIIb/IIIa). Los glicanos de las glicoproteínas comúnmente están ocultos por ácidos siálicos mediante el proceso enzimático de sialilación. En este proceso el ácido siálico se une comúnmente a la galactosa (β-Gal) o a la N-acetilgalactosamina (β-GalNAc). El nivel de sialilación en las plaquetas se reduce con el envejecimiento plaquetario, en el almacenamiento en frío de plaquetas, la sepsis y la PTI[1].

El receptor de Ashwell Morrell (AMR) en los hepatocitos juega un papel importante en el aclaramiento plaquetario. Normalmente, a medida que las plaquetas envejecen, el ácido siálico terminal se pierde gradualmente de la superficie, lo que expone los residuos de galactosa subyacentes. Esto permite su aclaramiento por el receptor AMR mediado por el sistema reticuloendotelial[2]. Estudios recientes han demostrado que el hígado es el sitio principal para el aclaramiento de plaquetas desialiladas. Sin embargo, el tipo de célula y el receptor del hígado que regulan el aclaramiento de las plaquetas desialiladas *in vivo* es aún desconocido. El hígado también contiene macrófagos profesionales conocidos como células de Kupffer, que interactúan y fagocitan las plaquetas desialiladas.

Existen estudios que apoyan que las células de Kupffer, en lugar de los hepatocitos, desempeñan el papel principal en la eliminación de plaquetas desialiladas, ya que expresan múltiples receptores de lectina endocítica como el receptor CLEC4F. Este receptor tiene una alta afinidad por glicanos desialilados que contienen β-gal o β-GalNAc expuestos[3]. Estos datos sugieren un mecanismo complejo y coordinado de regulación del aclaramiento de plaquetas desialiladas en el hígado. Los estudios en estas condiciones patológicas proporcionan nuevos conocimientos sobre el papel de estos receptores en la PTI.

Objetivo

Analizar de forma indirecta la pérdida de ácido siálico en pacientes pediátricos con PTI y compararlo con sujetos controles, así como evaluar la pérdida de ácido siálico durante la progresión de la enfermedad.

Pacientes y método

Diseño del estudio y participantes

Se trata de un estudio observacional, prospectivo y transversal que incluye pacientes pediátricos con PTI primaria. Todos estos pacientes fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (Madrid, España) desde mayo de 2023 hasta abril de 2024. También se reclutó un grupo control de 63 controles sanos de edades similares. La recuperación de la PTI se evaluó en cada seguimiento, siguiendo los criterios estandarizados por el Grupo Internacional de Trabajo[4]. La recuperación completa se definió como un recuento de plaquetas ≥ 100 × 10^9/L durante 6 semanas sin tratamiento. La PTI recién diagnosticada se definió como la presencia de la enfermedad dentro de los 3 meses posteriores al diagnóstico, la PTI persistente (entre 3 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 firmado por los participantes.

Colección y preparación de muestras

La sangre periférica se obtuvo mediante venopunción en citrato de sodio al 3,8% y se realizaron recuentos de células sanguíneas con un contador de células Coulter ACT Diff (Beckman Coulter, Madrid, España). Se obtuvo plasma rico en plaquetas (PRP) centrifugando la sangre completa (150× g, sin freno, 10 min a 23°C). Para obtener las plaquetas lavadas, se recogió el volumen de PRP y se centrifugó dos veces (650× g, 3 min a 23 °C) después de añadir una solución de citrato y dextrosa (1:10). El pellet se resuspende en un volumen igual de tampón HEPES (5 mM de HEPES, 140 mM de NaCl, 2,7 mM de KCl, 0,42 mM NaH_2PO_4, 1 mM de $MgCl_2$, 2 mM de $CaCl_2$, 12 mM de $NaHCO_3$, 5 mM de dextrosa, 0,35% de BSA, pH 7,4).

Citometría de flujo

La desialilación plaquetaria se evaluó mediante isotiocianato de fluoresceína (FITC) conjugado con aglutinina I de *Ricinus communis* (RCA-I) que se une a los residuos de galactosa expuestos en la superficie plaquetaria. Se incubaron las plaquetas (50 × 10^3 plaquetas/µL) con RCA-I (10 µg/mL, Laboratorios Vector, Barcelona, España), durante 15 min a temperatura ambiente y se analizaron mediante citometría de flujo. El nivel global de desialilación de las

plaquetas se estimó utilizando la mediana de intensidad de fluorescencia (MIF) de la población celular.

Análisis estadístico

Se empleó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la distribución de los datos, y los resultados se presentan como la media ± SEM. Se evaluaron las diferencias entre 2 grupos mediante la prueba t de Student. Para comparar varios grupos, se realizó un análisis de ANOVA seguido de la prueba posterior de Bonferroni. Para todos los análisis estadísticos se empleó el software GraphPad Prism 5 (GraphPad Software versión 5.03) y se estableció la significancia en $p \leq 0,01$.

Resultados

Características de los pacientes

Entre los controles sanos analizados, 30 eran niños mientras que 33 eran niñas con una mediana de edad de 8 años. El promedio del volumen plaquetario medio (VPM) en sujetos controles fue de 7,8 fL. Se examinaron 28 pacientes con PTI, de los cuales 12 eran mujeres y 16 eran hombres con una mediana de edad de 10 años. Dentro del número total de pacientes con PTI, 10 fueron diagnosticados recientemente, 1 se clasificó como PTI persistente, 11 se encontraban en fase crónica, 4 habían sido crónicos previamente, pero estaban recuperados y 2 fueron PTI recuperadas. El promedio de VPM en pacientes con PTI fue de 9,1 fL **(Tabla 1)**.

Exposición de residuos de galactosa en la superficie plaquetaria

Para la determinación del ácido siálico presente en la membrana plaquetaria, se realizó un estudio indirecto que explora la exposición de glicoproteínas de membrana después de la pérdida de ácido siálico terminal. Específicamente, utilizamos la lectina RCA-I para medir la exposición a galactosas desialiladas. El aumento de la unión de RCA-I a las plaquetas indica un mayor grado de desialilación. Teniendo en cuenta que las plaquetas de los pacientes con

Tabla 1. Descripción de las principales características clínicas y demográficas de la cohorte de pacientes estudiada

	Total (n)	Edad (mediana)	Sexo (M/F)	VPM (fL)
Pacientes control	63	8	30/33	7,8
Pacientes con PTI o sospecha de PTI	28	10	12/16	9,1
PTI de reciente diagnóstico	10	3,5	6/4	9,6
PTI persistente	1	13	0/1	9,9
PTI crónica	11	13	3/8	8,9
PTI crónica recuperada	4	12	2/2	8,6
Recuperación	2	10,5	1/1	7,7

PTI presentan un VPM mayor en comparación con las del grupo control, representamos la composición glicosídica de la superficie plaquetaria mediante el cálculo de la relación entre la mediana de fluorescencia de la unión a RCA-I y el VPM. La **Figura 1** ilustra que las plaquetas de los pacientes con PTI mostraron un patrón de glicosilación distinto en su superficie respecto a los controles sanos. Así, hemos observado que los pacientes con PTI de reciente diagnóstico presentan una pérdida de ácido siálico significativamente mayor que los individuos sanos. Esta pérdida de ácido siálico se acentúa aún más en los pacientes con PTI crónica, observándose también una diferencia significativa con los individuos sanos. Además, los pacientes que han evolucionado a PTI crónica y que ya estaban recuperados en el momento del análisis muestran un mayor contenido de ácido siálico en comparación respecto a los que aún no se han recuperado. Finalmente, hemos encontrado que en los pacientes recuperados el contenido de ácido siálico plaquetario se asemeja al de los controles sanos.

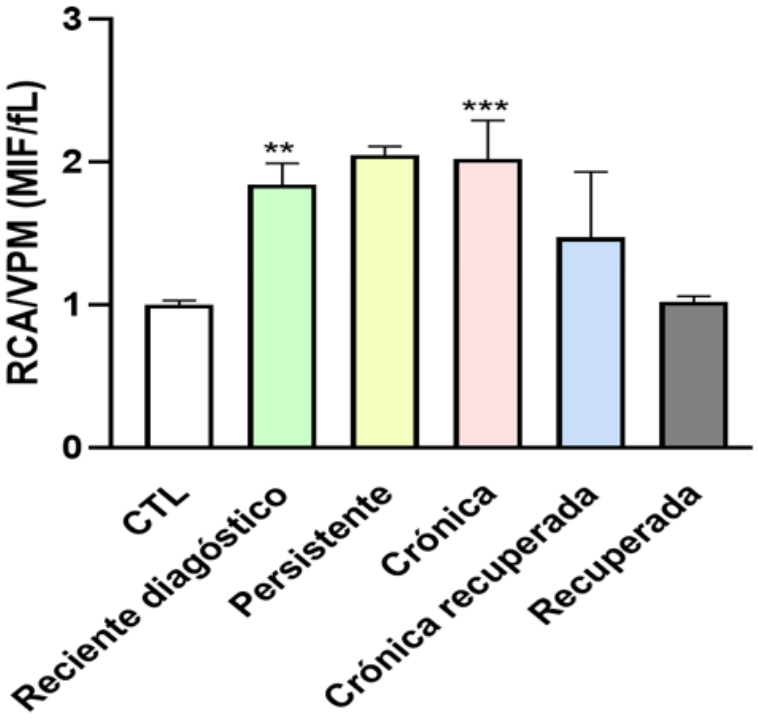

Figura 1. Determinación indirecta de la pérdida de ácido siálico en la membrana plaquetaria a través de la unión de la aglutinina de *Ricinus communis* (RCA-I).

La unión a RCA-I se determinó mediante citometría de flujo en plaquetas quiescentes de controles y pacientes con PTI. Se analizaron pacientes sanos (N = 63), pacientes recién diagnosticados (N = 10), pacientes con PTI persistente (N = 1), pacientes con PTI crónica activa (N = 11), pacientes con PTI crónica recuperada (N = 4) y pacientes recuperados (N = 2). Los datos se expresan como el cociente entre la mediana de fluorescencia de las células positivas (MIF) y el volumen plaquetario medio (MPV). Se realizó un análisis de ANOVA con múltiples comparaciones y se consideró un p-valor de < 0,01.

Conclusiones

- Nuestros resultados revelaron una estrecha relación entre la fase de PTI (evaluada a través de la evolución de la enfermedad) y la pérdida de ácido siálico de las glicoproteínas en la superficie de las plaquetas.
- Observamos pérdida de ácido siálico en pacientes con PTI, con una mayor pérdida a medida que la enfermedad avanza en el tiempo. Esto sugiere un aumento de la destrucción plaquetaria en el hígado, lo que podría indicar una menor respuesta a los tratamientos de primera línea, pero una posible respuesta a otros medicamentos conocidos.
- Identificamos una nueva variable pronóstica para orientar mejor el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, mejorando la calidad de vida de los pacientes y evitando potencialmente toxicidades.
- Se requiere un mayor tamaño muestral para confirmar nuestros resultados y establecer relevancia clínica.

Bibliografía

1. **Grewal PK, Aziz PV, Uchiyama S, et al.** Inducing host protection in pneumococcal sepsis by preactivation of the Ashwell-Morell receptor. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(50):20218-23. [Pubmed]
2. **Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG.** Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. Front Immunol [Internet]. 2018 [citado 20 de diciembre de 2023];9. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00880
3. **Jiang Y, Tang Y, Hoover C, et al.** Kupffer cell receptor CLEC4F is important for the destruction of desialylated platelets in mice. Cell Death Differ. 2021;28(11):3009-3021. [Pubmed]
4. **Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, 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):2386-2393. [Pubmed]

EXPERIENCIA DE LAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA PRIMARIA INMUNE EN UN ÚNICO CENTRO (2022-2024) EN MAYORES DE 75 AÑOS

Carmen Gil Barroso, Bianca Díaz Roldán, Pilar Pérez García

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva

Introducción

La trombocitopenia primaria inmune (PTI) se produce por una pérdida de la tolerancia inmunológica a los antígenos específicos plaquetarios, provocando una disminución del número de plaquetas con cifras inferiores a 100 × 10^9/L[1]. La patogenia de este cuadro es compleja, existiendo una desregulación de la inmunidad tanto humoral como celular que conduce a una trombocitopenia progresiva, como consecuencia de los defectos en la producción de plaquetas y/o incrementos de su destrucción.

En los últimos años hemos asistido a un rápido desarrollo de nuevos fármacos que han aumentado las posibilidades de mejora de la calidad de vida de nuestros pacientes.

Objetivo

Evaluar la respuesta de los distintos esquemas que han recibido los pacientes mayores de 75 años diagnosticados de PTI según la línea de tratamiento.

Material y métodos

Estudio descriptivo de un total de 24 pacientes diagnosticados de PTI atendidos en nuestra consulta en 2022-2024, con una media de edad de 82 años y una desviación estándar de 2.12. Se han empleado 11 esquemas de tratamiento, obteniendo 45 eventos.

Resultados (Tabla 1 y Figura 1)

Un 41,66% del total no precisa tratamiento de 1ª línea (1L). El más empleado ha sido los corticoides (CC), con un 62,5% de respuestas completas (RC), un 25% de respuestas parciales (RP) y un 12,5% de no respuestas (NR). Otro ha sido la gammaglobulina (GM) y su combinación con corticoides (GM + CC), requiriendo en más del 75% de los casos de una 2ª línea (2L). El uso de eltrombopag (EPG), en un caso, ha alcanzado la RC sin recaída.

Tabla 1. Resultados de los distintos esquemas de tratamiento según en qué línea se emplearon

ESQUEMA DE 1ª LÍNEA DE TTO	% PACIENTES TRATADOS	RC CON 1ª LÍNEA	RP CON 1ª LÍNEA	NR CON 1ª LÍNEA	% REQUIERE 2ª LÍNEA	MEDIA DE TIEMPO HASTA RECAÍDA
CORTICOIDES	33.33% (8)	62.5% (	25%	12.5%	75%	4 MESES
ELTROMBOPAG	4.17% (1)	100%	0%	0%	0%	-
GAMMAGLOBULINA	4.17% (1)	0%	100%	0%	100%	1 MES
GM + CC	16.66% (4)	50%	0%	50%	75%	4.6 MESES
NO PRECISA	41.66%	-	-	-	-	-

ESQUEMA DE 2ª LÍNEA DE TTO	% PACIENTES TRATADOS	RC CON 2ª LÍNEA	RP CON 2ª LÍNEA	NR CON 2ª LÍNEA	% REQUIERE 3ª LÍNEA	MEDIA DE TIEMPO HASTA RECAÍDA
AVATROMBOPAG + CC	4.17% (1)	100%	0%	0%	0%	-
AZATIOPRINA	4.17% (1)	100%				
CORTICOIDES	25% (6)	40%	60%	0%	100%	13 MESES
ELTROMBOPAG	4.17% (1)	0%	100%	0%	100%	14 MESES
GAMMAGLOBULINA	12.5% (3)	33.33%	66.66%	0%	100%	13 MESES
NO PRECISA	50%	-	-	-	-	-

ESQUEMA DE 3ª LÍNEA DE TTO	% PACIENTES TRATADOS	RC CON 3ª LÍNEA	RP CON 3ª LÍNEA	NR CON 3ª LÍNEA	% REQUIERE 4ª LÍNEA	MEDIA DE TIEMPO HASTA RECAÍDA
AVATROMBOPAG	4.17% (1)	100%	0%	0%	0%	-
CORTICOIDES	12.5% (3)	66.66%	0%	33.33%	100%	9 MESES
ELTROMBOPAG	12.5% (3)	100%	0%	0%	33.33%	13 MESES
RITUXIMAB	8.33% (2)	100%	0%	0%	100%	38 MESES
RITUXIMAB + EPG	4.17% (1)	100%	0%	0%	0%	-
NO PRECISA	58.33%	-	-	-	-	-

ESQUEMA DE 4ª LÍNEA DE TTO	% PACIENTES TRATADOS	RC CON 4ª LÍNEA	RP CON 4ª LÍNEA	NR CON 4ª LÍNEA	% REQUIERE 5ª LÍNEA	MEDIA DE TIEMPO HASTA RECAÍDA
AVATROMBOPAG	4.17% (1)	100%	0%	0%	0%	-
CORTICOIDES	4.17% (1)	0%	0%	100%	100%	48 MESES
ELTROMBOPAG	12.5% (3)	66.66%	33.33%	0%	66.66%	44 MESES
EPG + CC	4.17% (1)	100%	0%	0%	0%	-
NO PRECISA	75%	-	-	-	-	-

ESQUEMA DE 5ª LÍNEA DE TTO	% PACIENTES TRATADOS	RC CON 5ª LÍNEA	RP CON 5ª LÍNEA	NR CON 5ª LÍNEA
ELTROMBOPAG	4.17%	100%	0%	0%
EPG + CC	4.17%	100%	0%	0%
ROMIPLOSTIM + CC	4.17%	100%	0%	0%
NO PRECISA	87.5%	-	-	-

*GM: Gammaglobulina; CC: Corticoides; EPG: Eltrombopag

Un 50% del total no han requerido de la 2L. Los CC continúan siendo lo más empleado con un 40% de RC y un 60% de RP. La GM ha logrado un 33,33% de RC, pero el 100% han precisado de una 3ª ínea (3L). Respecto al EPG (usado en el 4,17%) no ha logrado la RC, consiguiendo una RP en el 100%. Tanto la azatioprina como la combinación avatrombopag + CC empleadas en un único caso han alcanzado una RC del 100% sin necesidad de otra línea.

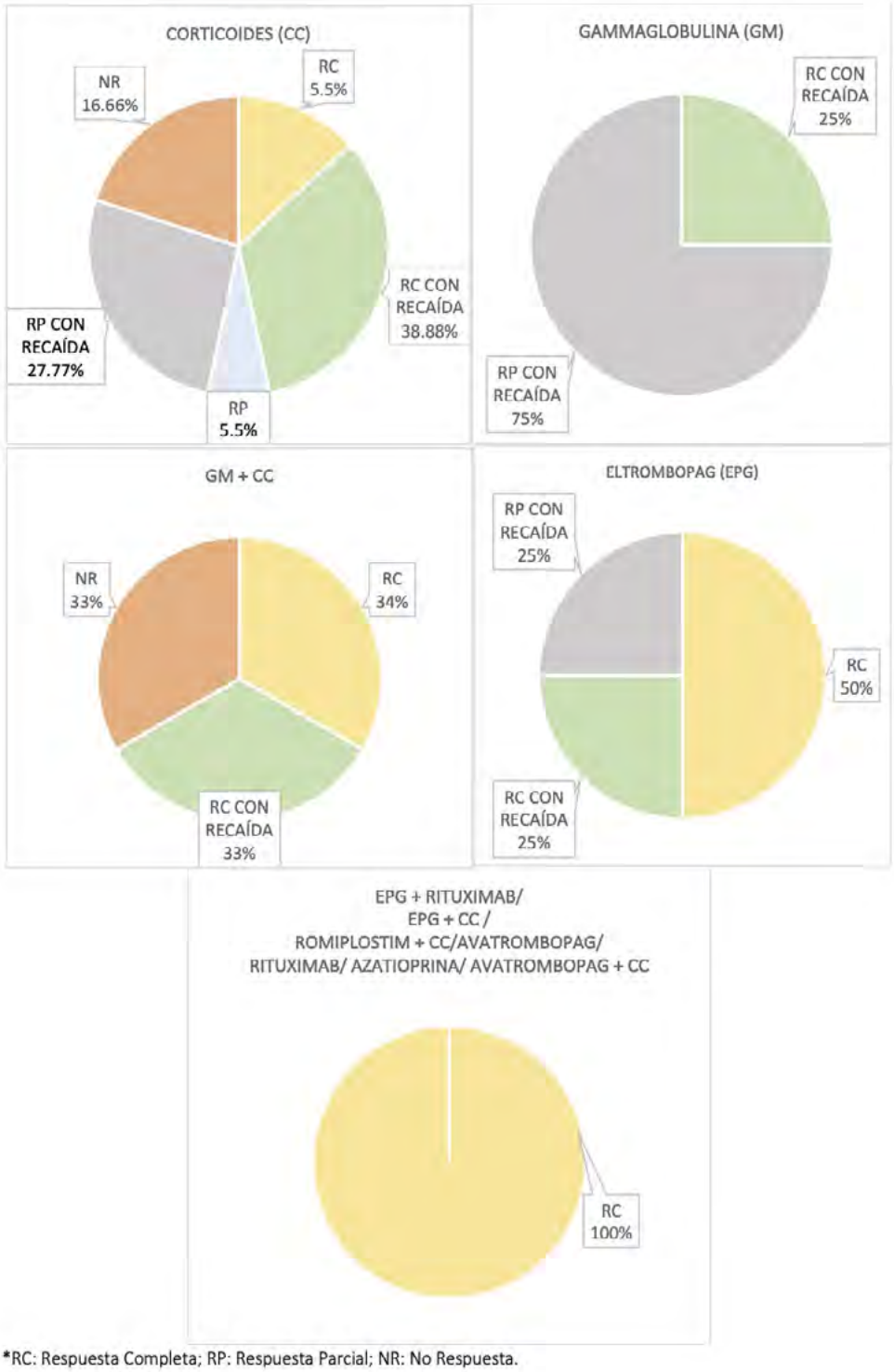

Figura 1. Resultados de los distintos esquemas de tratamiento según en qué línea se emplearon.

Un 58,33% del total han requerido de una 3L, siendo las más empleadas en igualdad de casos (12,5%), EPG con una RC del 100% y los CC con una recaída del 100% a los 9 meses. En 2º lugar, encontramos al rituximab con una recaída del 100% en una media de tiempo de 38 meses. No obstante, su combinación con EPG ha logrado un 100% de RC sin recaída. En el caso empleado, avatrombopag ha alcanzado la RC sin recaída.

Por último, sólo un 25% del total han precisado de una 4L. En la mayoría se ha empleado EPG con un 66,66% de RC y un 33,33% de RP. Sin embargo, dos casos han presentado recaída de la enfermedad en una media de tiempo de 44 meses, utilizándose como 5ª línea (5L) tanto romiplostim + CC como EPG + CC, que han logrado una RC sin recaída hasta el momento.

Conclusiones

- En nuestra experiencia, los pacientes > 75 años con PTI requieren una media de 1,87 líneas de tratamiento. De ellos, los CC son los más empleados con un porcentaje importante de respuestas. Sin embargo, eltrombopag ha demostrado tener una tasa de respuestas superior y menor índice de recaída. Asimismo, la introducción del avatrombopag en el último año ha conseguido un 100% de RC sin recaídas hasta en líneas precoces.
- Otros esquemas, como las combinaciones del EPG con CC y rituximab o romiplostim + CC son menos empleados y en líneas más tardías, alcanzando una RC del 100% sin recaída.
- Precisaríamos estudios más amplios y con significación estadística para extraer conclusiones contrastadas. Probablemente, con el uso de los nuevos agentes en líneas más tempranas, obtengamos mejores resultados.

Bibliografía

1. **Izquierdo CP, Hirnyk MC, Sánchez González B, Castellano EM.** Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune. Madrid, 2023. [Descargar guía]

TERAPIA COMBINADA EN PTI REFRACTARIA CON AVATROMBOPAG: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Carlos Puerta Vázquez[1], Cristina Teresa Fuentes Morales[1], Pablo García Jaén[1], Adolfo Fernández Sánchez[1], Alberto Hernández Sánchez[1], Ana García Bacelar[1], Beatriz Rey Búa[1], María Paz Valverde Merino[2], Blanca Vicente González, José Ramón González Porras, José María Bastida[1]

[1] Servicio de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).
[2] Servicio de Farmacia. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Introducción

La trombocitopenia inmune refractaria (PTIr) es una situación grave y potencialmente mortal debido al riesgo de hemorragia grave y a la morbilidad de los tratamientos empleados que incluyen inmunosupresores o agentes citostáticos[1-3]. A pesar de un incremento en las opciones terapéuticas disponibles, un porcentaje de los pacientes con PTI (en torno al 5-15%) no responden a las primeras líneas de tratamiento que constituyen los corticoides y los análogos de la trombopoyetina (aRTPO) (eltrombopag, romiplostim)[1,2].

Clásicamente la PTIr se definía como aquella sin respuesta a la esplenectomía y que requería tratamiento a largo plazo para reducir el riesgo de sangrado[1,3,4], sin embargo, recientemente, grupos de expertos han propuesto una nueva definición de PTIr como aquella con cifras de plaquetas < 20 × 10^3/uL y sangrado sin respuesta o con respuesta de corta duración (< de 7 días) a corticoides o inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y que además no hayan respondido a dos aRTPO, rituximab y otra terapia inmunosupresora)[2,4-6].

De manera similar, existe una nueva definición propuesta por el grupo francés denominada como ''PTI difícil de tratar'', definida como aquella que necesita otro tratamiento adicional tras el uso de dos aRTPO, sin importar la causa[5].

En este escenario se han utilizado varios abordajes terapéuticos, incluyendo esplenectomía, rituximab, otros inmunosupresores como la azatioprina, el micofenolato de mofetilo (MMF) o la ciclosporina e incluso quimioterápicos como vinblastina, con resultados variables. En la actualidad, a este arsenal terapéutico se han añadido el fostamatinib y el avatrombopag[3]. En los últimos años se ha generalizado el uso de terapias combinadas en estos pacientes, incluyendo fármacos con distintos mecanismos de acción, sumando la acción de los aRTPO junto con terapia inmunosupresora o con el uso combinado de fostamatinib con el objetivo de incrementar la tasa de respuestas y la duración de las mismas con resultados prometedores(2). Si bien es cierto, que hasta la fecha no hay datos de avatrombopag en

combinación con inmunomoduladores y/o otros fármacos en pacientes "difíciles de tratar" o refractarios.

Objetivos

Describir las características y las respuestas observadas en pacientes con PTIr tratados con una combinación de avatrombopag con MMF o fostamatinib.

Material y métodos

Llevamos a cabo un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico. Se incluyeron pacientes con seguimiento en nuestro centro entre 1994 y 2024 e inicio de tratamiento con avatrombopag en combinación entre abril de 2023 y abril de 2024, con diagnóstico de PTI crónica (> 12 meses) o persistente (> 3 meses), refractarios o en recaída tras haber recibido al menos dos líneas previas, incluyendo corticoterapia y análogos de la trombopoyetina (romiplostim o eltrombopag) y que hubieran recibido tratamiento con terapia combinada basada en avatrombopag junto con MMF o fostamatinib. Se analizaron variables clínicas y biológicas de dichos pacientes.

Definimos los criterios de respuesta según las guías actuales[1], denominando respuesta (R) al incremento del n.º de plaquetas a > 30 × 10^3/uL junto con duplicación de la cifra basal y respuesta completa (RC) al incremento de plaquetas > 100 × 10^3/uL.

Los efectos adversos observados durante el seguimiento se graduaron según la terminología CTCAE y el análisis estadístico de los datos obtenidos se llevó a cabo con el programa IBM IPSS Statistics V.25.

Resultados

Características de los pacientes

Se incluyeron 7 pacientes con diagnóstico de PTIr, de los cuales 5 eran mujeres, con una mediana de edad al inicio del tratamiento combinado de 54 años (rango 31-78). Durante la evolución, 3 pacientes se describieron como PTI secundarias, una asociada a gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y dos a síndrome antifosfolípido (SAF). En la **Tabla 1** se muestran las características principales de los pacientes.

Todos los pacientes habían recibido corticoides en primera línea, siendo 4 de ellos corticorrefractarios y 3 corticodependientes. La mediana de líneas de tratamiento previas a la combinación fue de 4 (rango de 2 a 8). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la terapia combinada fue de 84 meses (rango 7 a 364). En cuanto a los tratamientos reci-

Tabla 1. Características de los pacientes, tratamiento recibido y respuesta observada

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7
Sexo	Hombre	Mujer	Mujer	Hombre	Mujer	Mujer	Mujer
Tipo de PTI	Primaria	Secundaria (GMSI)	Primaria	Primaria	Secundaria (SAF)	Secundaria (SAF)	Primaria
Lineas previas (n)	4	4	6	8	4	2	6
Última linea previa	Romiplostim	Romiplostim	Romiplostim	Vinblastina	Fostamatinib	Romiplostim	Romiplostim
Dosis inicio AVA	20 mg	20 mg	40mg	20 mg	20 mg	40 mg	40 mg
Tipo combinación	Fostamatinib	Fostamatinib	MMF	MMF	MMF	MMF	MMF
Dosis inicio combinación (MMF o FOS)	100 mg/12 h	150 mg/12 h	500 mg/12 h	500 mg/12 h	500 mg/12 h	500 mg/12 h	500 mg/12 h
Plaquetas previas (xIOA3/uL)	3000	7000	4000	3000	12.000	2000	5000
Tipo de respuesta	RC	NR	RC	RC	R	NR	NR
Tiempo a respuesta	4 semanas		2 semanas	4 semanas	6 semanas	–	–
Tiempo a respuesta completa	8 semanas	–	2 semanas	4 semanas	NA	–	–
Dosis respuesta	A VA 40 mg/24 h + FOS 150 mg/12 h	–	AVA 40 mg/24 h + MMF 500 mg/12 h	AVA 40 mg x 3 d + 20mg x 4 d + MMF 500 mg/12 h	AVA 40 mg/24 h + MMF 500 mg/12 h	–	–
Tratamiento concomitante	Si (IGIV)	Si (IGIV)	No	No	No	Si	No
Duración de respuesta	38 semanas	–	26 semanas	32 semanas	23 semanas	–	–
Eventos adversos	No	No	Si (ocular G1)	No	No	Sí (hepática G1)	No
Rescate posterior	NA	Sí, daratumumab + AVA con respuesta	NA	NA	NA	Si, romiplostim + MMF con RC	Si, triple terapia AVA + MMF + FOS con RC

bidos durante la evolución de la enfermedad previamente al inicio de la terapia combinada, todos los pacientes habían recibido análogos de la trombopoyetina, ya que los 7 recibieron en algún momento romiplostim y 6 de ellos también eltrombopag. Tres pacientes habían recibido IGIV. Otros abordajes como el rituximab, la esplenectomía o fostamatinib se utilizaron en 2 pacientes cada uno.

Previo al inicio del tratamiento, la mediana del número de plaquetas era de 4 × 10^3/uL (rango 2 a 12 × 10^3/uL) y 6 de los pacientes presentaban clínica hemorrágica, siendo grave en 4 de ellos. En este periodo, 4 de los pacientes precisaron ingreso hospitalario por este motivo, con una media de estancia hospitalaria de 23 días.

La terapia de combinación fue avatrombopag y MMF en 5 pacientes y avatrombopag con fostamatinib en los 2 restantes. Avatrombopag se usó a dosis de 40 mg diarios mientras que las dosis habituales de MMF y de fostamatinib fueron de 500 mg cada 12 horas y entre 100 y 150 mg cada 12 horas, respectivamente. La mediana de tiempo entre el inicio de avatrombopag y el inicio de la combinación fue de 4 semanas (rango 0 a 7), comenzando de forma conjunta ambos fármacos en 2 pacientes debido a su refractariedad y fenotipo hemorrágico.

Eficacia y seguimiento

De los 5 pacientes con avatrombopag + MMF, 3 alcanzaron respuesta, siendo consideradas 2 de ellas respuestas completas (CR) por una cifra de plaquetas mayor a 100 × 10^3/uL. La dosis a la que se obtuvo respuesta fue avatrombopag 40 mg diarios y MMF 500 mg cada 12 horas. El tiempo hasta la respuesta fue variable en los 3 pacientes, siendo en cada caso de 2, 4 y 6 semanas, con una respuesta actualmente mantenida de 26,32 y 23 semanas, respectivamente.

De los 2 pacientes que recibieron avatrombopag + fostamatinib, 1 de ellos alcanzó CR. La dosis a la que se obtuvo respuesta fue de 40 mg diarios de avatrombopag y fostamatinib a 150 mg cada 12 horas. El tiempo hasta la respuesta fue de 4 semanas, con una respuesta actualmente mantenida de 38 semanas.

Al inicio de la terapia combinada, 4 pacientes recibieron otro tratamiento de rescate concomitante, con inmunoglobulinas en 3 casos y con dosis decrecientes de corticoides en el otro caso, en todos los casos recibieron este tipo de terapia por clínica hemorrágica grave concomitante. Cabe destacar que, de estos 4 pacientes, solo 1 de ellos obtuvo respuesta tras la combinación.

Tras una mediana de seguimiento de 29 semanas (rango 17 a 42) y tras el inicio de la terapia combinada, todos los pacientes que respondieron mantienen la respuesta en el momento actual y continúan con el tratamiento, siendo posible disminuir la dosis en 3 de los 4 pacientes respondedores. El paciente que respondió con avatrombopag + fostamatinib actualmente recibe 20 mg diarios de avatrombopag y 100 mg/12 h de fostamatinib. En cuanto a los pacientes con avatrombopag y MMF, una paciente mantiene dosis sin cambios, un paciente ha reducido avatrombopag a 20 mg 3 días a la semana junto con MMF 500 mg cada 96 horas, y el otro paciente ha reducido avatrombopag a 20 mg 2 días a la semana y mantiene MMF a 500 mg/12 h.

En cuanto a las 3 pacientes que no respondieron, todas recibieron terapia de rescate posterior utilizando otro tipo de combinaciones que incluyeron avatrombopag y daratumumab en una paciente con GMSI asociada, otra paciente se rescató con romiplostim, MMF e inmunoglobulinas y otra paciente fue rescatada con la adición de fostamatinib a la combinación con avatrombopag y MMF. El seguimiento tras estas terapias de rescate es de corta duración, pero las tres han mostrado respuesta por lo que otro tipo de combinaciones podrían ser útiles en casos seleccionados y pacientes con PTI secundaria.

Eventos adversos

Durante el seguimiento de los 7 pacientes, 2 de ellos tuvieron eventos adversos en relación con el tratamiento. Un paciente presentó elevación de transaminasas grado 1 autolimitado. Otro de los pacientes presentó fotofobia y visión borrosa grado 1, probablemente relacionada con avatrombopag y que se resolvió con bajada de dosis a 20 mg diarios. No se observó nin-

gún evento trombótico ni infeccioso en la serie de pacientes, ni ningún evento adverso grave, por lo que estas combinaciones parecen ofrecer un perfil de seguridad aceptable.

Conclusiones

- Es importante descartar otras causas de trombocitopenia o causas secundarias de PTI que se puedan beneficiar de tratamientos específicos como el SAF o las GMSI.
- En estos pacientes parece apropiado el uso de tratamientos combinados empleando diferentes mecanismos de acción dentro de la fisiopatología de la enfermedad.
- La terapia combinada con avatrombopag e inmunosupresores o fostamatinib ofrece resultados prometedores en este tipo de pacientes con un adecuado perfil de seguridad.

Bibliografía

1. **Mingot-Castellano ME, Canaro Hirnyk M, Sánchez-González B, et al.** Recommendations for the Clinical Approach to Immune Thrombocytopenia: Spanish ITP Working Group (GEPTI). J Clin Med. 2023;12(20):6422. [Pubmed]
2. **Crickx E, Ebbo M, Rivière E, et al.** Combining thrombopoietin receptor agonists with immunosuppressive drugs in adult patients with multirefractory immune thrombocytopenia, an update on the French experience. Br J Haematol. 2023;202(4):883-9. [Pubmed]
3. **Vianelli N, Auteri G, Buccisano F, et al.** Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives. Ann Hematol. 2022;101(5):963-78. [Pubmed]
4. **Mahévas M, Gerfaud-Valentin M, Moulis G, et al.** Characteristics, outcome, and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia. Blood. 2016;128(12):1625-30. [Pubmed]
5. **Moulis G, Rueter M, Duvivier A, et al.** Difficult-to-treat primary immune thrombocytopenia in adults: Prevalence and burden. Results from the CARMEN-France registry. Br J Haematol. 2024;204(4):1476-82. [Pubmed]
6. **Arnold DM, Clerici B, Ilicheva E, Ghanima W.** Refractory immune thrombocytopenia in adults: Towards a new definition. Br J Haematol. 2023;203(1):23-7. [Pubmed]

TROMBOCITOPENIA INMUNE GESTACIONAL. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS RESULTADOS MATERNO FETALES EN NUESTRO CENTRO

Laura Entrena Ureña, Alicia Delgado García

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es un trastorno autoinmune adquirido con una prevalencia estimada en mujeres en edad fértil de 24 casos /millón de habitantes. Actualmente, el diagnóstico de PTI sigue siendo de exclusión y los tratamientos disponibles pueden acarrear efectos adversos en la madre y el feto. Además, otro problema importante asociado a la PTI en el embarazo es la posibilidad de desarrollo de trombocitopenia neonatal autoinmune, debido al paso de anticuerpos antiplaquetarios maternos a la circulación fetal.

Objetivo

Descripción retrospectiva de las gestaciones en PTI en seguimiento en nuestro centro en los últimos 12 años, analizando las características demográficas y clínicas, así como el manejo de la embarazada y la incidencia y manejo de la trombocitopenia neonatal autoinmune.

Materiales y métodos

En este estudio describimos seis mujeres con PTI, cinco primarias y una secundaria a un síndrome de Sjögren, con una media de edad al diagnóstico de 28 años (27-29). El diagnóstico de PTI fue previo a la gestación en cuatro de los casos, otra se diagnostica durante el embarazo y la última tras el parto. La mediana de seguimiento es de 91 meses (33-132 meses).

Resultados (Tabla 1)

Del grupo de pacientes con PTI conocida, una había recibido tratamiento en 5 ocasiones con corticoides, pautándose después eltrombopag con respuesta completa (RC). Eltrombopag se suspendido por deseo gestacional y se quedó embarazada, con un parto que transcurre sin incidencias. En este caso hay que destacar que la PTI es secundaria al síndrome de Sjögren.

La segunda mujer no había precisado tratamiento nunca y tuvo dos embarazos. El primer hijo nació con trombocitopenia neonatal autoinmune grave, recibiendo corticoides, dos

Tabla 1. Resultados

Paciente	Diagnóstico	Tratamiento	Número de embarazos	Trombocito-penia neo-natal	Tratamiento RN	Sangrado materno/ sangrado neonato
1	Antes de la gestación	Corticoides + eltrombopag	1	No	–	No
2	Antes de la gestación	Nada	2	Sí	IGIV y corticoides	No
3	Antes de la gestación	Nada	2	Sí	IGIV	No
4	Antes de la gestación	Corticoides, IGIV Romiplostim	1	No	–	No
5	Durante la gestación	Corticoides	2	No	–	No
6	Tras la gestación	Corticoides Eltrombopag	2	No	–	No

dosis de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y recibió una transfusión plaquetar, presentado respuesta completa a los 6 días del nacimiento. En la segunda gestación, la paciente no preciso tratamiento y su segundo hijo nació sin trombocitopenia pese a los antecedentes personales.

La tercera paciente tampoco había recibido tratamiento previo. En sus dos gestaciones, los recién nacidos presentaron trombocitopenia neonatal grave, precisando ambos dos dosis de IGIV con RC al 4 y 6 día del nacimiento.

La ultima PTI conocida previa al embarazo, nunca se había tratado. En su primera gestación recibió IGIV de cara al parto por descenso de plaquetas. En su segunda gestación, recibió en el segundo trimestre prednisona a dosis de 20 mg/día durante una semana con descenso en tres semanas y respuesta mantenida, pero al inicio del parto presentó trombocitopenia grave, tratándose con prednisona, IGIV, romiplostim dosis única de 3 µg/kg de peso y trasfusión de 2 UTP, previa cesárea. En ninguno de los casos los recién nacidos presentaron trombocitopenia neonatal.

La paciente que se diagnostica de PTI durante el embarazo precisó tratamiento durante el tercer trimestre con corticoides, con RC y sin trombocitopenia en el neonato. En su segundo embarazo, presentó durante toda la gestación una cifra de plaquetas dentro de la normalidad y trascurrió sin incidencias.

Por último, la paciente diagnosticada tras el parto necesitó tratamiento con corticoides y eltrombopag. Posteriormente continuó con monoterapia con eltrombopag durante 4 años. Finalmente, se suspende tras 'tapering' por deseo gestacional, quedando embarazada sin complicaciones. Ninguno de sus hijos presentó trombocitopenia.

Ninguna de las pacientes presentó sangrado durante la gestación, ni en el parto ni en el puerperio. Los recién nacidos con trombocitopenia neonatal solo presentaron petequias en brazos y piernas, sin ningún otro sangrado.

Cabe destacar que ninguna de las pacientes había sido esplenectomizada y que en todos los casos de trombocitopenia neonatal se descartaron otras causas, incluida la trombocitopenia neonatal aloinmune.

Todas las pacientes permanecen actualmente en abstención terapéutica y en RC tras los embarazos, tras los cuales no han necesitado ningún tratamiento.

Conclusiones

- Nuestra experiencia, al igual que la revisión de la literatura, muestra la enorme heterogeneidad en el comportamiento de la PTI durante la gestación. Además, la aparición errática en nuestra experiencia de la trombocitopenia autoinmune neonatal evidencia que siguen existiendo aspectos por concretar.
- Las dudas en el diagnóstico de la PTI materna, los factores predictivos de desarrollo de tromboitopenia neonatal y del manejo materno fetal siguen presentes a día de hoy en la práctica clínica diaria, lo que se traduce en la falta de recomendaciones basadas en la evidencia sobre su manejo.

Bibliografía

Batton E, Leibel SL. Immune-Mediated Neonatal Thrombocytopenia. Neoreviews. 2022;23(7):e462-e471. [Pubmed]

Eslick R, McLintock C. Managing ITP and thrombocytopenia in pregnancy. Platelets. 2020;31(3):300-6. [Pubmed]

Guillet S, Loustau V, Boutin E, et al. Immune thrombocytopenia and pregnancy: an exposed/nonexposed cohort study. Blood. 2023;141(1):11-21. [Pubmed]

Luo H, Li D, Gao F, Hong P, Feng W. A meta-analysis of neonatal outcomes in pregnant women with immune thrombocytopenic purpura. J Obstet Gynaecol Res. 2021;47(9):2941-53. [Pubmed]

Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune. Fundación Española de Hematología y Hemoterapia Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. 2023. [Descarga .pdf]

Rottenstreich A, Israeli N, Roth B, et al. Risk factors associated with neonatal thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenic purpura. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33(9):1572-78. [Pubmed]

CASOS CLÍNICOS

TROMBOCITOPENIA INMUNE E INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. SERIE DE 5 CASOS

Diana Casares Aguiar, Marta Moreno Carbonell, Alicia Ortiz López, Cristina Pascual Izquierdo

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Introducción

La aparición de fenómenos autoinmunes se asocia con cierta frecuencia a las inmunodeficiencias primarias, evidenciadas en alrededor de un 7% de los pacientes con inmunodeficiencia común variable[1].

Presentamos una serie de 5 casos diagnosticados de trombocitopenia inmune (TI) e inmunodeficiencia primaria en nuestro centro, en el periodo comprendido entre 1992 y 2022.

Casos clínicos

Ver **Tabla 1**.

Discusión

La inmunodeficiencia variable común (IDVC) es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por niveles bajos de inmunoglobulinas (Ig) y mayor susceptibilidad a infecciones, que constituye la inmunodeficiencia primaria sintomática más frecuente en adultos, con una prevalencia de 2-4:100.000. Al igual que la TI, es un diagnóstico de exclusión, que según los criterios diagnósticos de la European Society for Immunodeficiency (ESID), se define por niveles reducidos de IgG y un fracaso en responder a las inmunizaciones, así como un déficit concomitante de IgA ± IgM[2]. La manifestación autoinmune más común en estos pacientes es la citopenia autoinmune[3]. A su vez, con respecto al total de las citopenias inmunes, la IDVC representa el 1% del total, siendo aún más infrecuentes otras inmunodeficiencias primarias, como el déficit de IgA que presenta uno de nuestros pacientes[4].

En las series hasta ahora reportadas, la trombocitopenia inmune a menudo precede el diagnóstico de inmunodeficiencia primaria[5], lo cual vimos en solo en 2/5 (4 y 25 años antes), mientras que en otros 3 pacientes se diagnosticó +2, +12 y +13 años después.

Aunque hay estudios que han encontrado que los pacientes con TI/IDVC tenían sangrado al diagnóstico algo más elevado que los pacientes con solo TI, nuestros pacientes tuvieron un

Tabla 1

Pte	Sexo	ID	Año de diagnóstico ID y edad del paciente	Año de diagnóstico PTI y edad del paciente	ISTH-BAT al diagnóstico de PTI	Corticoides	Ig para PTI	Ig: sustitutivas	Rituximab	ar-TPO/RSP	Comorbilidades destacables
1	M	IDVC	2007 (26 años)	2004 (23 años)	-4	3	Sí	Sí. FI 2008	Sí	Eltrombopag/RP	GLILD, cuadro poliadenopático generalizado por expansión/ Depósito linfocítico policlonal
2	H	IDVC	2020 (64 años)	2022 (66 años)	+2	2	Sí	No	No	Romiplostim/RP	GLILD, linfoma de Hodgkin (2023)
3	H	IDVC	2008 (18 años)	2021 (32 años)	+12	0	Sí	Sí. FI 2008	Sí/2021 → RC	No	Esplenomegalia, giardiasis recurrente
4	H	Inmunodeficiencia selectiva IgA, asociada a deficiencia selectiva de subclase IgG3	1996 (34 años)	2009 (47 años)	+13	0	Sí	–	No	Eltrombopag/RC	–
5	H	IDVC	2017 (45 años)	1992 (20 años)	-25	1	Sí	Sí. FI 2017	No	No	AHAI, esplenomegalia, colitis ulcerosa, infección persistente por H. pylori

AHAI: anemia hemolítica autoinmune; ar-TPO: análogos de trombopoyetina; FI: fecha de inicio; GLILD: enfermedad pulmonar intersticial linfocítica y granulomatosa; H: hombre; ID: inmunodeficiencia; IDVC: inmunodeficiencia variable común; Ig: inmunoglobulinas; ISTH-BAT: International Society on Thrombosis and Haemostasis-Bleeding Assessment Tool; M: mujer; Pte: paciente; PTI: trombocitopenia inmune; RSP: respuesta

International Society on Thrombosis and Haemostasis-Bleeding Assessment Tool (ISTH-BAT) muy variable (0-3)[5].

Como comorbilidad que destacar, 2 pacientes fueron diagnosticados con enfermedad pulmonar intersticial linfocítica y granulomatosa (GLILD), 2 con esplenomegalia y 2 con cuadros poliadenopáticos, uno de los cuales se concluyó con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, actualmente en tratamiento.

En cuanto a los tratamientos, todos recibieron corticoides en al menos un brote de TI, con buena respuesta en todos los casos. Excepto en un paciente (P5), que no recayó después del primer brote, en todos se plantearon tratamientos alternativos por los riesgos a largo plazo del uso de corticoides, en pacientes ya de por sí inmunocomprometidos.

Con respecto a la indicación de Ig, que comparten la IDVC y la TI, 4/5 pacientes las recibieron por alguna o ambas de las 2 indicaciones (el único paciente que no recibió Ig fue el P4, por déficit de IgA). Los 4 casos se comportaron de forma muy heterogénea en cuanto a indicación, dosis y respuesta, lo cual es interesante remarcar:

- El paciente 5 solo ha presentado un brote de PTI tratado con corticoides, desde entonces en respuesta completa (RC). Tras el diagnóstico de IDVC, 25 años después, está con Ig a dosis sustitutivas.
- El paciente 3 estaba recibiendo Ig a dosis sustitutivas desde hacía 12 años cuando se diagnosticó de TI. Al diagnóstico de TI, se decidió no emplear dosis altas y pasar a segunda línea con rituximab, alcanzando RC.
- El paciente 1 había recibido dosis altas de Ig cuando se diagnosticó la TI, 4 años antes de la IDVC. Requirió posteriormente dosis de Ig sustitutivas, pero se comprobó que solo respondía a dosis altas, por lo que finalmente se trató en segunda línea con eltrombopag.
- El paciente 2 no requirió por su inmunodeficiencia de Ig sustitutivas, ni tampoco para el tratamiento de la TI.

En sujetos refractarios se recomienda valorar rituximab a dosis semanales de 375 mg/m^2 durante 4 semanas. La respuesta a este tratamiento ronda el 80%, porcentaje que disminuye por debajo del 50% si se considera respuesta mantenida. Es importante considerar que el rituximab produce hipogammaglobulinemia, por lo que se debe administrar Ig intravenosas (i.v.) antes y, sobre todo, después del tratamiento, con monitorización de los niveles de Ig incluida[3]. Nuestros 2 pacientes tratados con rituximab recibieron Ig a dosis sustitutivas antes/después de este y uno de ellos alcanzó RC, sin incidencia de infecciones graves en ningún caso.

También por el riesgo aumentado de infecciones que pudieran presentar estos pacientes (hipogammaglobulinemia por su inmunodeficiencia primaria, uso de rituximab, baja respuesta

a la vacunación para capsulados...), se recomienda plantear la esplenectomía solo en pacientes corticorrefractarios[3]. Todos nuestros pacientes respondieron adecuadamente a corticoides, por lo que no fue preciso plantearlo en ningún caso.

Es llamativo que, de los 4 pacientes con IDVC, 3 han sido tratados con análogos de trombopoyetina (ar-TPO), uno de ellos (P4) alcanzando RC sin necesidad de posterior tratamiento. Según las guías del Grupo Español de Trombocitopenia Inmune (GEPTI)[3], en estos pacientes en segunda línea se debe considerar rituximab y no existe posicionamiento en cuanto a uso de ar-TPO específicamente en casos de IDVC u otras inmunodeficiencias primarias, pero pueden resultar efectivos.

Conclusiones

- Aunque son entidades poco frecuentes, es obligatorio, en el diagnóstico etiológico de un paciente con trombocitopenia, el estudio de Ig para descartar la existencia de una inmunodeficiencia primaria concomitante tanto al diagnóstico como en su evolución.

Bibliografía

1. **Feuille EJ, Anooshiravani N, Sullivan KE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C.** Autoimmune Cytopenias and Associated Conditions in CVID: a Report From the USIDNET Registry. J Clin Immunol. 2018;38(1):28-34. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29080979/.
2. **Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al.;** ESID Registry Working Party and collaborators. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(6):1763-70. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30776527/.
3. **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; 2023. Disponible en: https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2024/01/12/GUIA_GEPTI_2023.pdf.
4. **Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X.** Common variable immunodeficiency and autoimmunity--an inconvenient truth. Autoimmun Rev. 2014;13(8):858-64. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24747700/.
5. **Somasundaram N, Meyer O, Scheibenbogen C, Hanitsch LG, Stittrich A, Kölsch U, Wittke K.** Clinical and immunological characterisation of patients with common variable immunodeficiency related immune thrombocytopenia. Clin Exp Med. 2023;23(8):5423-32. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37670184/.

UN VIAJE INESPERADO DE TROMBOCITOPENIA A TROMBOCITOSIS

Susana Artés González, Carolina Cecilia Muñoz Novas, Victoria Ramos de Ascanio, José Ángel Hernández Rivas, Isabel González Gascón y Marín

Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) y la trombocitemia esencial (TE) son entidades diferentes con manifestaciones clínico-analíticas completamente opuestas. La PTI se caracteriza por una disfunción del sistema inmune. Por otro lado, la TE es una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) causada por la adquisición de mutaciones somáticas que llevan a la producción no controlada de plaquetas. La concurrencia de ambas enfermedades es anecdótica, habiendo pocos casos descritos en la literatura y generando un reto diagnóstico. A continuación, se describe el caso clínico de un paciente con diagnóstico de PTI crónica que, 14 años después y estando en tratamiento con análogos de la trombopoyetina (aTPO), desarrolla una TE con mutación en el gen de la calreticulina.

Caso clínico

Se trata de un varón sin antecedentes personales de interés, remitido a la consulta de hematología a la edad de 64 años para retomar el seguimiento por una PTI, diagnosticada en otro centro.

La PTI se diagnosticó en 2005, aunque se había detectado trombocitopenia leve en analíticas desde 2003. Recibió tratamiento de primera línea con corticoides orales e inmunoglobulinas intravenosas por epistaxis y trombocitopenia de 19.000/microlitro (µL) en 2005, alcanzando RC. Sin embargo, tuvo un comportamiento corticodependiente, con disminución de la cifra de plaquetas al disminuir los corticoides. Como tratamiento de segunda línea se pautó dapsona, alcanzando de nuevo RC. Recibió dapsona desde 2005 hasta 2013, con interrupciones puntuales en el tratamiento, pero con buen control de la cifra de plaquetas. Entre los estudios solicitados para el estudio de PTI, consta la realización de un aspirado de médula ósea, compatible con dicho diagnóstico y citogenética normal.

En febrero de 2013, el paciente acudió a nuestro centro, donde se realizó un estudio analítico completo, con una cifra de plaquetas de 91.000/µL. Ante la estabilidad analítica durante años y la aparición de cefalea como efecto secundario, se discontinuó la dapsona, con recaída de la PTI y recuento plaquetario de 31.000/µL, con aparición de epistaxis y gingivorragias. Debido

a la disponibilidad de aTPO en ese momento, se decidió iniciar tratamiento con eltrombopag a dosis de 50 mg al día, alcanzando RC. Posteriormente, se ajustó la dosis por aparición de dolor óseo y cefalea como efectos secundarios, con lo que se pudo reducir hasta 12,5 mg cada 72 horas, con estabilidad en los recuentos plaquetarios y mínima toxicidad. Sin embargo, pese a las dosis mínimas de eltrombopag, se detectó una trombocitosis progresiva que llevó a la suspensión de dicho tratamiento en junio de 2018 con > 500.000/µL plaquetas **(Figura 1)**.

En controles posteriores, persistió el ascenso en la cifra de plaquetas hasta 866.000/µL. Se realizó, por este motivo, un estudio de trombocitosis, que descartó causas secundarias como infección activa, ferropenia, hábito tabáquico, enfermedad inflamatoria o neoplasia oculta. El frotis de sangre periférica no evidenció alteraciones morfológicas destacables; se realizó una tomografía computarizada (TC) de cuerpo completo, los marcadores tumorales fueron normales y una ecografía abdominal en la que el bazo medía 13 cm. Al no encontrar otras causas para la trombocitosis progresiva, se analizó la mutación *JAK2* V617F en sangre periférica, que resultó ser negativa, y posteriormente se solicitó la mutación en calreticulina, que identificó la presencia en heterocigosis de la variante c.1106_1157del52 (p.Glu369GlyfsTer44) en el exón 9.

Ante estos hallazgos se realizó una biopsia de médula ósea en noviembre de 2019 que confirmó el diagnóstico de NMPc. El aspirado medular presentaba megacariocitos grandes e hiperlobulados **(Figura 2)**.

La biopsia de médula ósea identificó un incremento de megacariocitos con núcleos hiperlobulados sin atipias, compatible con el diagnóstico de NMPc de tipo TE, con una ligera fibrosis reticulínica de grado 1 asociada. La citogenética fue normal, con un cariotipo 46XY [20].

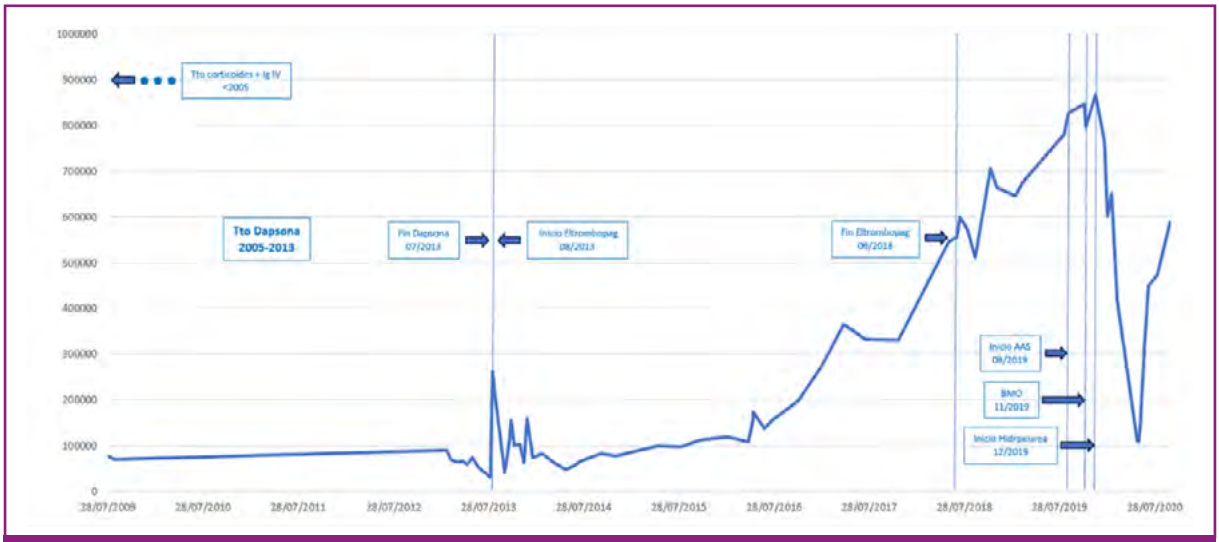

Figura 1. Progresión del recuento plaquetario a lo largo del tiempo, destacando los hitos determinantes en la evolución clínico-analítica del paciente.

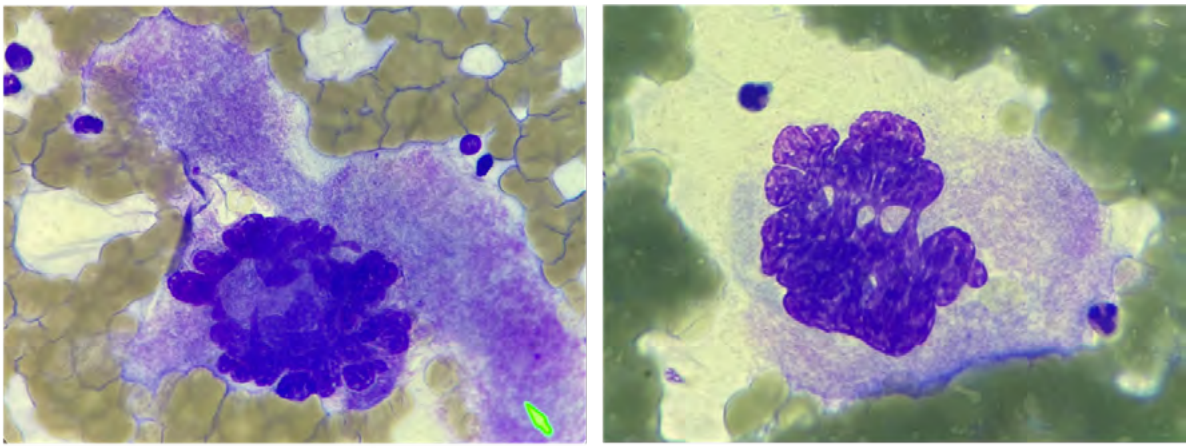

Figura 2. Frotis de médula ósea. Se observan megacariocitos con núcleos hiperlobulados sin atipias (May-Grünwald-Giemsa, × 100).

Por tanto, con el juicio clínico de NMPc de tipo TE *CALR* positiva de alto riesgo por la edad (> 60 años), se inició antiagregación con ácido acetilsalicílico y citorreducción con hidroxiurea, con normalización de la cifra de plaquetas.

En los últimos años ha permanecido estable, con buen control plaquetario y sin eventos hemorrágicos, trombóticos y sin recidiva de la PTI.

Discusión

Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico de PTI en respuesta completa (RC) tras el tratamiento de tercera línea con eltrombopag, que presenta trombocitosis progresiva 6 años después de comenzar el aTPO hasta su suspensión, con evolución hacia una NMPc de tipo TE.

La presentación de este caso clínico plantea un desafío interesante en el entendimiento de 2 enfermedades hematológicas que afectan a las plaquetas. La transición de PTI a TE es excepcional y aún menos frecuente es a la inversa. Este fenómeno plantea interrogantes sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y hace plantearse la posibilidad de la existencia de un vínculo común en la regulación de la producción de plaquetas.

La literatura existente sobre la evolución de una enfermedad a otra es limitada, lo que dificulta la sospecha diagnóstica y el manejo clínico. Sin embargo, una revisión publicada en 2021 recopiló una serie de casos que arrojó luz sobre esta cuestión (6 pacientes con PTI que evolucionaron de TE y 3 casos de TE que desarrollaron una PTI posteriormente)[1]. Aunque la serie

de pacientes era heterogénea, se observaron algunas similitudes con el caso presentado. Por ejemplo, el tiempo transcurrido hasta el desarrollo de la NMPc en todos los casos fue de años desde el diagnóstico de la PTI (3,5-21 años; 14 años en nuestro caso). Además, la mayoría de los pacientes recibieron hidroxiurea para el control citorreductor, con resultados satisfactorios. La PTI solo rebrotó en un paciente cuando el diagnóstico de la TE ya estaba establecido.

Como puntos discordantes, nuestro paciente fue varón, a diferencia de la serie descrita, en la que todos los pacientes eran de sexo femenino. Con respecto a la PTI, 4/6 pacientes habían sido esplenectomizados y ninguno había recibido aTPO. En cuanto a la TE, la mutación *driver* fue mayoritariamente *JAK2* (50%) y solo un paciente presentó mutación en *CALR*.

Los mecanismos potenciales que podrían explicar esta asociación incluyen la disfunción del eje TPO-MPL, la inflamación crónica característica de la PTI y la desregulación inmune, que podría favorecer la aparición de mutaciones. Es posible que estos factores interactúen de manera compleja para desencadenar la transición de una enfermedad a otra. En el caso que se presenta, una hipótesis es la posible participación de la inducción farmacológica ante la necesidad de dosis mínimas de aTPO con una respuesta excelente. Sin embargo, se necesita una investigación más detallada para comprender completamente estos procesos y su relevancia clínica.

Conclusiones

- La presentación de este caso subraya la importancia de considerar la posibilidad de una evolución inusual de las enfermedades hematológicas y resalta la necesidad de una evaluación exhaustiva para un diagnóstico preciso y un manejo óptimo.

Bibliografía

1. **Sobas M, Podolak-Dawidziak M, Lewandowski K, Bator M, Wróbel T.** Primary Immune Thrombocytopenia and Essential Thrombocythemia: So Different and yet Somehow Similar-Cases Series and a Review of the Literature. Int J Mol Sci. 2021;22(20):10918. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34681577/.

TROMBOCITOPENIA INMUNE EN PEDIATRÍA MÁS ALLÁ DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA

Irina Katia Cano Flores[1], Miriam Desvaux García[1], Julián Sevilla Navarro[1], Luis Ignacio González Granado[1], Josune Zubicaray Salegui[1], June Iriondo Alzola[1], Yessenia Molina Cabrera[2], Jesús González de Pablo[2], Alejandro Sanz Rupérez[1], Ana Castillo Robleda[1], Valentina Ortiz Cabrera[1], Almudena Galán Codesal[1], Ana de la Cruz Benito[1], Luis Allende Martínez[3], Elena Sebastián Pérez[1]

[1] Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid
[2] Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid
[3] Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una de las causas más frecuentes de trombocitopenia en pediatría, caracterizada por una trombocitopenia aislada, generalmente acompañada de sangrado cutaneomucoso. Sin embargo, hay un subgrupo de pacientes en los que se presenta de forma atípica, desarrollando características inusuales como citopenias combinadas recurrentes o refractarias, junto con adenopatías y/o esplenomegalia, precisando una mayor evaluación diagnóstica que en el caso de la PTI típica[1]. Es en este grupo de pacientes donde entra como diagnóstico diferencial el síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS) y otras causas de linfoproliferación crónica no maligna que cursan como citopenias inmunes y que en revisiones recientes se engloban en las llamadas inmunodeficiencias autoinmunes linfoproliferativas (ALPID)[2].

El ALPS es un trastorno genético de la regulación inmune causado principalmente por mutaciones en genes de la vía FAS y que implica un mayor riesgo de desarrollo de linfomas[1,3-5]. Para su tratamiento se utilizan diferentes fármacos[3,6] inmunosupresores como corticoesteroides, rituximab y micofenolato de mofetilo (MMF).

Se presenta el caso de un paciente con ALPID refractario a la primera línea de tratamiento, con buena respuesta al tratamiento con sirolimus[1,5,7].

Caso clínico

Motivo de consulta

Se trata de un paciente varón de 9 años, derivado de atención primaria por una analítica con pancitopenia con hemoglobina de 10,5 g/dL, neutrófilos 500/µL y plaquetas 6.000/µL.

Historia clínica y antecedentes

Presenta historia de 3-4 meses de evolución con hematomas en extremidades, episodios de epistaxis y gingivorragia ocasional. El mes previo a su ingreso presentaba astenia y palidez. Acude a atención primaria, donde se realiza analítica, en la que se objetiva pancitopenia, por lo que es referido a nuestro centro, donde ingresa para su estudio.

Antecedentes relevantes

Sin hospitalizaciones previas. Presentó un episodio de neumonía 6 meses antes, tratado con varios antibióticos por persistencia de la sintomatología. Tres meses antes del ingreso, ambos padres fueron COVID-19 positivo; el paciente ingresa con IgG COVID-19 positiva.

Exploración física

Palidez mucocutánea, petequias generalizadas y epistaxis. No muestra adenopatías, ni visceromegalias.

Pruebas complementarias

Se confirma pancitopenia con leucocitos: 2.350/µL; neutrófilos: 430/µL; hemoglobina: 9,5 g/dL; volumen corpuscular medio (VCM): 72,9 fL; ferropenia importante; plaquetas: 10.000/µL; y volumen plaquetario medio (VPM): 8,3 fL. El estudio de anticuerpos antiplaqueta es negativo y de anticuerpos antineutrófilo positivo. Los perfiles hepático, renal y de coagulación son normales. Los reactantes de fase aguda son negativos. La vitamina B_{12} y el estudio de síndrome antifosfolípido son normales. Inmunoglobulinas con IgM de 26 mg/dL. Serologías virales negativas, con respuesta a las vacunas.

Ante la pancitopenia, se realiza estudio de médula ósea, observándose celularidad del 80%, sin otras alteraciones significativas, compatible con citopenias periféricas. El cariotipo es normal, 46XY. En el estudio de poblaciones linfocitarias destaca un 3,66% de linfocitos T alfa beta doble negativos (DN) sobre linfocitos totales y un 5,57% sobre linfocitos T, ambos por encima de los límites normales. La IL-10 es normal y FASL ligeramente elevado: 375 pg/mL (0-250).

Diagnóstico

Durante el seguimiento presenta trombocitopenia y neutropenia persistentes refractarias al tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas. Además, aparecen adenopatías submandibulares de 13 mm persistentes de más de 6 meses de evolución. En la ecografía abdominal se objetivan algunas adenopatías discretamente aumentadas de 10 y 11 mm, con esplenomegalia leve, esta última presente desde el diagnóstico. Durante la evolución mantiene más de 1,5% de linfocitos T alfa beta DN sobre el total de linfocitos y más de 3,5% sobre linfocitos T; en su seguimiento nuestro paciente en alguna ocasión presenta más de un 6% de linfocitos T DN, criterio descrito como más específico de ALPS en revisiones recientes[2].

Durante la evolución también se objetiva aumento de la vitamina B_{12}, aunque menor de 1500 ng/L.

Ante la sospecha de ALPS, se realiza un panel de *next generation sequencing* (NGS) de inmunodeficiencias primarias donde se objetiva una variante patogénica en heterocigosis en el gen *CR2*. Debido a la herencia recesiva de la variante, el paciente sería portador, pero no se consideraría afecto. Dado que el estudio genético no es concluyente, se solicita estudio de apoptosis linfocitaria, que es defectuosa en 2 determinaciones separadas. Con todos estos datos no podemos confirmar el diagnóstico de ALPS y nuestro paciente estaría dentro del grupo denominado ALPID.

Tratamiento y evolución

Al diagnóstico se inició tratamiento con corticoides durante 5 días y ferroterapia oral, ya que se objetivó anemia ferropénica, probablemente secundaria al sangrado. Presentó mejoría clínica, pero con bicitopenia persistente de probable origen autoinmune (recuento máximo de neutrófilos 400/µL y plaquetas 17.000/µL). Un mes después del ingreso, acude nuevamente al Servicio de Urgencias con epistaxis activa y plaquetas 5.000/µL, por lo que recibe una dosis de inmunoglobulinas intravenosas a 1 g/kg sin respuesta.

A los 3 meses del diagnóstico y ante la persistencia de bicitopenia, se inicia tratamiento inmunosupresor con MMF 600 mg/m^2/12 h con mejoría clínica progresiva hasta la normalización del hemograma. A los 16 meses de tratamiento se inicia descenso del MMF con pérdida de la respuesta, sin poder confirmar un cumplimiento adecuado. Por ello, se inicia de nuevo ascenso de la dosis hasta llegar a dosis plenas sin respuesta, presentando neutropenia (600/µL) y trombocitopenia (18.000/µL), los linfocitos T DN permanecen elevados (4,29% sobre linfocitos totales y 3,03% sobre linfocitos T), con presencia de adenopatías cervicales y ligera esplenomegalia. Por todo ello y dada la alteración de la apoptosis, se decide iniciar tratamiento con sirolimus a 2 mg/m^2/día con mejoría clínica y analítica a los 3 meses del tratamiento (desaparición de adenopatías y normalización del hemograma).

En la actualidad, el paciente continúa con buena respuesta al tratamiento inmunosupresor con sirolimus. Se ha realizado tomografía computarizada (TC) sin objetivarse linfoproliferación. Actualmente se está realizando el análisis del genoma para profundizar en la posible causa genética responsable del cuadro de nuestro paciente.

Discusión

La linfoproliferación no maligna y las citopenias inmunes son manifestaciones relevantes en enfermedades pediátricas inmunohematológicas[2]. Aproximadamente desde 1950, se describe que las citopenias autoinmunes pueden acompañarse de proliferación no maligna. Es lo que ocurre en enfermedades como el síndrome de Evans, la inmunodeficiencia común

variable o el ALPS. El ALPS fue el primer error innato de la inmunidad definido genéticamente con alteración en la vía FAS. Sin embargo, dentro de estas patologías, debemos tener en cuenta otros fenotipos diferentes del ALPS (ALPS-*like*), entre los que se encuentran la deficiencia de CTLA4-LRBA, el síndrome de la PI3K-δ activada o *STAT3* con ganancia de función[7]. Actualmente, ha surgido el término ALPID, que engloba al ALPS (*FAS*, *FASLG*, *FADD*) y a otras enfermedades con alteraciones en otros genes como *CTLA4*, *STAT3* y *PIK3CD*, *PIK3R1*[2].

Para el diagnóstico de ALPS es necesario el cumplimiento de criterios diagnósticos que han ido evolucionando desde las primeras descripciones de la enfermedad. Los criterios necesarios descritos en 2010[8] y revisados posteriormente son la presencia de adenopatías de forma crónica (> 6 meses) junto con un aumento de los linfocitos T DN y otros criterios accesorios primarios: apoptosis de linfocitos defectuosa y mutaciones en *FAS*, *FASL* o *CASP10*. Existen otros criterios accesorios secundarios: niveles elevados de FASL, IL-10, IL-18 o vitamina B_{12}, presencia de citopenias inmunes y niveles elevados de IgG junto con antecedentes familiares de linfoproliferación[3]. Actualmente, en los criterios propuestos de 2023[2], se proponen 3 criterios: manifestaciones clínicas, alteración genética en *FAS*, *FALG* o *FADD*, y alteración funcional en la vía FAS[2]. Es importante realizar el diagnóstico diferencial con el resto de los ALPID, ya que hay características que se superponen[9].

En nuestro paciente la bicitopenia inmune refractaria, el porcentaje de linfocitos T alfa beta DN elevados y la aparición de adenopatías y esplenomegalia persistentes orientaban a un posible diagnóstico de ALPS. El estudio genético no fue concluyente, pero el resto de los datos indican que nuestro paciente es compatible con el diagnóstico de *unresolved*-ALPID (U-ALPID)[7].

En cuanto al tratamiento de estos pacientes con citopenias y linfoproliferación, hasta el 50% precisan inmunosupresión en algún momento de la historia natural de la enfermedad para el control de sus manifestaciones inmunes, siendo el principal objetivo la resolución de las citopenias[3]. En el periodo agudo tiene utilidad el tratamiento con corticoides, pero posteriormente en casos refractarios se ha de pensar en otras opciones para evitar sus efectos secundarios. Dentro de estas opciones se encuentran diferentes terapias inmunosupresoras como el MMF. En el caso de ALPS refractario al tratamiento se ha propuesto desde 2010 la administración de sirolimus, un inhibidor de mTOR. Un estudio realizado en 2016 reportó respuesta completa en la mayoría de los pacientes tras 6-9 meses de tratamiento[7,10].

Nuestro paciente presentó respuesta transitoria al tratamiento con MMF con pérdida de esta, por lo que se decide el inicio de sirolimus, presentando buena respuesta tras 3 meses de tratamiento, con mejoría de las series hematológicas y de la linfoproliferación, por lo que es una opción importante para considerar en pacientes con estas características.

Es recomendable realizar un adecuado y periódico seguimiento por el riesgo de desarrollo de neoplasias, especialmente linfoma. Se debe considerar la realización de TC y tomografía por emisión de positrones (PET), junto con biopsia de las adenopatías en caso de sospecha

de malignidad, así como controles analíticos para la vigilancia de la recaída en las series hematológicas[4].

En cuanto a la calidad de vida de los pacientes, consideramos importante el diagnóstico precoz y un adecuado seguimiento para establecer un tratamiento adecuado para disminuir los efectos secundarios. Actualmente se están investigando tratamientos específicos que podrían mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Conclusiones

- Ante un paciente con citopenias periféricas persistentes que además presenta adenopatías, visceromegalias y elevación sostenida de linfocitos T DN es importante tener en cuenta la posibilidad diagnóstica de ALPS, recordando que hay pacientes que no cumplen todos los criterios y que existen enfermedades actualmente englobadas en ALPID con las que hay que realizar el diagnóstico diferencial.
- También destacamos el importante papel que presenta el sirolimus en el tratamiento del ALPS.

Bibliografía

1. **Rotz SJ, Ware RE, Kumar A.** Diagnosis and management of chronic and refractory immune cytopenias in children, adolescents, and young adults. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(10):e27260. Erratum in: Pediatr Blood Cancer. 2019 Apr;66(4):e27581. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29856527/
2. **Magerus A, Rensing-Ehl A, Rao VK, Teachey DT, Rieux-Laucat F, Ehl S.** Autoimmune lymphoproliferative immunodeficiencies (ALPIDs): A proposed approach to redefining ALPS and other lymphoproliferative immune disorders. J Allergy Clin Immunol. 2024;153(1):67-76. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37977527/
3. **Matson DR, Yang DT.** Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome: An Overview. Arch Pathol Lab Med. 2020;144(2):245-51. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958694/
4. **Consonni F, Gambineri E, Favre C.** ALPS, FAS, and beyond: from inborn errors of immunity to acquired immunodeficiencies. Ann Hematol. 2022;101(3):469-84. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35059842/
5. **Rieux-Laucat F, Kanellopoulos JM, Ojcius DM.** Scaling the tips of the ALPS. Biomed J. 2021;44(4):383-7. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34438083/
6. **Teachey DT, Greiner R, Seif A, Attiyeh E, Bleesing J, Choi J, et al.** Treatment with sirolimus results in complete responses in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. Br J Haematol. 2009;145(1):101-6. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19208097/

7. **Hägele P, Staus P, Scheible R, Uhlmann A, Heeg M, Klemann C, et al.; ALPID study group.** Diagnostic evaluation of paediatric autoimmune lymphoproliferative immunodeficiencies (ALPID): a prospective cohort study. Lancet Haematol. 2024;11(2):e114-e126. Erratum in: Lancet Haematol. 2024 Apr;11(4):e248. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38302222/

8. **Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, et al.** Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. Blood. 2010;116(14):e35-40. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20538792/

9. **Milner JD, Vogel TP, Forbes L, Ma CA, Stray-Pedersen A, Niemela JE, et al.** Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations. Blood. 2015;125(4):591-9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25359994/

10. **Klemann C, Esquivel M, Magerus-Chatinet A, Lorenz MR, Fuchs I, Neveux N, et al.** Evolution of disease activity and biomarkers on and off rapamycin in 28 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. Haematologica. 2017;102(2):e52-e56. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27789675/

EFICACIA DE AVATROMBOPAG Y DARATUMUMAB EN PACIENTE CON PTI REFRACTARIA SECUNDARIA A GAMMAPATÍA MONOCLONAL

B. Rey-Búa, C. Puerta Vázquez, A. Hernández Sánchez, A. Fernández Sánchez, S. Jiménez Cabrera, B. Vicente González, P. García Jaén, E. Alejo Alonso, B. Puertas Martínez, V. González-Calle, M.V. Mateos, N. Puig, R. Azibeiro Melchor, M. Sierra Pacho, J.R. González Porras, J.M.ª Bastida

Hospital Universitario de Salamanca

Introducción

La trombocitopenia inmune (PTI) se define como un recuento < 100 × 10^3/µL plaquetas de manera súbita. Es una enfermedad autoinmune adquirida y la incidencia está entre 1,6-3,9 casos/100.000 pacientes/año[1]. El 75% de los pacientes con terapia de primera línea recaen en los 3-6 meses posteriores al diagnóstico[2]. En torno al 80% de los casos corresponden a casos idiopáticos y/o primarios; sin embargo, en torno al 20% son por causas secundarias, siendo imprescindible el diagnóstico etiológico para tratar la causa subyacente, sobre todo en pacientes que no responden[3].

Recientemente se ha propuesto una nueva definición de PTI refractaria (PTIr), considerándose aquella con cifras de plaquetas < 20 × 10^3/µL y sangrado sin respuesta o con respuesta de corta duración (< 7 días) a corticoides o inmunoglobulinas intravenosas y que además no hayan respondido a dos análogos de la trombopoyetina (aRTPO), rituximab y otra terapia inmunosupresora[4]. De manera similar, existe una nueva definición propuesta por el grupo francés denominada como "PTI difícil de tratar", definida como aquella que necesita otro tratamiento adicional tras el uso de dos aRTPO sin importar la causa[5].

En esta entidad, el porcentaje de pacientes con PTI secundaria asciende, siendo necesario el diagnóstico correcto para poderlos tratar de manera eficaz. Estos pacientes presentan una disminución en su calidad de vida y presentan un mayor riesgo de morbimortalidad y complicaciones derivadas de la enfermedad y de los tratamientos[5]. En la PTIr la combinación de aRTPO con inmunosupresores ha mostrado ser una estrategia eficaz, aunque con efectos adversos frecuentes[6]. Sin embargo, en aquellos pacientes en los que se demuestre una causa secundaria, lo ideal será tratar esa causa secundaria de la trombocitopenia inmune.

Una de las causas más frecuentes de refractariedad en PTI es la presencia de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)[5]. Las GMSI son una entidad premaligna sin significado clínico debido a la presencia de una proteína o componente monoclonal (CM) en el suero y/o en la orina que deriva de la presencia de células plasmáticas (CP) clonales en la médula

ósea[7]. Dada su heterogeneidad clínica, pueden existir gammapatías monoclonales con significado clínico (GMSC), en su mayoría con afectación renal por depósito de la paraproteína o manifestaciones clínicas autoinmunes, como hemos mencionado previamente, la PTI[8].

Se expone un caso clínico en el que se trata a una paciente con PTIr y GMSI con tratamiento dirigido contra la enfermedad de células plasmáticas.

Caso clínico

Historia clínica. Antecedentes

Se trata de una mujer de 77 años actualmente. En agosto de 2016 acudió a nuestro centro por diátesis hemorrágica consistente en hematomas y petequias. La paciente no presentaba antecedentes personales ni familiares de interés.

- Analítica al diagnóstico (agosto de 2016): hemograma con 11 × 10^3/µL plaquetas, el resto normal. Bioquímica sin alteraciones relevantes salvo proteína monoclonal IgG lambda 0,55 g/dL sin inmunoparesia.
- Exploración física sin hallazgos y resto de las pruebas normales, con medulograma compatible con PTI y < 1% de células plasmáticas sin estudio de citometría de flujo (CMF) en ese momento.

Así, se diagnosticó de una PTI y una GMSI IgG lambda.

Tratamiento y evolución

Recibió una primera línea con tratamiento esteroideo (prednisona a 1 mg/kg), alcanzando respuesta completa (RC), con cifras estables alrededor de 100 × 10^3/µL pero siendo corticodependiente.

En octubre de 2016 se inicia una segunda línea de tratamiento con un agonista de la trombopoyetina (eltrombopag 50 mg/día) alcanzando RC a las 2 semanas y manteniendo cifras > 80 × 10^3/µL. Continuó en respuesta durante 20 meses (julio de 2019), sin poder discontinuar el tratamiento. En ese momento, presentó alteraciones de las pruebas de función hepática, por lo que se decidió *switch* a romiplostim (tercera línea), iniciándolo a dosis de 2 µg/kg. La paciente presentó mejoría de las pruebas de función hepática y continuó en RC casi 2 meses. Requirió un ajuste de dosis según la ficha técnica por descenso de la cifra de plaquetas, pero tras 4 meses (noviembre de 2019) alcanzó la dosis máxima, con respuesta clínica pero con plaquetas en torno a 20-30 × 10^9/L.

En abril de 2021 la cifra de plaquetas descendió a 5-10 × 10^3/µL acompañada nuevamente de clínica hemorrágica, por lo que en ese momento se decidió asociar dosis bajas de prednisona

(15 mg/día) con reducción rápida en 10-15 días, alcanzando RC. Además, tras la recaída durante *tapering* del esteroide, se le propuso añadir inmunosupresión con micofenolato de mofetilo (MMF), pero la paciente lo rechazó. Tras ello, se optó por el inicio de una cuarta línea con avatrombopag (junio de 2023). La paciente no obtuvo respuesta tras 2 semanas a dosis plenas, por lo que se decidió asociar fostamatinib a dosis máxima (quinta línea). En ese momento, la paciente presentó un empeoramiento clínico y analítico, con una anemización grave (hemoglobina 6 g/dL) secundaria a un sangrado agudo en relación con su trombocitopenia de grado 4 (< 20 × 10^3/µL). Durante la situación aguda, se decidió el tratamiento con inmunoglobulinas 1 g/kg durante 2 días y esteroides, sin respuesta en ese momento. La paciente, además, no respondió al tratamiento combinado de avatrombopag y fostamatinib a dosis plenas tras 5 semanas.

En ese momento, debido a la refractariedad múltiples tratamientos –5 líneas: incluyendo 3 aRTPO y un inhibidor contra la tirosina cinasa esplénica (SYK)–, se revaluó la situación y se planteó la opción de que la GM estuviera involucrada en la PTIr. Se decidió iniciar tratamiento antimieloma con ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona (CyBorD) como sexta línea en septiembre de 2023. Tras 4 ciclos, la paciente no presentó respuesta hematológica, aunque sí respuesta clínica y el CM permaneció estable.

Se realizó un nuevo medulograma, para descartar otras causas de citopenias como podría ser un síndrome mielodisplásico, sin rasgos displásicos, pero presentaba un clon patológico de CP con una infiltración de un 1% por morfología y un 0,24% de CP por CMF, con un 82,3% de CP patológicas. En este contexto, se decidió iniciar una séptima línea con daratumumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD38 que actúa inhibiendo esas CP. Se inició el tratamiento a dosis antimieloma, recibiendo 8 dosis semanales y posteriormente dosis quincenales en los ciclos 3 a 6, sin obtener respuesta plaquetaria pero sí clínica. En el día 15 del ciclo 3 se decidió asociar avatrombopag 40 mg/día **(Figura 1)**, alcanzando respuesta con 56 × 10^3/µL plaquetas tras 10 dosis de daratumumab y 7 días de avatrombopag a dosis plenas **(Figura 1)**.

La respuesta mejoró tras 14 días y disminuyó la cifra de plaquetas hasta 29 × 10^3/µL tras no recibir la dosis correspondiente al ciclo 4 día 1 de daratumumab, por lo que se constata la respuesta a la combinación de ambos fármacos.

Discusión e interés del caso

La PTI secundaria supone un 20% de los casos y esta incidencia aumenta en las PTIr. Por ello, es importante el diagnóstico etiológico que está ocasionando la PTI secundaria, como se pone de manifiesto en este caso clínico.

La incidencia de la significación clínica de la GM con la PTI no está claramente establecida, pero cada vez se está estudiando más su asociación y el papel que puede tener el clon de células plasmáticas en esta entidad.

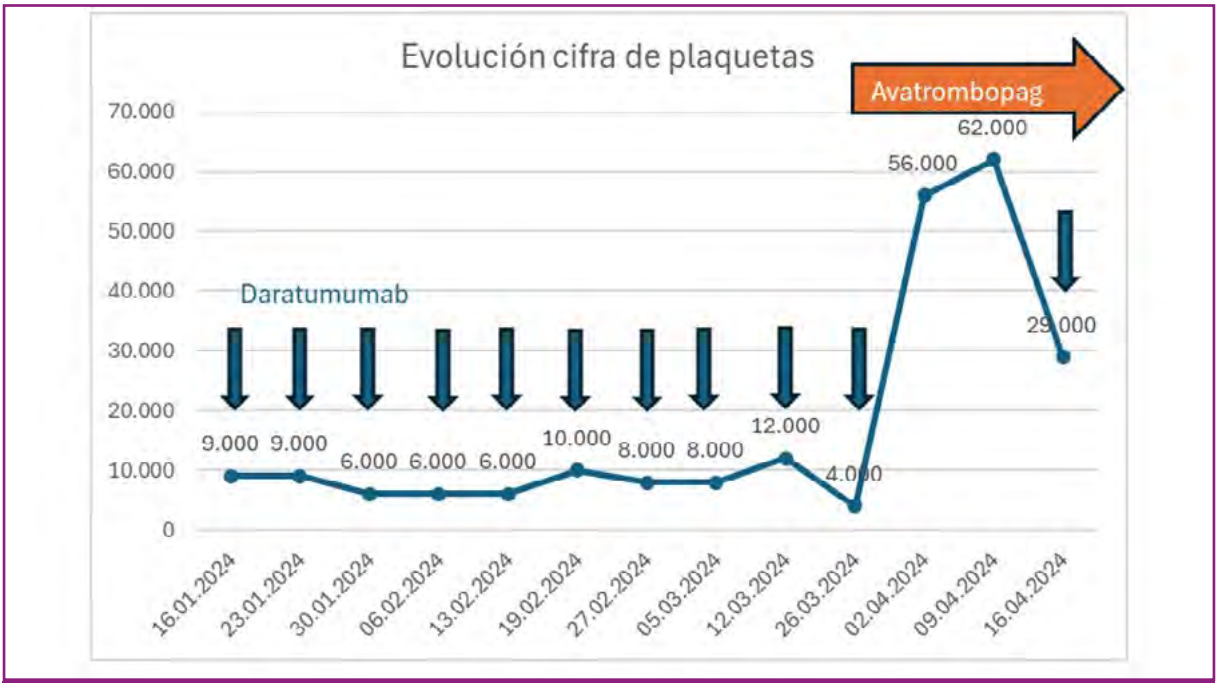

Figura 1. Evolución de la cifra de plaquetas con el tratamiento combinado de daratumumab y avatrombopag.

Es conocido el papel de las células B o células plasmáticas de larga vida autorreactivas en la PTI y sobre todo en la recaída o en casos de PTIr. Por lo que además del rituximab como anticuerpo monoclonal anti-CD20, se están estudiando otras opciones terapéuticas como pueden ser otros anticuerpos monoclonales, como en nuestro caso el anti-CD38 (daratumumab)[9]. Existen ya ensayos clínicos en fase 3, que comparan el uso de daratumumab en la PTI, como es el ensayo clínico *DART* (NCT04703621), que sigue en marcha. Hasta la fecha solo hay una serie de casos limitada que muestra la eficacia de daratumumab en PTI[10].

Este caso clínico nos parece de interés por la respuesta a la asociación de 2 fármacos con diferente mecanismo de acción: un anticuerpo monoclonal anti-CD38 que bloquea el clon tumoral de la GM y un análogo de la trombopoyetina de segunda generación que estimula la megacariopoyesis.

Conclusiones

- El tratamiento de la PTIr continúa siendo un reto terapéutico. Sin embargo, en aquellos casos donde exista una causa posible o probable de la trombocitopenia inmune, tratando esa causa subyacente la posibilidad de respuesta aumenta, disminuyendo así la mortalidad asociada a cuadros hemorrágicos y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. **Lozano ML, Sanz MA, Vicente V; Grupo Español de PTI (GEPTI).** Guidelines of the Spanish ITP Group for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with immune thrombopenia. Med Clin (Barc). 2021;157(4):191-8. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34088525/
2. **Pogna EA, Middleton S, Nazir J, Ralph L, Wilson K, Jurczak W.** Characterization and treatment of immune thrombocytopenia in Europe: a qualitative observational study. Hematology. 2021;26(1):860-9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34719349/
3. **Zufferey A, Kapur R, Semple JW.** Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J Clin Med. 2017;6(2):16. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28208757/
4. **Arnold DM, Clerici B, Ilicheva E, Ghanima W.** Refractory immune thrombocytopenia in adults: Towards a new definition. Br J Haematol. 2023;203(1):23-27. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37642211/
5. **Moulis G, Rueter M, Duvivier A, Mahévas M, Viallard JF, Comont T, et al.;** CARMEN-France Investigators Group. Difficult-to-treat primary immune thrombocytopenia in adults: Prevalence and burden. Results from the CARMEN-France registry. Br J Haematol. 2024;204(4):1476-82. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38267268/
6. **Crickx E, Ebbo M, Rivière E, Souchaud-Debouverie O, Terriou L, Audia S, et al.** Combining thrombopoietin receptor agonists with immunosuppressive drugs in adult patients with multirefractory immune thrombocytopenia, an update on the French experience. Br J Haematol. 2023;202(4):883-9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37247631/
7. **Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al.** International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-48. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439696/
8. **Rossi D, De Paoli L, Franceschetti S, Capello D, Vendramin C, Lunghi M, et al.** Prevalence and clinical characteristics of immune thrombocytopenic purpura in a cohort of monoclonal gammopathy of uncertain significance. Br J Haematol. 2007;138(2):249-52. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17535272/
9. **Roeser A, Lazarus AH, Mahévas M.** B cells and antibodies in refractory immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2023;203(1):43-53. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37002711/
10. **Vernava I, Schmitt CA.** Daratumumab as a novel treatment option in refractory ITP. Blood Cells Mol Dis. 2023 Mar;99:102724. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36669360/

LAS DOS CARAS DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA

Sara Galván Platas, M.ª Isabel Rivas Pollmar, Andrea Leal, Ignacio Morellón, M.ª del Mar Gutiérrez, Eduardo García, Mónica Martín, Víctor Jiménez Yuste, M.ª Teresa Álvarez Román

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 desequilibrio entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias que ocasiona 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 medioambiente 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).

El diagnóstico de PTI es un diagnóstico de exclusión, dado 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.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 54 años que acude a Urgencias en noviembre de 2020 derivada por su médico de atención primaria por trombocitopenia severa sin otras alteraciones analíticas. Clínicamente, refiere aparición de hematomas superficiales espontáneos en los miembros superiores (MMSS) y petequias en los miembros inferiores (MMII).

Se realiza nueva analítica en Urgencias, objetivándose 6.000/µL plaquetas con el resto de la analítica sin hallazgos patológicos. Ante la sospecha de PTI, se inicia tratamiento con prednisona 1 mg/kg/día (80 mg/día) e inmunoglobulinas a dosis de 1 g/kg/día durante 2 días. Se objetiva mejoría de las cifras de plaquetas y la dosis de prednisona se reduce progresivamente hasta su suspensión a finales de enero de 2021.

Durante los meses siguientes la paciente presenta las siguientes complicaciones **(Figura 1)**:

- Primera recaída en abril de 2021: la paciente presenta hematomas superficiales en MMSS y MMII espontáneos, y episodios de epistaxis autolimitados. Se objetiva en la analítica 13.000/µL plaquetas. Por tanto, se inicia tratamiento con prednisona 1 mg/kg/día e inmunoglobulinas a 1 g/kg/d en dosis única. Se realizan las siguientes pruebas complementarias:
  - Biopsia-aspirado de médula ósea con resultado de trombocitopenia de origen no central.
  - Estudio de autoinmunidad negativo (ANA, anti-Ro/SS-A, anticoagulante lúpico).

  Se suspende la prednisona el 25 de mayo de 2021. Mantiene cifras de plaquetas estables durante los siguientes meses.
- Segunda recaída en noviembre de 2022: en la analítica de control presenta 30.000/µL

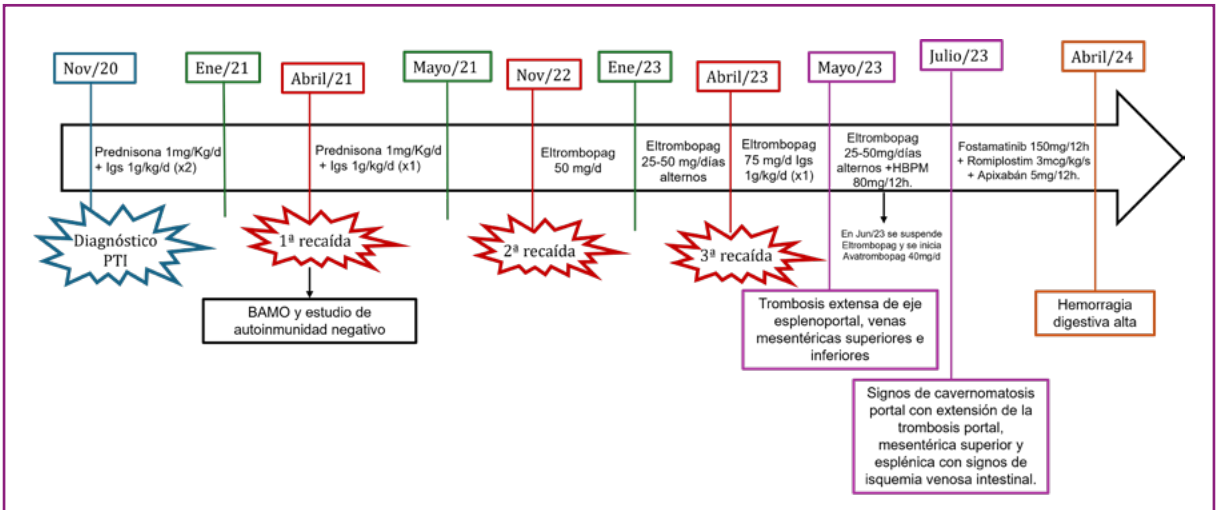

Figura 1

plaquetas sin clínica hemorrágica asociada. Se decide iniciar tratamiento con eltrombopag 50 mg, que se desciende a 25 mg a días alternos en enero de 2023. Los meses posteriores presenta cifras de plaquetas oscilantes, aunque siempre por encima de 50.000/µL.

- Tercera recaída en abril de 2023: refiere gingivorragia y equimosis en MMSS desde hace 2 días. Se realiza analítica, presentando 14.000/µL plaquetas. Se aumenta la dosis de eltrombopag a 75 mg y se pauta una dosis de inmunoglobulinas a 1 g/kg/día con recuperación de la cifra de plaquetas.

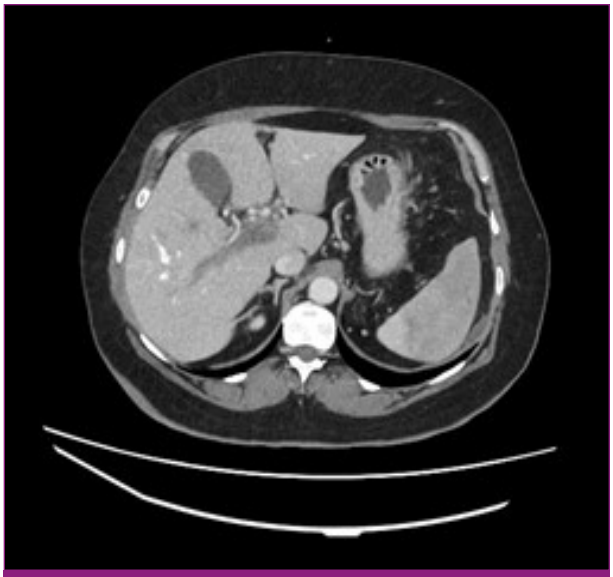

Figura 2

A principios de mayo de 2023, la paciente acude a Urgencias por dolor abdominal y diarrea; analíticamente, presenta 115.000/µL plaquetas y una PCR de 150 mg/L. Se realiza tomografía computarizada (TC) abdominal ante la sospecha de abdomen agudo **(Figura 2)**, objetivándose: trombosis extensa de eje esplenoportal, venas mesentéricas superiores e inferiores, con sufrimiento colónico asociado. Se maneja de forma conservadora por parte de cirugía general. Se disminuye la dosis de eltrombopag a 25-50 mg a días alternos y se inicia tratamiento con heparina de bajo peso molecular 80 mg cada 12 horas. Se realiza estudio de enfermedad tromboembólica, que resulta negativo.

En junio de 2023 se suspende eltrombopag ante la pérdida de la respuesta y se inicia tratamiento con avatrombopag 40 mg/día. Sin embargo, en julio de 2023 en la TC abdominal de control se objetiva signos de cavernomatosis portal con extensión de la trombosis portal, mesentérica superior y esplénica, con signos de isquemia venosa intestinal. Analíticamente, presentaba 86.000/µL plaquetas. Se solicita un nuevo estudio de enfermedad tromboembólica que resulta negativo, se suspende avatrombopag y se mantiene la anticoagulación. Se realiza una TC craneal y una tomografía por emisión de positrones (PET)-TC sin datos de malignidad.

Por lo tanto, se decidió comenzar con fostamatinib a una dosis de 150 mg cada 12 horas en julio de 2023. Se añadió tratamiento con romiplostim a una dosis de 3 µg/kg para mantener los niveles de plaquetas por encima de 50.000/µL y se continuó con el tratamiento anticoagulante utilizando apixabán a una dosis de 5 mg cada 12 horas.

Figura 3

Desde entonces, se ha llevado a cabo un seguimiento cercano debido a las fluctuaciones en los niveles de plaquetas. Se mantiene tratamiento con fostamatinib y apixabán, y recibe romiplostim a dosis de 3 µg/kg/semanal e inmunoglobulinas 1 g/kg/día según las cifras de plaquetas.

La paciente acude a principios de abril de 2024 a Urgencias por hematemesis con inestabilidad hemodinámica y anemización de 2 puntos de hemoglobina. Analíticamente, presenta 502.000/µL plaquetas y hemoglobina 7 g/dL. La paciente había tomado apixabán dos horas antes, por lo que se administra Beriplex® a dosis de 10 UI/kg por el alto riesgo trombótico, se transfunden 2 concentrados de hematíes y se realiza gastroscopia urgente **(Figura 3)**, en la que se objetivan 2 cordones varicosos grandes con puntos rojos que precisan ligadura con bandas elásticas.

Durante su estancia en la planta recibe tratamiento con sueroterapia, inhibidores de la bomba de protones, somatostatina, antibioterapia empírica con ceftriaxona y se trasfunden un total de 5 unidades de concentrados de hematíes.

Analíticamente, se objetiva progresivo descenso de la cifra de plaquetas (56.000/µL). Puesto que la paciente ha sido refractaria a múltiples líneas de tratamiento, junto con las complicaciones que ha presentado, se decide iniciar tratamiento con rituximab 375 mg/m^2, recibiendo la primera dosis durante el ingreso e inmunoglobulinas 1 g/kg/día durante 2 días.

Al alta, la paciente se mantiene con fostamatinib 150 mg/12 horas, rituximab semanal programado durante 4 semanas y se reintroduce anticoagulación con apixabán 5 mg/12 h. No ha presentado nuevos episodios de sangrado.

Discusión

Los pacientes con PTI no solo se enfrentan a un riesgo elevado de hemorragias, sino también a un mayor riesgo de trombosis venosa y arterial. Se han reportado eventos trombóticos incluso en pacientes con recuentos plaquetarios inferiores a 30.000/µL.

En cuanto a la patogenia del riesgo trombótico, se ha observado un incremento de factores procoagulantes y proinflamatorios, como el aumento de las plaquetas inmaduras, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y antinucleares, o la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET).

Además, los tratamientos utilizados para la PTI, como las inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.), los corticoides, la esplenectomía y los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) también pueden contribuir a este riesgo. Los pacientes tratados con AR-TPO muestran un riesgo procoagulante debido al incremento en los niveles de PAI-1, lo que resulta en la formación de coágulos más resistentes a la fibrinólisis. Esto se asocia con una mayor actividad procoagulante, apoptosis plaquetaria y una mayor exposición a fosfatidilserina (PS), lo que a su vez aumenta la superficie libre para la unión del complejo protrombinasa.

No obstante, hasta la fecha, no se han identificado claros predictores del riesgo trombótico específicos para los pacientes con PTI. Por tanto, ante un paciente con diagnóstico de PTI, es esencial tener en cuenta el riesgo trombótico, sobre todo en aquellos mayores de 60 años que presentan otros factores de riesgo asociados.

DESENMASCARANDO LA PTI. TROMBOCITOPENIAS HEREDITARIAS HUÉRFANAS EN LA ERA DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA

Marta Moreno Carbonell, Alicia Ortiz López, Diana Cares Aguiar, Cristina Pascual Izquierdo

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Introducción

Las trombocitopenias hereditarias (TH) constituyen un conjunto amplio y heterogéneo de enfermedades poco comunes caracterizadas por la reducción del recuento plaquetario y, a menudo, por una función plaquetaria anormal, lo que no solo predispone al sangrado, sino que también conlleva en ocasiones la presencia de manifestaciones sistémicas y/o el aumento de la predisposición a neoplasias mieloides.

Las TH resultan de mutaciones genéticas que afectan a genes involucrados en la diferenciación de megacariocitos y/o en la formación y eliminación de plaquetas. Identificar el gen causante puede ser un desafío y diagnosticarse a edades tardías, de forma que los pacientes inicialmente son clasificados erróneamente, llegando a recibir en ocasiones tratamientos inadecuados (como el caso de pacientes filiados como trombocitopenias inmunes recibiendo glucocorticoides sin ningún efecto beneficioso y con yatrogenia asociada).

Desde hace más de una década, el uso de los métodos de secuenciación masiva (NGS) ha permitido aumentar la tasa de diagnósticos contando con más de 40 genes. Sin embargo, a pesar de las mejoras constantes en el diagnóstico de estas entidades, la base genética de estas condiciones sigue siendo desconocida en casi el 50% de los pacientes.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 46 años en la actualidad.

En noviembre de 1994, a los 18 años, a raíz de una infección de las vías respiratorias altas es diagnosticada de trombocitopenia moderada-grave. En el estudio etiológico inicial destaca:

- Médula ósea normocelular con hiperplasia megacariocítica reactiva inespecífica.
- Ferropenia ligera con el resto de carenciales normales.

Con el diagnóstico de púrpura trombocitopénica de posible origen inmunológico, inicia tratamiento con deflazacort 1 mg/kg/día sin respuesta y con importante Cushing. Ante la ausencia de respuesta, ingresa en marzo de 1995 para su estudio; se inician inmunoglobulinas a dosis altas manteniendo los esteroides a dosis de mg/kg/día, sin respuesta (manteniendo 20.000 plaquetas con volumen plaquetario medio –VPM– de). En este momento, se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Serologías (todas negativas).
- Estudio de autoinmunidad (incluyendo anticuerpos antiplaquetarios): negativo.
- Los niveles de complemento fueron normales.
- Mínima disminución de IgA con IgG e IgM normales.
- Agregación plaquetaria: disminuida con adrenalina y colágeno, reversible al ADP, ausente con ácido araquidónico y normal con ristocetina.
- La hemostasia plasmática básica y la dosificación antigénica y funcional del factor de von Willebrand (FvW) estaban dentro de rango normal.

Ante la toxicidad del tratamiento (importante síndrome de Cushing), es retirado de forma progresiva para continuar el seguimiento sin tratamiento en consulta.

Rehistoriando en consulta, como fenotipo hemorrágico presenta epistaxis frecuentes desde la infancia y menstruaciones abundantes desde la menarquia. No presenta antecedentes familiares de trombocitopenia ni hemopatía en la familia.

Con el seguimiento posterior, la paciente mantiene plaquetas estables en 15-20.000 sin tratamiento. Inicia anticonceptivos orales combinados para el control de la metrorragia. En 2007, se actualizó el estudio diagnóstico:

- La paciente presentaba un recuento plaquetario de 16 × 10^3/µL, con un volumen de 11,5 fL (7,5-11). Sin otras citopenias.
- Un frotis de sangre periférica sin agregados plaquetarios, presentando plaquetas de talla grande y bien granuladas. No se observan inclusiones leucocitarias.
- Presenta un PFA-100 COL-EPI y COL-ADP de 243 (85-155) y > 300 segundos (70-111), respectivamente.

En este momento, se programa una extracción dentaria, con administración previa de 1 *pool* de plaquetas con un recuento a la hora de la transfusión de 66 × 10^3/µL plaquetas (recuento de 63 × 10^3/µL a las 24 horas) y sin ninguna incidencia hemorrágica.

En 2008, de nuevo se realiza extracción de cordales, previo soporte transfusional con 1 *pool* de plaquetas y tratamiento antifibrinolítico (1 g de ácido tranexámico cada 8 horas durante 2 días, por vía oral), sin incidencias hemorrágicas.

En 2021, sobre el estudio previo se realiza un panel de NGS, donde no se encuentra ninguna variante patológica sugestiva de trombocitopenia hereditaria.

En la actualidad, la paciente mantiene el seguimiento anual sin tratamiento, sin incidencias hemorrágicas y con recuentos de plaquetas de 16-17 × 10^3/µL, estables **(Figura 1)**.

Discusión

El caso que presentamos representa al paciente huérfano de diagnóstico en la era de la NGS.

Cada vez somos capaces de llegar al diagnóstico de certeza de más pacientes con las técnicas de biología molecular, pero este es un ejemplo de que aún quedan pacientes por diagnosticar. Como en el caso de nuestra paciente, una confirmación diagnóstica puede limitar

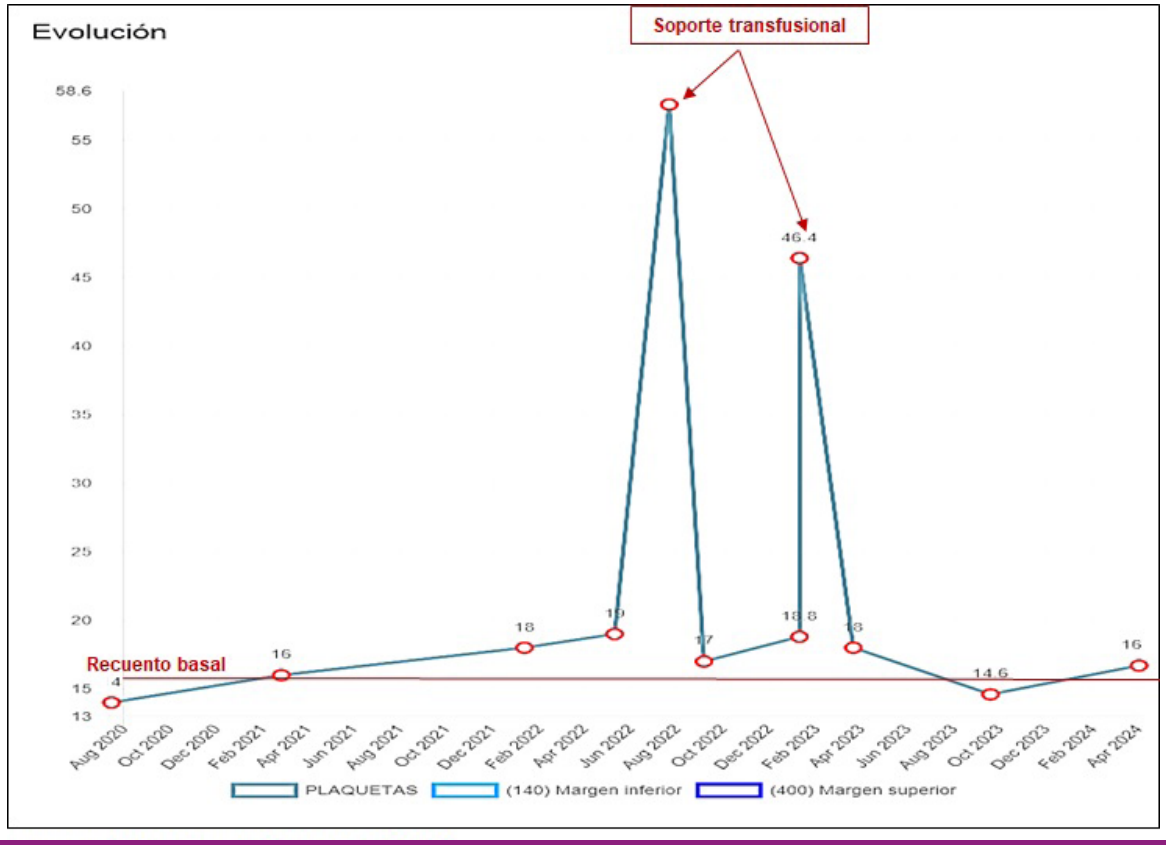

Figura 1. Evolutivo analítico desde 2020.

de forma importante la yatrogenia y los tratamientos fútiles que reciben estos pacientes. De hecho, en la cohorte de pacientes de nuestro centro, 13 de los 93 pacientes con sospecha de TH (50 con confirmación molecular) recibieron tratamiento esteroideo, sin respuesta en el 92% de ellos (1/13).

Esto sin tener en cuenta a aquellos pacientes en los que, en presencia de una variante asociada con predisposición a neoplasia mieloide y/o de aquellas variantes "sindrómicas", podemos realizar un seguimiento y un abordaje adecuados (tanto del paciente como de posibles familiares afectos).

Una solución para combatir este infradiagnóstico en pacientes huérfanos (tras pruebas funcionales y estudios de NGS se calcula que un 45-50% de los pacientes quedan sin diagnóstico) sería la secuenciación del exoma completo, asumiendo que el reto en este caso estará en la interpretación de los resultados en función de la clínica. En estos casos nos podría ayudar el análisis de la segregación familiar vía Sanger junto con el resto de las pruebas complementarias, como la citometría plaquetaria o las pruebas de agregación.

Bibliografía

Almazni I, Stapley R, Morgan NV. Inherited Thrombocytopenia: Update on Genes and Genetic Variants Which may be Associated With Bleeding. Front Cardiovasc Med. 2019;6:80. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31275945/.

Bastida JM, González-Porras JR, Rivera J, Lozano ML. Role of Thrombopoietin Receptor Agonists in Inherited Thrombocytopenia. Int J Mol Sci. 2021;22(9):4330. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33919295/.

Johnson B, Lowe GC, Futterer J, Lordkipanidzé M, MacDonald D, Simpson MA, et al.; UK GAPP Study Group. Whole exome sequencing identifies genetic variants in inherited thrombocytopenia with secondary qualitative function defects. Haematologica. 2016;101(10):1170-9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27479822/.

Palma-Barqueros V, Revilla N, Sánchez A, Zamora Cánovas A, Rodriguez-Alén A, Marín-Quílez A, et al. Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview. Int J Mol Sci. 2021;22(9):4521. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33926054/.

Yang Y, Muzny DM, Reid JG, Bainbridge MN, Willis A, Ward PA, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. N Engl J Med. 2013;369(16):1502-11. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24088041/.

PTI REFRACTARIA EN RESPUESTA AL TRATAMIENTO COMBINADO CON ROMIPLOSTIM Y FOSTAMATINIB

Esther Chica Gullón, Aída Frangadillo Suárez, Federico Santiago Herrera

Hospital Universitario de Getafe, Madrid

Introducción

La trombocitopenia inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida con un diagnóstico de exclusión. La variabilidad en el comportamiento clínico y en la respuesta al tratamiento reflejan su compleja fisiopatología y además la ausencia de biomarcadores específicos dificulta el diagnóstico, el seguimiento y la elección del tratamiento específico para cada paciente. La introducción en las últimas décadas de nuevas terapias ha permitido utilizar menos supresión inmune y mejorar la calidad de vida de estos pacientes, pero hay un porcentaje de ellos que no responde o lo hace de forma subóptima a las terapias de segunda línea para esta enfermedad.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 34 años sin antecedentes previos de interés, que acude a Urgencias en abril de 2021 por un cuadro de sangrado mucocutáneo con aparición de hematomas y petequias generalizadas tras jugar un partido de pádel. Unos días antes había tenido un episodio febril con clínica catarral por el que también consultó, diagnosticándose de infección por SARS-CoV-2 con test antigénico positivo. En la analítica se objetiva trombocitopenia severa con 5×10^3/L, sin otras citopenias. No se observan en el frotis de sangre periférica agregados plaquetarios ni otras alteraciones morfológicas.

En la anamnesis dirigida, niega la toma de fármacos, salvo paracetamol, en los días previos. Tampoco refiere ingesta de productos de herbolario ni de alcohol. No tiene antecedentes familiares conocidos de trombocitopenia. Niega también otros hábitos tóxicos.

En la exploración física solo destaca la presencia de hematomas y equimosis en los miembros superiores e inferiores, algunos en el tronco y la espalda, y algunas petequias en las piernas y periorbitarias. No se palpaban adenopatías ni visceromegalias.

Con respecto a las pruebas complementarias: bioquímica general con perfil hepático y renal sin alteraciones. Hormonas tiroideas, cuantificación de inmunoglobulinas, perfil férrico, vitamina B_{12} y ácido fólico normales. Anticuerpos antinucleares negativos. Serología para virus de la hepatitis B (VHB), C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) negativas.

anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anti-β_2-glicoproteína negativos. Ecografía abdominal y radiografía de tórax sin hallazgos patológicos. El estudio de poblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo en sangre periférica no objetivó poblaciones anormales. Inicialmente no se realizó estudio de médula ósea.

Es diagnosticado de trombocitopenia inmune en probable relación con infección por SARS-CoV-2.

Evolución y tratamiento

Se decide iniciar tratamiento de primera línea con corticoides (dexametasona 40 mg/día durante 4 días) de forma ambulatoria a petición del paciente. Tras el primer ciclo de dexametasona es valorado en consulta y ante la falta de respuesta se pauta un segundo ciclo a los 15 días, que tampoco es efectivo. Se decide iniciar tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día que se mantiene 3 semanas, descendiendo posteriormente de forma paulatina hasta suspender, con regular tolerancia y sin tampoco obtener respuesta, manteniéndose las plaquetas por debajo de 20 × 10^3/L.

Ante la falta de respuesta al tratamiento de primera línea, se realiza biopsia de médula ósea en julio de 2021 que muestra hiperplasia megacariocítica, ausencia de rasgos displásicos, ausencia de fibrosis y de poblaciones anormales tanto en el estudio citológico como de citometría de flujo y en el cilindro y el coágulo enviados a anatomía patológica. La citogenética también fue normal.

Se opta por iniciar tratamiento de segunda línea con análogos de los receptores de la trombopoyetina (TPO-RA). Comienza eltrombopag a dosis de 50 mg al día por vía oral (dejando ventana con la toma de alimentos lácteos), debiendo incrementar a la dosis máxima de 75 mg al día por falta de respuesta. A pesar de ello, el paciente continúa con trombocitopenia severa de 5 × 10^3/L y comienza de nuevo con sangrado mucocutáneo, en esta ocasión espontáneo, por lo que se administran inmunoglobulinas intravenosas a dosis de 0,4 g/kg/día durante 5 días, sin tampoco efectividad. Se realiza entonces *switch* a romiplostim subcutáneo comenzando con dosis medias de 5 µg/kg/semana y teniendo que escalar a la dosis máxima de 10 µg/kg/semana, con lo que se alcanzan cifras de plaquetas en torno a 20-25 × 10^3/L.

Ante la falta de respuesta reiterada, se replantea el diagnóstico. Se solicitan de nuevo estudios para descartar trombocitopenia secundaria (anticuerpos anti-DNA, anti-SmD, complemento C3 y C4, y *Helicobacter pylori* en heces) que no arrojan ningún resultado positivo.

En esta situación de PTI persistente, se le plantean al paciente como posibles opciones terapéuticas fostamatinib, anti-CD20 y/o esplenectomía (a pesar de que no había pasado un año aún desde el diagnóstico, como actualmente se aconseja). Se tienen en cuenta las preferencias del paciente, que no desea la cirugía ni el tratamiento con anti-CD20 y se opta por

fostamatinib en monoterapia como tratamiento de tercera línea, que se inicia en septiembre a dosis de 100 mg/12 horas con unas plaquetas de 21 × 10^3/L, debiendo subir a 150 mg/12 horas por aparición de nuevo de trombocitopenia severa de 5 × 10^3/L.

A pesar de la objeción del paciente a la esplenectomía, para ayudar en la toma de decisiones, se le plantea la realización de un estudio de cinética plaquetaria con plaquetas autólogas marcadas con indio en otro centro, ya que no está disponible en nuestro hospital. El resultado de dicho estudio **(Figura 1)** informa sobre una destrucción plaquetaria predominantemente hepática, por lo que descartamos la cirugía como una buena opción para nuestro paciente.

Dada la ausencia de respuesta a las distintas opciones farmacológicas de segunda línea en monoterapia, se decide asociar romiplostim (con el que sí había presentado cierto grado de respuesta) al fostamatinib, buscando sinergia con fármacos con distinto mecanismo de acción a finales de octubre de 2021. En noviembre de 2021, tras 2 semanas de tratamiento con ambos fármacos a dosis máxima, se obtiene respuesta completa (plaquetas > 100 × 10^3/L). Inicialmente, precisó ajuste de dosis de romiplostim por trombocitosis, llegando a suspender 2 dosis del fármaco, lo que llevó de nuevo a otro episodio de trombocitopenia severa (5 × 10^3/L).

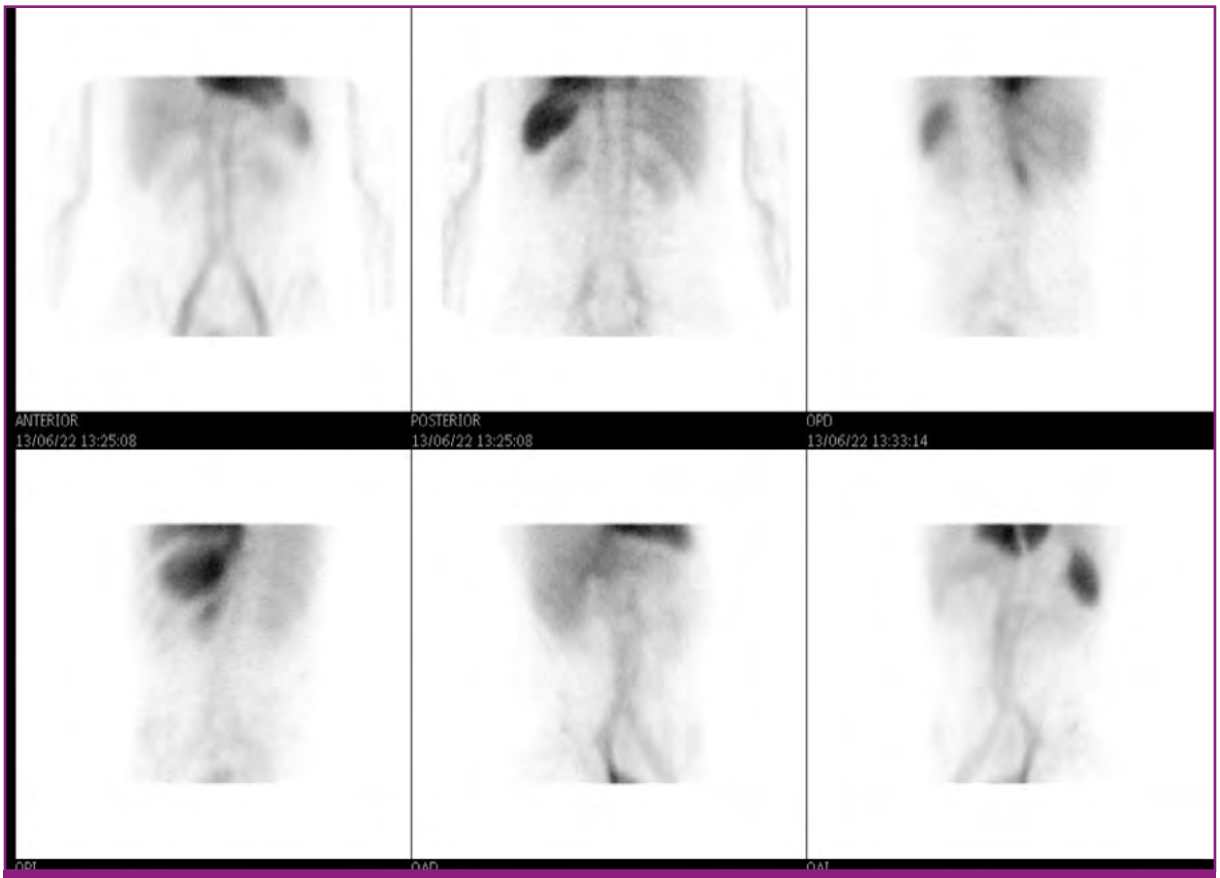

Figura 1

Desde marzo de 2022 está en tratamiento con ambos fármacos a dosis máxima de fostamatinib y variables de romiplostim, ajustadas según la cifra de plaquetas, con muy buena tolerancia y sin necesidad de medicación de rescate. Se ha intentado mantener con un solo fármaco de nuevo en agosto de 2023, sin conseguirlo.

La evolución en la cifra de plaquetas se representa en la **Figura 2**.

Discusión

El caso que presentamos es el de un paciente joven, con PTI crónica tras infección por SARS-CoV-2, que se ha mostrado refractario a corticoides, inmunoglobulinas intravenosas, eltrombopag, romiplostim y fostamatinib en monoterapia, que no desea esplenectomizarse y actualmente está en respuesta con un tratamiento combinado con romiplostim y fostamatinib.

La infección por SARS-CoV-2 puede provocar el debut de una trombocitopenia inmune. El diagnóstico y el manejo no difiere del realizado fuera de este contexto. La esplenectomía era un requisito necesario clásicamente para hablar de refractariedad en la PTI, pero en la práctica clínica habitual la cirugía no es una opción elegida en muchos casos. A efectos prácticos, se podrían considerar como refractarios a aquellos pacientes con respuesta insuficiente o subóptima a los tratamientos farmacológicos de segunda línea, como es el caso que exponemos. Aunque la esplenectomía es la terapia de segunda línea en el tratamiento de la PTI que ha demostrado más tasa de remisiones a largo plazo, actualmente se recomienda evitarla en el primer año tras el diagnóstico, lo que permite que más pacientes alcancen una posible remisión espontánea o inducida por el tratamiento antes de considerarla. La ausencia de factores predictivos de respuesta supone un problema a la hora de plantearla. En este sentido, los estudios de cinética plaquetaria pueden servir de ayuda para tomar una decisión respecto a la esplenectomía, pero no están al alcance de todos los centros.

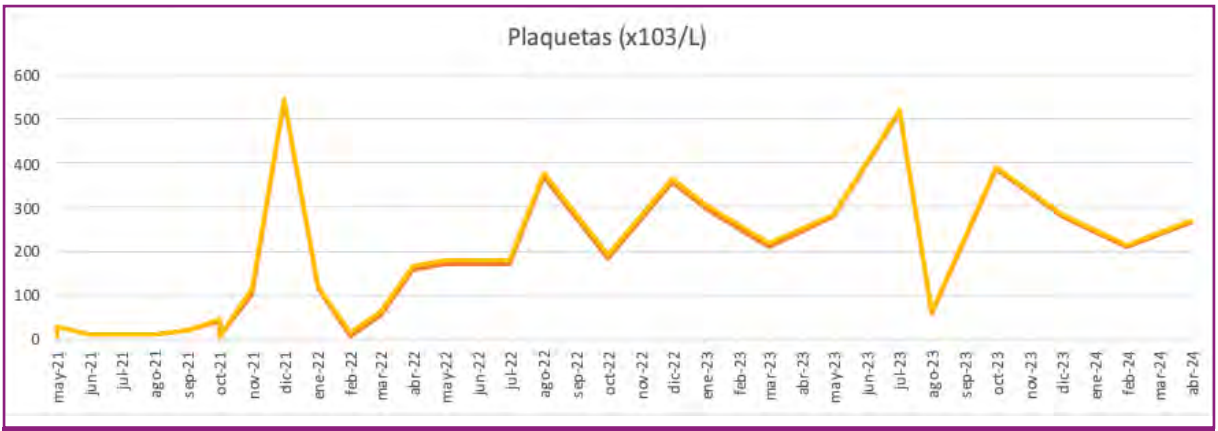

Figura 2

Conclusiones

- La introducción en las últimas décadas de nuevas terapias en la PTI ha permitido utilizar menos supresión inmune y mejorar la calidad de vida de los pacientes.
- A pesar de ello, continúa habiendo un grupo de pacientes que no responden a estos tratamientos, cuyo manejo supone un desafío y en los que el tratamiento no está estandarizado. En estos casos parece que son más eficaces las terapias combinadas, empleando fármacos con mecanismos de acción y toxicidades distintas.
- En el caso presentado se optó por combinar un fármaco que incrementa la producción plaquetaria (romiplostim) con otro que inhibe la fagocitosis dependiente de Syk de las plaquetas recubiertas de anticuerpos (fostamatinib).
- Se necesitarían estudios comparativos prospectivos para poder perfilar mejor a los pacientes que se pueden beneficiar de cada una de las opciones terapéuticas.

Bibliografía

Alharbi MG, Alanazi N, Yousef A, Alanazi N, Alotaibi B, Aljurf M, El Fakih R. COVID-19 associated with immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Hematol. 2022;15(2):157-66. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35025706/.

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. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33439486/.

Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. Blood. 2018;131(11):1172-82. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29295846/.

Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. Blood. 2016;128(12):1547-54. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27053529/.

Ghanima W, Gernsheimer T, Kuter DJ. How I treat primary ITP in adult patients who are unresponsive to or dependent on corticosteroid treatment. Blood. 2021;137(20):2736-44. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33827138/.

Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, et al.; RITP study group. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;385(9978):1653-61. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25662413/.

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. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794604/.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LA PTI: ESTUDIO DE UN CASO

G.E. Haces Tirado, V.M. Murillo Cortés, M.M. Moles Guerrero, C. García Castell, A. Argón Arcarazo, E.I. Castro, L.I. Sancho Val

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

Introducción

El manejo de la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) refractaria constituye un desafío clínico considerable. En este reporte de caso, presentamos el seguimiento de un paciente de 35 años, policía de profesión, diagnosticado con PTI en 2010. A lo largo de los años, el paciente ha experimentado múltiples recaídas y ha sido sometido a diversas líneas terapéuticas, adaptando su tratamiento según surgían nuevas opciones. La necesidad de un enfoque terapéutico intensivo se veía justificada por la naturaleza de su ocupación, expuesta a riesgos que podrían exacerbar las consecuencias de la trombocitopenia.

Motivo de consulta e historia clínica

Se trata de un varón de 35 años. Acude a Urgencias en marzo de 2010, por clínica hemorrágica en forma de petequias, equimosis y gingivorragia.

No tiene antecedentes médicos de interés. Trabaja de policía municipal. Niega síntomas de infección recientes ni toma de nuevos medicamentos.

Exploración física. Pruebas complementarias y diagnóstico

Sin hallazgos en la exploración física. En la analítica de Urgencias presentó plaquetopenia grave de 6.000/mm^3, sin otras alteraciones. Ingresa para completar el estudio.

Se diagnostica de PTI tras el estudio de exclusión que incluye serologías y estudio de inmunidad recomendados, aspirado de médula ósea compatible (hiperplasia megacariocítica) y pruebas de imagen de despistaje (radiografía de tórax y ecografía abdominal normales).

Tratamiento y evolución

Se inicia la primera línea con prednisona 1 mg/kg. Tras un mes, alcanzó respuesta completa. Presenta 5 recaídas entre 2010 (la primera en octubre) y 2018 en relación con procesos catarrales.

Siempre presenta respuesta a prednisona, aunque en alguna de ellas se utilizaron también inmunoglobulinas intravenosas (i.v.) y en una ocasión danazol, que se suspende rápido.

En julio de 2018 tiene una nueva recaída, con plaquetas de 16.000/mm^3. Se inicia una segunda línea con prednisona 1,5 mg/kg, azatioprina 100 mg/día y tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* (había dado positivo en la prueba del aliento). Alcanzó respuesta completa en un mes. Se retiran progresivamente los corticoides. El paciente termina abandonando azatioprina por molestias digestivas.

Se produce una nueva recaída en octubre de 2018, con plaquetas de 11.000/mm^3. Se inicia la tercera línea con prednisona 1,5 mg/kg y eltrombopag 75 mg/día. Se obtiene respuesta parcial, con plaquetas 69.000/mm^3. Se produce hipertransaminasemia con nueva serología de virus hepatotropos negativa. Se hace un intento de mantener eltrombopag a 50 mg/día, pero se pierde la respuesta y se suspende (normalizándose las enzimas hepáticas).

En diciembre de 2018 las plaquetas se encuentran en 19.000/mm^3. Se ofrece y acepta una cuarta línea con esplenectomía. Antes del procedimiento se realiza tomografía computarizada (TC) que descarta bazos accesorios y se completan las vacunaciones recomendadas. La cirugía tiene lugar el 15 de enero de 2019, con plaquetas de 40.000/mm^3 tras la administración de inmunoglobulinas en dos días previos al procedimiento. Al alta, las plaquetas se encuentran en 260.000/mm^3.

Una semana tras el alta acude por gingivorragias y se objetivan plaquetas de 5.000/mm^3. Se inicia la quinta línea con romiplostim. Pese al ajuste de dosis, tras 18 administraciones no se obtiene respuesta estable e incluso requiere administración de inmunoglobulinas i.v. puntualmente por clínica hemorrágica mucocutánea, astenia intensa y plaquetas < 20.000/mm^3.

En junio de 2019 persiste la falta de respuesta y se inicia la sexta línea con eltrombopag 75 mg/día (vigilando las transaminasas) y rituximab 375 mg/m^2 (4 dosis). No se consigue respuesta mantenida y sigue requiriendo inmunoglobulinas i.v. puntualmente.

Se inicia la séptima línea por falta de respuesta en octubre de 2019 con prednisona 1 mg/kg, eltrombopag y micofenolato de mofetilo 1.000 mg/12 horas (fuera de indicación para PTI). No se consigue respuesta y persisten los requerimientos de inmunoglobulinas.

En diciembre de 2019 se inicia la octava línea con danazol, romiplostim y se mantiene micofenolato a 1.000 mg/12 horas. Persisten los niveles inestables con requerimientos puntuales de inmunoglobulinas y ajustes de dosis por hipertransaminasemia.

Se inicia la novena línea en abril de 2020 con eltrombopag, romiplostim y prednisona 30 mg/día en combinación. En la revaluación presenta ANA positivos, por lo que se deriva a enfermedades autoinmunes. Finalmente, no cumple criterios estrictos para ninguna enfermedad, pero se añade azatioprina e hidroxicloroquina sin respuesta.

Se comienza con una nueva línea en junio de 2020, con eltrombopag, prednisona 30 mg/día, ciclosporina 100 mg/12 horas y atorvastatina (ni ciclosporina ni atorvastatina en indicación para PTI). No se consigue respuesta, continúa presentando crisis con clínica hemorrágica mucocutánea, astenia y requerimientos de inmunoglobulinas i.v. cada 7-10 días. Además, solicita la baja laboral por depresión y miedo a sangrados graves.

Se estudia su inclusión en un ensayo clínico con efgartigimod (anticuerpo monoclonal IgG1-Fc), pero se desestima por hipoalbuminemia persistente e incapacidad para alcanzar los umbrales de plaquetas mínimos. En este contexto, se repiten la TC, el aspirado medular, las serologías (incluyendo *H. pylori*) y la inmunidad, sin hallazgos.

En noviembre inicia fostamatinib 100 mg/12 horas, en ese momento sin indicación y sin posibilidad de dosis más altas, en un intento de cumplir los criterios del ensayo. Tras 8 semanas, las plaquetas se encuentran en 6.000/mm^3 y sigue con inmunoglobulinas a demanda (aunque se aprecia una mejoría subjetiva importante de la astenia y la intensidad de los sangrados). Se suspende y se inicia la duodécima línea con ciclofosfamida 50 mg/día, sin respuesta y con muy mala tolerancia por síntomas digestivos.

En abril de 2021 se aprueba como medicamento extranjero avatrombopag, primero a 20 mg/día y posteriormente a 40 mg/día. Consigue la desaparición de la astenia y la estabilización de las plaquetas entre 15.000 y 25.000/mm^3. Deja de requerir inmunoglobulinas y puede volver a trabajar en un puesto adecuado al riesgo.

Sin embargo, en julio de 2022 y pese a mantener estas cifras de plaquetas, ingresa desde Urgencias por un episodio de melenas con anemización de 2 g/dL de hemoglobina sobre su situación basal. Inicia la decimocuarta línea con fostamatinib 150 mg/12 horas asociado a avatrombopag 40 mg/día.

Consigue respuesta completa a las dos semanas, con plaquetas de 184.000/mm^3. Mantiene la respuesta durante 10 meses y se inicia la disminución de dosis de avatrombopag por plaquetas > 500.000/mm^3. Se consigue la retirada completa de avatrombopag manteniendo respuesta completa con fostamatinib 150 mg/12 horas en monoterapia **(Figura 1)**.

Discusión y conclusiones

El caso presentado pone en evidencia los desafíos clínicos y terapéuticos asociados con la PTI refractaria, especialmente en pacientes con una profesión de alto riesgo como la del paciente, quien trabaja como oficial de policía. Desde el momento del diagnóstico en 2010, el paciente se enfrentó a una enfermedad crónica que no solo amenazaba su salud, sino que también impactaba significativamente en su vida diaria y en su actividad laboral. El carácter impredecible de la PTI y la necesidad de un tratamiento intensivo generaron múltiples visitas al hospital, lo que sin duda afectó su calidad de vida y su capacidad para desempeñarse en su trabajo.

Figura 1

Cuando se diagnosticó inicialmente, las opciones terapéuticas disponibles eran limitadas. Sin embargo, el paciente experimentó múltiples recaídas a lo largo de los años, lo que llevó a la exploración de terapias alternativas. Es importante destacar que muchas de estas opciones terapéuticas fueron probadas antes de que fueran formalmente aprobadas, lo que refleja la urgencia de encontrar una solución efectiva para un paciente que enfrentaba una enfermedad resistente que limitaba su día a día.

Además, es importante descartar otras causas de trombocitopenia periódicamente, asegurándose de que se aborda adecuadamente la PTI del paciente y evitando tratamientos innecesarios o inapropiados.

La combinación terapéutica final que proporcionó una respuesta satisfactoria, avatrombopag y fostamatinib, es digna de destacar. Esta combinación es poco común y explorada incluso en la actualidad, lo que destaca la necesidad de seguir investigando y desarrollando nuevas estrategias terapéuticas para pacientes con PTI refractaria.

Bibliografía

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. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29696684/.

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. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24802775/.

Hughes DM, Toste C, Nelson C, Escalon J, Blevins F, Shah B. Transitioning From Thrombopoietin Agonists to the Novel SYK Inhibitor Fostamatinib: A Multicenter, Real-World Case Series. J Adv Pract Oncol. 2021;12(5):508-17. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34430061/.

Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, Allen LF. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2018;183(3):479-90. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191972/.

Newland A, Lee EJ, McDonald V, Bussel JB. Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. Immunotherapy. 2018;10(1):9-25. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28967793/.

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; 2023. Disponible en: https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2024/01/12/GUIA_GEPTI_2023.pdf.

MUJER DE 52 AÑOS CON TROMBOCITOPENIA INMUNE CON MÚLTIPLES COMPLICACIONES Y POSTERIOR DIAGNÓSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Victoria Murillo Cortés, Guillermo Haces Tirado, María del Mar Moles Guerrero, Clara García Castell, Alberto Argón Arcarazo, Ericka Castro, Luis Ignacio Sancho Val

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

Introducción

Presentamos el caso de una mujer de 52 años con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria (TIP) con una evolución tórpida, con necesidad de múltiples líneas de tratamiento en poco tiempo, con mala tolerancia a inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.) y mielofibrosis secundaria a romiplostim. También sufre recaídas con clínica hemorrágica grave en forma de hematoma cervical sofocante. Finalmente, la paciente también se diagnostica de lupus eritematoso sistémico y se inicia tratamiento con sulfato de hidroxicloroquina y belimumab, pudiendo suspender el tratamiento específico para la trombocitopenia inmune.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 52 años que se diagnostica de TIP en agosto de 2019 con clínica de hipermenorrea, gingivorragias, epistaxis, petequias y hematomas, y cifra de plaquetas de 9.000/µL. La paciente presentaba antecedentes de celiaquía, migraña basilar y síndrome de ovario poliquístico. Al diagnóstico, no hay hallazgos de interés en la exploración física ni en las pruebas complementarias, incluyendo aspirado de médula ósea compatible, autoinmunidad y serologías negativas. Se realiza también radiografía de tórax y ecografía abdominal sin hallazgos de interés.

Recibe tratamiento de primera línea con prednisona y alcanza respuesta completa. En septiembre de 2021 sufre la primera recaída, no responde a prednisona y precisa una segunda línea con eltrombopag, obteniendo así respuesta completa. Esta recaída tuvo lugar en relación con la vacunación para COVID, con anticuerpos antiplaquetarios negativos, estudio de la función plaquetaria global normal y nivel de factor XIII en rango hemostático.

Sufrió una tercera recaída que precisó tratamiento con romiplostim en diciembre de 2021. Tras 7 meses de tratamiento, la paciente presenta síndrome leucoeritroblástico en sangre periférica. Se le realiza aspirado de médula ósea que resulta seco y biopsia de médula ósea con hallazgo de fibrosis reticulínica de grado III y colágena, por lo que se suspende el fármaco. A los 6 meses de suspender romiplostim se repite la biopsia de médula ósea con resolución de la fibrosis.

En octubre de 2022 inicia tratamiento con fostamatinib con buena tolerancia y respuesta completa, y en diciembre sufre un hematoma cervical sofocante tras un acceso de tos que precisa traqueostomía y tratamiento con Ig i.v., al cual presenta importante reacción adversa cutánea.

Tras el hematoma cervical y la reacción adversa a Ig i.v., se plantea a la paciente la posibilidad de esplenectomía. También se descarta mediante aspirado de médula ósea y estudio molecular incompatibles la posibilidad de neoplasia mieloproliferativa.

En abril de 2023 presenta de nuevo un hematoma cervical sofocante, contralateral al previo, con necesidad de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), intubación orotraqueal y se trata con Ig i.v., 4 pulsos de dexametasona y fostamatinib. En esta ocasión, a pesar de la premedicación, la paciente presenta un cuadro de reacción a las Ig en forma de reacción cutánea, mialgias, hipertensión arterial y cefalea. Tras el segundo hematoma cervical, se pospone la cirugía para esplenectomía, ya que se sigue tratando con fostamatinib 150 mg/12 h con buena tolerancia y respuesta. No sufre recaídas posteriores.

Evolución posterior

En septiembre de 2023 se realiza paratiroidectomía inferior izquierda y hemitiroidectomía izquierda sin incidencias y con diagnóstico de adenoma paratiroideo muy vascularizado, siendo este el causante de los hematomas cervicales previos.

En julio de 2023, ya con una cifra de plaquetas estable, se realiza un nuevo estudio de autoinmunidad, ya que la paciente refiere cuadro de artralgias y mialgias, siendo valorada por parte del equipo de enfermedades autoinmunes y cumpliendo criterios clínicos y analíticos de lupus eritematoso sistémico (LES), con anticuerpos antinucleares positivos, anticuerpo lúpico positivo, anticardiolipinas IgG e IgM. Por lo tanto, se inicia tratamiento con sulfato de hidroxicloroquina 200 mg cada 12 horas y con belimumab 200 mg subcutáneo.

En enero de 2024 se ha podido suspender fostamatinib con éxito y actualmente la paciente se encuentra con cifras de plaquetas estables entre 130.000 y 167.000/µL, mejoría de la clínica articular y buena tolerancia al tratamiento.

Discusión

En este caso, la paciente presenta una trombocitopenia inmune refractaria a múltiples tratamientos, con necesidad de varias líneas diferentes en poco tiempo y sufre reacciones adversas a algunos de ellos.

La fibrosis medular secundaria a los agonistas del receptor de trombopoyetina recombinante (TPO-RA) tiene una frecuencia de entre el 1 y el 4%, siendo generalmente reversible y dependiente

de la dosis[1]. No existe un consenso claro sobre cómo monitorizar la fibrosis de la médula ósea en pacientes en tratamiento con TPO-RA. Cabe destacar que, a pesar de la buena eficacia de los agonistas TPO-RA, debemos tener en cuenta que más allá de las reacciones adversas comunes existen otras menos frecuentes que debemos conocer. En este caso, se realizó también estudio molecular y repetición de la biopsia tras discontinuar el fármaco para tener seguridad de que no existía una neoplasia mieloproliferativa crónica subyacente.

El uso de Ig i.v. consigue aumentar en entre 24 y 48 h los recuentos plaquetarios en un 85% de los sujetos[2]. Las reacciones a la infusión de Ig i.v. son frecuentes, pero normalmente de poca entidad y fácil resolución. Cuando la paciente comenzó a presentar reacciones a la infusión de Ig i.v., generó preocupación no poder disponer de este tratamiento en el futuro, dado que constituye una intervención de rescate rápida y eficaz en situaciones de urgencia con sangrado activo y nuestra paciente ya había presentado dos episodios muy cercanos en el tiempo que comprometieron su vida.

El concepto de trombocitopenia inmune secundaria (TIS) incluye todas las formas de trombocitopenia de mecanismo inmunológico, exceptuando la forma primaria. Puede deberse a inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales agudas o crónicas, fármacos o neoplasias. El global de TIS se estima entre el 8,7 y el 20%. En su patogenia se implica la inmunidad celular y humoral, con un mecanismo fisiopatológico complejo donde la tolerancia a los antígenos propios fracasa y aparece la autoinmunidad con linfocitos autorreactivos.

En el caso del LES, la trombocitopenia es muy frecuente, hasta en el 40% de los casos, y constituye un criterio diagnóstico de la entidad, así como lo son otras manifestaciones hematológicas como la anemia hemolítica y la leucopenia. La trombocitopenia puede darse de forma aguda en los brotes de la enfermedad, normalmente con recuentos plaquetarios muy bajos, clínica hemorrágica grave y buena respuesta a esteroides. En otros casos se puede superponer de forma crónica al trastorno independientemente de su actividad. En este caso, no suele responder a corticoides y la trombocitopenia suele ser leve o moderada[3].

Es muy frecuente, hasta en entre el 3 y el 16% de los pacientes, que se realice el diagnóstico de TIP previo al de LES[4], como sería el caso de nuestra paciente.

Se recomienda una primera línea igual que en la TIP con corticosteroides e Ig i.v., con la que se alcanzan buenas tasas de respuesta pero por lo general recaídas tempranas, como es en el caso que nos ocupa. El tratamiento con belimumab solo o en combinación es otra opción de tratamiento que ha tenido éxito. El tratamiento con belimumab y sulfato de hidroxicloroquina fue el elegido en el momento de diagnóstico de LES en nuestra paciente y desde entonces ha mantenido la respuesta con buena tolerancia, pudiéndose retirar el fostamatinib.

El belimumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 que se une e inhibe la forma soluble de Blys (estimulador de linfocitos B) y ha mostrado efectividad en el manejo del LES

acompañado de trombocitopenia inmune de forma establecida[5] y estudiada a largo plazo[6]. Sin embargo, hoy por hoy la literatura publicada es muy escasa respecto a su efectividad en casos asociados con TIS[6,7], no se incluyen datos sobre la cifra de plaquetas en estudios sobre el belimumab en LES[8] e incluso existen artículos recientes sobre la TIS a LES que no plantean el uso de este tratamiento[9].

Bibliografía

1. **Kim HY, Park SW, Kim JH, Kang JH, Lee WS, Song HN.** Romiplostim-related myelofibrosis in refractory primary immune thrombocytopenia: A Case report. Medicine (Baltimore). 2019;98(25):e15882. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31232923/
2. **Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P.** Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. Br J Haematol. 1999;107(4):716-9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10606875/
3. **Galanopoulos N, Christoforidou A, Bezirgiannidou Z.** Lupus thrombocytopenia: pathogenesis and therapeutic implications. Mediterr J Rheumatol. 2017;28(1):20-6. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32185250/.
4. **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; 2023. Disponible en: https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2024/01/12/GUIA_GEPTI_2023.pdf
5. **Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al.;** BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. Ann Rheum Dis. 2012;71(11):1833-8. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22550315/
6. **Nakayama K, Tamimoto Y, Nakayama T.** Successful treatment with belimumab for immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: A report of two cases. Mod Rheumatol Case Rep. 2023;8(1):69-73. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37718578/
7. **Dong J, Zhao L, Pan L, Wang H, Wang L.** Belimumab therapy for refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus patients with anti-phospholipid antibodies. Scand J Rheumatol. 2024;53(1):59-62. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37650252/
8. **Echeverria A, Posso-Osorio I, Figueroa C, Suso JP, Hormaza A, Bonilla-Abadía F, et al.** Efectos del belimumab en pacientes colombianos con lupus eritematoso sistémico: un estudio prospectivo observacional. Rev Colombiana Reumatol. 2017;24(3):159-63. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232017000300159
9. **Bashyal KP, Shah S, Ghimire C, Balmuri S, Chaudhary P, Karki S, et al.** Primary Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) and ITP Associated with Systemic Lupus Erythematosus: A Review of Clinical Characteristics and Treatment Modalities. Int J Rheumatol. 2024;2024:6650921. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38464849/

PTI MULTIRREFRACTARIA, UN RETO TERAPÉUTICO

Cristina Teresa Fuentes, Carlos Puerta, Ana García Bacelar, Diego Clavo, Adolfo Fernández, Carmen Santos, Rafael José Malaver, Pablo García Jaén, Evelyn Zapata, David Alonso, Elena Alejo, José María Navarro, Paola Núñez, Nuria Martín, Jaime Daniel Pallo, Íñigo Perales, Fernando Lorenz, José Ramón González Porras, José María Bastida

Hospital Universitario de Salamanca

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad con una fisiopatología compleja, en la que intervienen múltiples mecanismos que provocan un incremento en la destrucción de plaquetas y/o megacariocitos (mediada por autoanticuerpos, células T citotóxicas, complemento y/o desialilación, entre otros), junto con una inadecuada producción y diferenciación de estas, en la médula ósea[1,2]. El diagnóstico es de exclusión y en los últimos años estamos viendo un gran desarrollo de fármacos y nuevas dianas terapéuticas[3,4]. Por otra parte, el fracaso a diferentes líneas de tratamiento y/o la refractariedad a ellas supone un gran reto[3,5].

Recientemente, se ha propuesto una nueva definición para la PTI refractaria (PTIr), considerándose como el fracaso al tratamiento con rituximab, dos agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA) y al menos un fármaco inmunosupresor, además de presentar trombocitopenia muy grave ($P < 20 \times 10^9$/L y/o sangrado)[6]. En esta línea, el grupo francés, a través de su registro CARMEN, define este grupo de pacientes como difíciles de tratar (refractarios a romiplostim y eltrombopag) y muestra un incremento de los efectos adversos como sangrado, trombosis, infecciones, ingresos hospitalarios y mortalidad[7].

En el momento actual, carecemos de pruebas biológicas objetivas que nos permitan seleccionar subgrupos de pacientes que, en función del mecanismo predominante de la enfermedad, se puedan beneficiar de un determinado tratamiento. Las recomendaciones internacionales y/o la evidencia científica plantean el uso de fármacos combinados, especialmente con diferentes mecanismos de acción[6,8]. Se busca una sinergia entre la estimulación de la producción de plaquetas con TPO-RA y la supresión de los mecanismos inmunes. Hasta la fecha, la mayor experiencia es el uso con eltrombopag o romiplostim asociados con corticoides, micofenolato de mofetilo (MMF) o azatioprina. Nuevos fármacos aprobados como avatrombopag (AVA) y fostamatinib han mostrado eficacia en el rescate de pacientes difíciles de tratar, pero no hay datos suficientes en la vida real de su combinación con inmunomoduladores[6,8].

Con el presente caso clínico mostramos la eficacia de la combinación de AVA y MMF en un paciente con PTIr.

Caso clínico

Se trata de un paciente varón de 54 años que en 2011 consultó por hematomas espontáneos. Como antecedentes personales destacaba osteomielitis en la infancia. No refería hábitos tóxicos, con vida activa e independiente. No presentaba antecedentes familiares relevantes.

Al realizar la anamnesis solo refería un cuadro catarral la semana previa, sin cambios farmacológicos y la aparición de hematomas espontáneos de 24 horas de evolución. Durante la exploración física se objetivaron hematomas en el miembro superior derecho y el miembro inferior izquierdo, que se acompañaban de petequias diseminadas. No presentaba esplenomegalia ni otros hallazgos relevantes.

Tras su llegada a Urgencias, se repite la analítica, donde persistía trombocitopenia de grado 4. Se realizó frotis sin objetivarse agregados plaquetarios ni rasgos displásicos, por lo que se confirmó trombocitopenia real.

Evolución

Ante la sospecha de PTI, se inició prednisona 1 mg/kg/día con buena respuesta a esta y alcanzando respuesta completa tras 15 días desde el inicio del tratamiento. Se realizaron estudios de autoinmunidad, serologías de virus hepatotropos y test del aliento (*Helicobacter pylori*), que fueron negativos, y una radiografía de tórax y una ecografía abdominal sin hallazgos relevantes.

En 2019, el paciente acudió a Urgencias por un cuadro de hematomas espontáneos y epistaxis, secundarios a trombocitopenia de grado 4, tras la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se inició metilprednisolona 1 mg/kg/día y tras 18 días de tratamiento presentó un cuadro de hemorragia digestiva baja (con repercusión hematimétrica y hemoglobina de 7,8 g/dL) por la que se administraron inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v. 1 g/kg durante 2 días) sin respuesta. Dada la gravedad del cuadro y habiendo descartado otras causas de trombocitopenia (se realizaron estudios medulares que descartaron trombocitopenia central), se inició romiplostim (5 µg/kg/semana) sin lograr respuesta. Posteriormente, se comenzó tratamiento con rituximab (375 mg/m^2/semana por 4 dosis), de nuevo sin respuesta plaquetaria. En aquel momento se decidió el tratamiento combinado con eltrombopag (75 mg/día) y vinblastina (10 mg/semanal). Tras 10 días de tratamiento, se logra una respuesta parcial (RP), con resolución de la hemorragia digestiva baja.

Durante este ingreso, se realizó un despistaje de otras causas de trombocitopenia: biopsia de médula ósea que descarta trombocitopenia central, estudios de citometría negativos para hemoglobinuria paroxística nocturna, estudio de citogenética sin alteraciones y estudios de trombocitopenias secundarias, sin hallarse cambios patológicos.

Tras el alta, el paciente continuó el seguimiento en un centro sanitario privado permaneciendo asintomático, además de la discontinuación de eltrombopag. En 2023, el paciente fue derivado por un tercer episodio de PTI acompañado de hematomas espontáneos. Se realizó nuevamente una aproximación diagnóstica tras la recaída de la PTI y comenzó corticoterapia (dexametasona 40 mg/día durante 4 días cada 2 semanas), obteniendo inicialmente una RP. Sin embargo, perdió la RP tras 10 días de tratamiento, por lo que se decidió cambiar de alternativa terapéutica e iniciar la combinación de fostamatinib (100 mg/12 horas) y romiplostim (10 µg/kg/semana), que se suspendió por hepatotoxicidad de grado 2.

En ese momento, por la trombocitopenia grave con clínica mucocutánea, se decidió iniciar el esquema al que respondió previamente con eltrombopag-vinblastina, logrando respuesta clínica y siendo dado de alta, tras 6 semanas ingresado. Durante el seguimiento en consulta y ante la persistencia de trombocitopenia grave, junto con diátesis hemorrágica, se decidió iniciar AVA (20 mg/día durante 4 días y 40 mg/día durante 3 días) y MMF 500 mg/12 horas, alcanzando respuesta completa tras 15 días. En la actualidad (11 meses tras el inicio de esta combinación), el paciente mantiene la respuesta completa, reduciendo progresivamente el tratamiento con AVA (20 mg 2 días a la semana) y dosis de 500 mg/12 h de MMF.

Discusión

La PTIr es un reto terapéutico. En el momento actual hay múltiples ensayos clínicos de fármacos en monoterapia que pueden ser de utilidad en este tipo de pacientes[9]. Por otra parte, la mayor evidencia de combinaciones en este tipo de pacientes es con eltrombopag o romiplostim con fármacos inmunomoduladores. E. Crickx *et al.* mostraron que, en 39 pacientes con PTIr, las combinaciones de agonistas (romiplostim y eltrombopag) e inmunosupresores –principalmente MMF (54%) y azatioprina (36%)– permitieron conseguir respuestas en un 77%, con un tiempo medio de respuesta de 30 días, obteniendo respuestas mantenidas en un 66% de los pacientes. El 44% de los pacientes que recayeron lo hicieron tras una mediana de 15 meses. Además, hasta el 44% de los sujetos presentaron algún evento adverso, donde destacaron infecciones (13%) y trombosis (13%).

En nuestro caso, hemos utilizado dos nuevos fármacos de reciente aprobación. En primer lugar, el fostamatinib combinado con romiplostim, buscando un nuevo mecanismo de acción, que se tuvo que suspender por hepatotoxicidad, sin poder comprobar una posible respuesta recibiendo solo 3 semanas de tratamiento. Por otra parte, hemos rotado de TPO-RA, utilizando AVA, que ha mostrado unas tasas de respuesta > 60% en pacientes sin respuesta previa a otro TPO-RA[4,9] y en pacientes con múltiples líneas de tratamiento[4].

Conclusiones

- La combinación de AVA y MMF en nuestro paciente ha sido eficaz, sin requerir ingresos hospitalarios y sin presentar efectos adversos relevantes hasta la fecha.
- Esto ha permitido que nuestro paciente recupere la vida activa que presentaba antes del ingreso.

Bibliografía

1. **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. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794604/
2. **Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET.** The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood. 2009;113(26):6511-21. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19395674/
3. **Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al.** International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115(2):168-86. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846889/.
4. **Al-Samkari H, Nagalla S.** Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. Platelets. 2022;33(2):257-64. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33586606/
5. **Gudbrandsdottir S, Leven E, Imahiyerobo A, Lee CS, Bussel J.** Combination of thrombopoietin receptor agonists, immunosuppressants and intravenous immunoglobulin as treatment of severe refractory immune thrombocytopenia in adults and children. Br J Haematol. 2020;189(2):e37-e40. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32096213/
6. **Arnold DM, Clerici B, Ilicheva E, Ghanima W.** Refractory immune thrombocytopenia in adults: Towards a new definition. Br J Haematol. 2023;203(1):23-7. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37642211/
7. **Moulis G, Rueter M, Duvivier A, Mahévas M, Viallard JF, Comont T, et al.;** CARMEN-France Investigators Group. Difficult-to-treat primary immune thrombocytopenia in adults: Prevalence and burden. Results from the CARMEN-France registry. Br J Haematol. 2024;204(4):1476-82. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38267268/
8. **Crickx E, Ebbo M, Rivière E, Souchaud-Debouverie O, Terriou L, Audia S, et al.** Combining thrombopoietin receptor agonists with immunosuppressive drugs in adult patients with multirefractory immune thrombocytopenia, an update on the French experience. Br J Haematol. 2023;202(4):883-9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37247631/
9. **Al-Samkari H, Neufeld EJ.** Novel therapeutics and future directions for refractory immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2023;203(1):65-78. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37735554/

PTI MULTIRREFRACTARIA. EXPECTATIVAS CON LOS NUEVOS FÁRMACOS Y SUS COMBINACIONES

Laura Entrena Ureña, Alicia Delgado García

Hospital Universitario Virgen a de las Nieves, Granada

Introducción

Los tratamientos de segunda línea para la trombocitopenia inmune primaria (PTI) incluyen los análogos del receptor de la trombopoyetina y fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores. Lamentablemente, hasta un 20% de los pacientes no responde a los tratamientos convencionales. La combinación de ambos tipos de fármacos puede optimizar los resultados gracias al abordaje de diferentes vías fisiopatológicas, una mejor tolerancia y menos efectos adversos según las distintas asociaciones. Fostamatinib, un inhibidor de la tirosina cinasa esplénica (SYK) que bloquea la cascada de señales mediadas por SYK tras la activación de los FcγR, nos ofrece una nueva vía para el tratamiento de la PTI, que podría mejorar los resultados y/o disminuir toxicidades al combinarse con los análogos del receptor de la trombopoyetina.

Caso clínico

Se trata de un paciente de 76 años diagnosticado de PTI en 1999 con respuesta completa a corticoides e inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.) pero desarrollo de corticodependencia. Se le realiza esplenectomía en 2001 sin respuesta. Recibe tratamiento con rituximab hasta en 4 ocasiones, desde 2002 hasta 2012, con respuesta en todas ellas pero necesidad de tratamiento con corticoides de forma intermitente por recaídas constantes. Desde 2012, inicio de eltrombopag con dosis ajustadas a la cifra de plaquetas, con respuesta completa hasta 2017.

Desde entonces, presenta recaídas frecuentes que requieren rescate con dosis altas de corticoides e Ig i.v., presentando posteriormente trombocitosis reactivas. Se atribuye el aumento de plaquetas a las dosis altas de corticoides e Ig i.v. junto con el eltrombopag y se cambia a romiplostim, que se inicia en octubre de 2019, con nueva respuesta completa. Pese a la respuesta, el paciente presenta muy mal control de la cifra de plaquetas, con una evolución en dientes de sierra que sigue requiriendo rescates periódicos. Se añade entonces micofenolato de mofetilo que, por mala tolerancia digestiva, se sustituye por micofenolato de sodio en junio de 2021, con respuesta y estabilidad en la cifra de plaquetas.

En agosto de 2023 vuelve a recaer, con presencia de sangrado y mala respuesta a dexametasona e Ig i.v., pese a mantener romiplostim y micofenolato de sodio. Se cambia romiplostim por avatrombopag a dosis plenas durante un mes sin respuesta, volviendo a romiplostim a

dosis crecientes con nueva respuesta, pero continuidad de las oscilaciones en la cifra de plaquetas.

Ante el uso constante de corticoides, el paciente desarrolla un síndrome de Cushing con diabetes, obesidad de distribución central, cataratas, fragilidad capilar con púrpura muy extendida en los miembros superiores e inferiores, y osteopenia.

Con la dificultad para el ajuste de tratamiento y los importantes efectos adversos acumulados por el uso prolongado de corticoides, se decide cambiar a avatrombopag combinado con fostamatinib, ambos a dosis plenas. El paciente presenta respuesta completa a los 10 días y estabilidad en la cifra de plaquetas desde hace 4 meses, sin efectos adversos asociados y mejoría progresiva del síndrome de Cushing.

Discusión, conclusiones o interés del caso

En pacientes con falta de respuesta a la combinación de análogos de la trombopoyetina e inmunosupresores, las nuevas combinaciones con otros análogos y nuevos inmunosupresores son una alternativa que considerar. Hasta el momento, la combinación de avatrombopag y fostamatinib ha demostrado ser eficaz y segura, aunque se necesitan series más largas para respaldar estos datos.

Bibliografía

Mingot Castallano ME, Pedrote Amador B, Tomasello R, Ghanima W. Avatrombopag plus fostamatinib combination efficacy and safety in patients with immune thrombocytopenia. Blood. 2023;142(Supplement 1):2596. Diponible en: https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/2596/502429/Avatrombopag-Plus-Fostamatinib-Combination

Rodeghiero F. Recent progress in ITP treatment. Int J Hematol. 2023;117(3):316-30. Erratum in: Int J Hematol. 2023;118(1):151. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36622549/

DESAFÍOS TERAPÉUTICOS EN LA TROMBOCITOPENIA INMUNE SECUNDARIA: UN ENFOQUE INNOVADOR EN UNA PACIENTE CON INMUNODEFICIENCIA VARIABLE COMÚN Y CIRROSIS HEPÁTICA COMPLICADA CON HEMORRAGIA DIGESTIVA Y TROMBOCITOPENIA GRAVE

Denis Zafra Torres, Lucía Medina de Alba, Guillermo Ramos Moreno

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Motivo de consulta

Se trata de un paciente de 54 años que ingresa el 24 de octubre de 2022, con agudización de su trombocitopenia con recuento plaquetario hasta 1.000/mm^3 (basales de 50-70.000/mm^3) y anemización secundaria por sangrado, con necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por hematemesis.

Historia clínica. Antecedentes personales y enfermedad actual

Presentamos el caso de una mujer de 54 años con inmunodeficiencia variable común (IVC) de fenotipo linfoproliferativo con cirrosis hepática por hiperplasia nodular y esplenomegalia con cifra de plaquetas en torno a 60.000, leucopenia leve con linfopenia de 500/µL, sin anemia, quien desarrolló trombocitopenia inmune secundaria.

El diagnóstico de la IVC se realizó en 2012 a raíz de un ingreso por meningitis por *Streptococcus pneumoniae* y con antecedentes de infecciones respiratorias de repetición, sinusitis y otitis, incluida una de tipo micótico.

Las complicaciones derivadas de la IVC se presentan en la **Tabla 1**.

Exploración física

Al debut del ingreso presenta:

- Petequias y equimosis en el escote, la espalda, los miembros superiores y los inferiores.
- Pequeñas bullas hemorrágicas.
- Abdomen: globuloso, sin datos de ascitis, esplenomegalia gigante.

Tabla 1. Complicaciones derivadas de la inmunodeficiencia variable común (IVC)

Órgano afectado	Complicación	Tratamiento
Pulmón	Bronquiectasias en el lóbulo medio e inferiores con disminución de la DLCO SAHS	Inhaladores O_2 para la deambulación ATB: trimetoprima/sulfametoxazol y azitromicina L-X-V Inmunoglobulinas mensuales CPAP
Aparato digestivo	Hepatopatía cónica avanzada, con buena función hepática (A5 de Child Pugh) con datos de HTP e hiperesplenismo Varices esofágicas + HDA Angiodisplasias colon	Propranolol y ligadura Electrofulguración con argón
Tiroides	Bocio multinodular que afecta predominantemente al lóbulo derecho	Sin tratamiento
Infecciones	Meningitis en 2012 Neumonía incluida con *Pseudomonas aeruginosa* en 2012 Diarrea por *Clostridium difficile* en 2022	Tratamiento ATB

ATB: antibiótico; CPAP: presión positiva continua en la vía respiratoria; DLCO: difusión de monóxido de carbono; HDA: hemorragia digestiva alta; HTP: hipertensión pulmonar; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño

Diagnóstico. Tratamiento y evolución

Ingresa el 24 de octubre de 2022, con trombocitopenia agudizada con recuento plaquetario descendente hasta 1.000/mm³ (basales de 50-70.000/mm³) y anemización secundaria por sangrado digestivo. Se reportaron complicaciones hemorrágicas en forma de sangrado cutaneomucoso y hematemesis con necesidad de ingreso en la UCI con intubación orotraqueal. Requirió politransfusión de hematíes y plaquetas y somatostatina durante 5 días.

Al debut, el 24 de octubre de 2022 recibió tratamiento con corticosteroides (1 bolo de metilprednisolona 60 mg y dexametasona 40 mg × 4 días) e inmunoglobulina intravenosa (60 g × 2 días); posteriormente, prednisona en dosis descendentes hasta el 14 de febrero de 2023. Además, se administró una dosis puntual de ciclofosfamida 500 mg y de hierro intravenoso.

Experimentó las siguientes complicaciones durante el ingreso: infección nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* por la que recibió tratamiento con ceftazidima/avibactam y un episodio de infección por *Clostridium difficile*, que se trató con vancomicina con buena evolución.

El tratamiento inicial con corticosteroides e inmunoglobulina intravenosa no fue suficiente para lograr una respuesta favorable después de una semana. Ante la mala evolución, desde la UCI la consideraron ya no subsidiaria de nuevas intervenciones en caso de nueva complicación hemorrágica. Ante esto, desde medicina interna se interconsultó con hematología para la valoración de otros tratamientos.

Nos encontramos ante una paciente con una trombocitopenia de probable naturaleza inmune secundaria a un proceso de desregulación de su sistema inmune por la IVC. Además, con historial de alergia a rituximab que nos limitaba el tratamiento (aunque se solicitaron pruebas de alergia para plantear obinutuzumab, que finalmente no fue necesario). Ante la necesidad apremiante de mejorar la cifra de plaquetas y la ausencia de una primera línea ya instaurada se optó por utilizar agonistas de la trombopoyetina con acción rápida (romiplostim). Se administraron dosis escalonadas de romiplostim y se ajustaron las dosis posteriores para evitar complicaciones trombóticas. Recibió dosis hasta 6 µg/kg, alcanzando una cifra de plaquetas al 10.º día de 30.000 y el 14.º su cifra basal de 70.000.

A través de este enfoque, se logró un aumento gradual en el recuento plaquetario, alcanzando cifras de plaquetas basales con una dosis de mantenimiento en 3 µg/kg. Además, se introdujo sirolimus el 4 de noviembre de 2023 a 3 mg y dosis de mantenimiento que se ha podido ir reduciendo hasta 1 mg, como un inmunosupresor poco común en el tratamiento de la trombocitopenia inmune secundaria. Si bien el sirolimus no es el fármaco de elección habitual, se ha informado en la literatura médica sobre su uso exitoso. Se utilizó para abordar la IVC y reducir el riesgo de complicaciones neoproliferativas e infecciosas.

Las pruebas complementarias se detallan en la **Tabla 2**.

La **Figura 1** muestra un gráfico con la evolución de las cifras de plaquetas.

Tabla 2. Pruebas complementarias

Órgano afectado	Tratamiento
Biopsia de médula ósea	Hiperplasia megacariocítica. No infiltración por síndrome linfoproliferativo por CMF o infección AP: leve infiltrado linfocitario de distribución intersticial y con formación de aislados agregados intertrabecular y paratrabecular, constituido predominantemente por linfocitos T (CD3/CD5, LEF1+), con linfocitos B acompañantes (CD20+). Reactivo
PET/TC	Adenopatías a nivel mediastínico e inguinal sin incremento de la actividad metabólica. Esplenomegalia de 23 cm
Gastroscopia urgente al ingreso	No varices esofágicas pero sí una mucosa congestiva con patrón en mosaico y manchas rojas con hematina adherida y restos hemáticos frescos

CMF: citometría de flujo; PET/TC: tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada

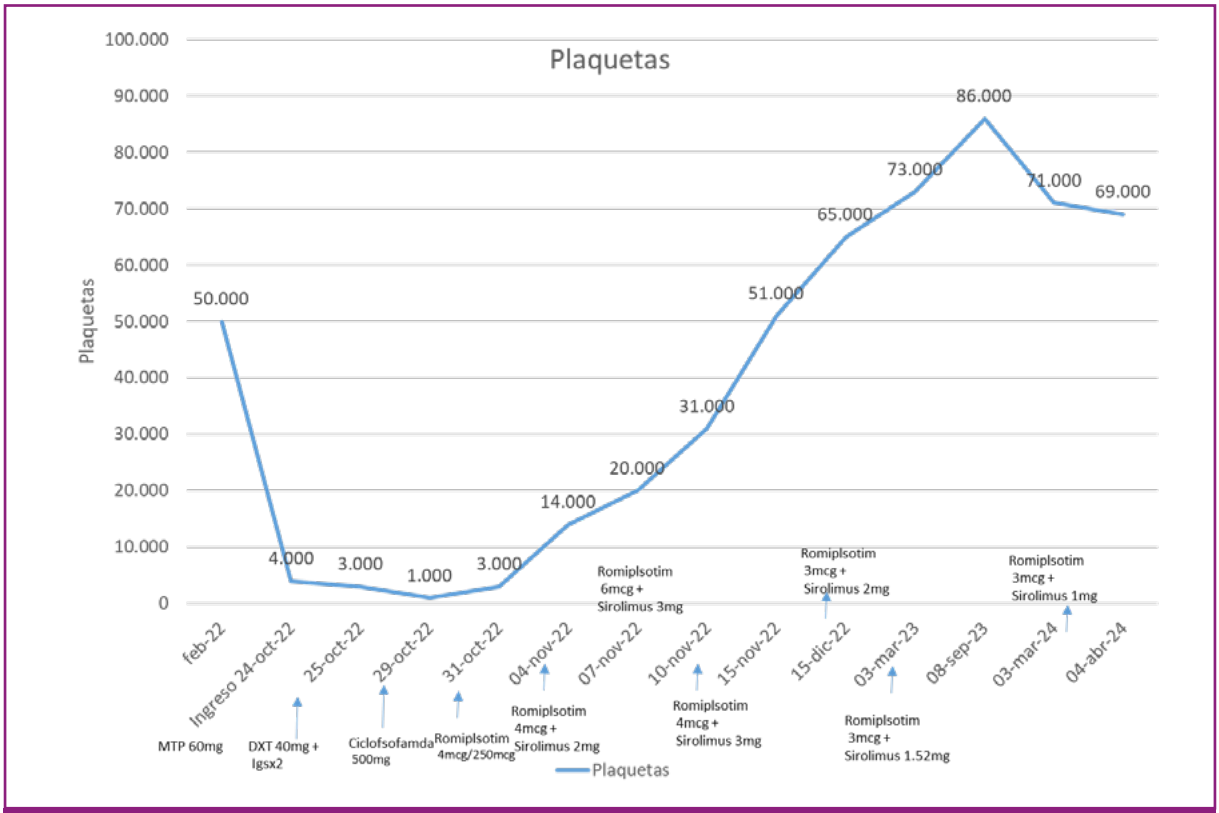

Figura 1. Evolución de la cifra de plaquetas.

Conclusiones

- Este caso clínico destaca la importancia de considerar un enfoque terapéutico individualizado en casos poco frecuentes como el descrito.
- El uso secuencial de romiplostim y sirolimus ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la trombocitopenia inmune secundaria en esta paciente con IVC y cirrosis hepática.
- Además, resalta la importancia de buscar soluciones imaginativas con la evidencia disponible en el tratamiento de pacientes complejos y pluripatológicos.
- El seguimiento de la paciente demuestra la eficacia del tratamiento manteniéndose libre de nuevas recaídas e incluso con estabilidad del proceso linfoproliferativo sin aumento del riesgo infeccioso o trombótico.
- Es de interés la recopilación de más datos en casos similares, no solo de trombocitopenias inmunes primarias, que pueden contribuir al conocimiento y manejo de estas complicaciones poco comunes.

Bibliografía

Bride KL, Vincent T, Smith-Whitley K, Lambert MP, Bleesing JJ, Seif AE, et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. Blood. 2016;127(1):17-28. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26504182/

Deenick EK, Morey A, Danta M, Emmett L, Fay K, Gracie G, et al. Reversible Suppression of Lymphoproliferation and Thrombocytopenia with Rapamycin in a Patient with Common Variable Immunodeficiency. J Clin Immunol. 2018;38(2):159-62. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29350338/

Wang D, Cassady K, Zou Z, Zhang X, Feng Y. Progress on the efficacy and potential mechanisms of rapamycin in the treatment of immune thrombocytopenia. Hematology. 2022;27(1):1282-9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36469708/

TROMBOCITOPENIA INMUNE ASOCIADA A LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: UN PROBLEMA MUCHO MÁS COMPLEJO

Camilo Veloza-Morales, Carla Ayza Farrerons, Irene Carrión-Barberà, Tarek Carlos Salman-Montes, Anna Pros-Simón, María Mónica González Farre, Blanca Sánchez-González, Jordi Monfort Faure

Hospital del Mar/Parc de Salut Mar, Barcelona

Motivo de consulta

La paciente consulta al Servicio de Urgencias en enero de 2024 por disnea de pequeños esfuerzos y lesión en la extremidad inferior izquierda.

Antecedentes personales

Se trata de una mujer de 88 años, parcialmente dependiente para las actividades básicas de la vida diaria, sin deterioro cognitivo, alérgica al naproxeno y sin hábitos tóxicos. Como antecedentes que destacar presenta:

- Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial (HTA) y dislipemia (DL) en tratamiento médico, diabetes mellitus (DM) de tipo II en tratamiento con antidiabéticos orales (ADO).
- Enfermedad renal crónica (ERC) de grado 3A no filiada.
- Lupus eritematoso sistémico (LES) diagnosticado en 1976 con clínica articular y cutánea (anticuerpos antinucleares –ANA– y anticuerpos anti-ADN de doble cadena –dsDNA– positivos). Tratamientos realizados: al diagnóstico se inició tratamiento con cloroquina (se retiró por escotomas bilaterales) y posteriormente recibió tratamiento con leflunomida desde 2012 hasta su retirada en 2022 por remisión. En octubre de 2023 se inició ácido micofenólico hasta dosis máximas y prednisona 20 mg/día.
- Síndrome antifosfolípido (SAF) secundario (triple positivo): como complicaciones derivadas presentó tromboembolismo pulmonar (TEP), trombosis venosa profunda (TVP) y accidente cerebro vascular (ACV) en 2017, en tratamiento anticoagulante con acenocumarol hasta el año 2023, con múltiples interrupciones debido al debut de trombocitopenia inmune (PTI secundaria).
- PTI secundaria: inicia el seguimiento por el Servicio de Hematología en agosto de 2023 en el contexto de trombocitopenia. Recibió, desde el momento del diagnóstico hasta el

ingreso en reumatología, múltiples líneas de tratamiento tanto ambulatorio como intrahospitalario (último ingreso en diciembre de 2023), dentro de los que se incluyen: ácido micofenólico hasta alcanzar dosis plenas, prednisona 60 mg/día en pauta descendente, ciclos de rituximab semanal (375 mg/m^2) durante 4 semanas, ***bolus*** de metilprednisolona 20 mg/día durante 4 días, inmunoglobulinas intravenosas en varias ocasiones y fostamatinib 100 mg/12 horas, sin lograr un respuesta plaquetaria sostenida. Asimismo, requirió la suspensión de la terapia anticoagulante en varias oportunidades, ante cifras de plaquetas < 30.000/µL. El último ingreso se produjo en diciembre de 2023.

Enfermedad actual

La paciente acude a urgencias en enero de 2024 por un cuadro de disnea de pequeños esfuerzos y platipnea asociado a dolor torácico de características opresivas con irradiación a la espalda y el cuello, que inició a los pocos días de ser dada de alta del último ingreso por hematología en el contexto de una recaída plaquetaria (diciembre de 2023). Al interrogatorio dirigido mencionaba la aparición de una pequeña pápula eritematosa, no dolorosa ni pruriginosa, en la cara lateral de la rodilla derecha, de aparición espontánea, no relacionada con traumatismos ni lesiones previas en dicha localización, progresando hasta presentarse en forma de placa eritematosa, caliente y dolorosa, orientada como celulitis, por lo que recibió cobertura antibiótica con amoxicilina/clavulánico.

No presenta otra clínica sugestiva de conectivopatía ni infección y se decide su ingreso hospitalario para el estudio y el control evolutivo.

Exploración física

- Piel y mucosas: normocoloreada, se evidencian pequeños hematomas en resolución en los antebrazos, lesión eritematosa de bordes mal delimitados, caliente, ligeramente dolorosa al tacto, localizada en la cara lateral externa de la rodilla derecha. No se aprecian aftas orales, placas de alopecia ni otras lesiones sugestivas de conectivopatía.
- Tórax: normoexpansible, ruidos cardiacos sin soplos audibles, pero aumentados en frecuencia, campos pulmonares con murmullo vesicular conservado, sin sobreagregados.
- Abdomen: depresible, masa a nivel epigástrico, móvil, no dolorosa al tacto. Resto del abdomen anodino, sin visceromegalias ni signos de irritación peritoneal.
- Extremidades: pulsos distales simétricos, sin edemas.

Pruebas complementarias al ingreso y durante su estancia hospitalaria

Análisis sanguíneo

- Bioquímica: glucosa 100 mg/dL, urea 184 mg/dL, creatinina 2,57 mg/dL, filtrado glomerular (CKD-EPI) 16 mL/min, sodio 136 mmol/L, K 3,60 mmol/L, Cl 94 mmol/L, bilirrubina 0,5 mg/dL, AST 31 U/L, fosfatasa alcalina 56 U/L, calcio 7,8 mg/dL, proteína C reactiva 2 mg/dL, troponina 136 ng/mL, pro-BNP 796 pg/mL.
- Hemograma: hemoglobina 11,6 g/dL, hematocrito 33%, volumen corpuscular medio (VCM) 93 fL, leucocitos 4.580/µL, neutrófilos 2.990/µL, linfocitos 1.550/µL, plaquetas 194.000/µL.
- Tiempos de coagulación: tiempo de protrombina 11,9 segundos, tiempo de tromboplastina parcial activada 23,2 segundos, dímero D 8385 µg/L.

Análisis de orina

- Uroanálisis: urea 1.629 mg/dL, creatinina 78,3 mg/dL, Na 21 mmol/L, K 32,9 mmol/L, Cl < 20 mmol/L.
- Sedimento de orina: no patológico.

Análisis microbiológicos

- Frotis de las heridas de las extremidades inferiores (08/01/2024): negativo.
- Cultivo de la primera biopsia cutánea (15/01/2024): negativo para aerobios, anaerobios, micobacterias y hongos.
- Cultivo de la segunda biopsia cutánea (23/01/2024): negativo para aerobios, anaerobios y hongos. Aislamiento de bacilos ácido alcohol resistentes (*Mycobacteroides chelonae*).
- Toxina *Clostridium difficile* (24/02/2024): negativo.
- Coprocultivos (24/01/2024): negativos.
- Cuantificación de ADN de citomegalovirus (CMV) (17/01/2024): 126 UI/mL.
- Cuantificación de ADN de CMV (26/01/2024): 1.030 UI/mL.
- PCR de virus respiratorios (SARS-CoV-2, virus sincitial respiratorio –VRS– gripe A y B 04/01/2024): negativo.
- PCR VRS (26/01/2024): positivo.

Pruebas de imagen

- Angiotomografía computarizada de tórax (06/01/2024): extenso TEP bilateral, con características que podrían sugerir una naturaleza crónica (trombos excéntricos, alguna microcalcificación y bandas). Mínimo reflujo de contraste en las venas suprahepáticas. A nivel del ventrículo y la orejuela izquierda se observan unas imágenes pseudonodulares e hipodensas, mal definidas. Opacidades pseudonodulares bilaterales sugestivas de infartos pulmonares.
- Eco-Doppler venosa (09/01/2024): trombosis de la vena poplítea con material hiperecogénico en su interior, no compresible ni permeable, con múltiples colaterales permeables.
- Ecocardiograma transtorácico (10/01/2024): se descartaron imágenes de trombos por este método diagnóstico. Ventrículo derecho no dilatado, TAPSE 24 mm. Aurícula derecha no dilatada con gradiente transmitral de 30 mmHg. Insuficiencia tricúspide leve con presión sistólica arterial pulmonar de 40 mmHg. Hipertensión pulmonar ligera.
- Tomografía por emisión de positrones (22/01/2024): signos de TEP bilateral conocidos. Derrame pleural bilateral de predominio izquierdo normometabólico, sugestivo de proceso inflamatorio/infeccioso. Múltiples lesiones hipermetabólicas en el tejido celular subcutáneo de las extremidades inferiores de predominio derecho, sugestivas de proceso inflamatorio/infeccioso.

Pruebas histopatológicas

- Biopsia de piel (15/01/2024): cambios compatibles con paniculitis neutrofílica septal y lobulillar con focos de abscesificación.
- Biopsia de piel (23/01/2024): fragmento cutáneo con inflamación aguda y crónica moderada con signos de abscesificación de predominio en dermis media y profunda.

Diagnóstico

- Paniculitis infecciosa por *Mycobacteroides chelonae*.
- TEP agudo bilateral y TVP poplítea derecha probablemente secundarios a la suspensión de la anticoagulación en una paciente con SAF.
- Infección por VRS.

Tratamiento y evolución

La paciente ingresó a cargo de reumatología para el estudio de la clínica respiratoria. Durante el ingreso se realizan numerosas pruebas tanto de laboratorio como de imagen,

diagnosticando de TVP poplítea y TEP en la paciente, que precisó durante ingresos previos la suspensión de la anticoagulación por riesgo elevado de sangrado en contexto de plaquetopenia grave. Inicialmente, ante la estabilidad de las cifras plaquetarias > 50.000/µL y como parte del tratamiento, se administra heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis de 1 mg/kg/día que posteriormente se reduce a 0,5 mg/kg/día por descenso de las plaquetas < 50.000/µL, requiriendo en varias ocasiones nuevamente la suspensión de la anticoagulación debido a la oscilación en las plaquetas.

Asimismo, ante la necesidad de estabilizar las cifras plaquetarias, la paciente precisó en varias ocasiones la administración de *bolus* de metilprednisolona, así como ajuste de la inmunosupresión.

A lo largo de la evolución, la lesión cutánea inicial observada en la extremidad inferior derecha fue aumentando de tamaño, asociando, además, la aparición de nuevas lesiones papulopustulosas confluyentes en ambas extremidades inferiores **(Figura 1)** y algunas lesiones nodulares aisladas en los antebrazos. Se obtuvieron biopsias y se aumentó la dosis de inmunosupresores, considerando el contexto de la paciente y las características de las lesiones como posible paniculitis lúpica, a pesar de lo cual presenta aparición de nuevas lesiones en los brazos y la cara.

Tras valorar los hallazgos histológicos **(Figura 2)**, a pesar de resultados iniciales microbiológicos negativos –Gram, técnica de Schiff (PAS), cultivos para bacterias y hongos negativos– y a la espera del resultado del cultivo de micobacterias, se decide ampliar la cobertura antibiótica de manera empírica asociada a antifúngicos.

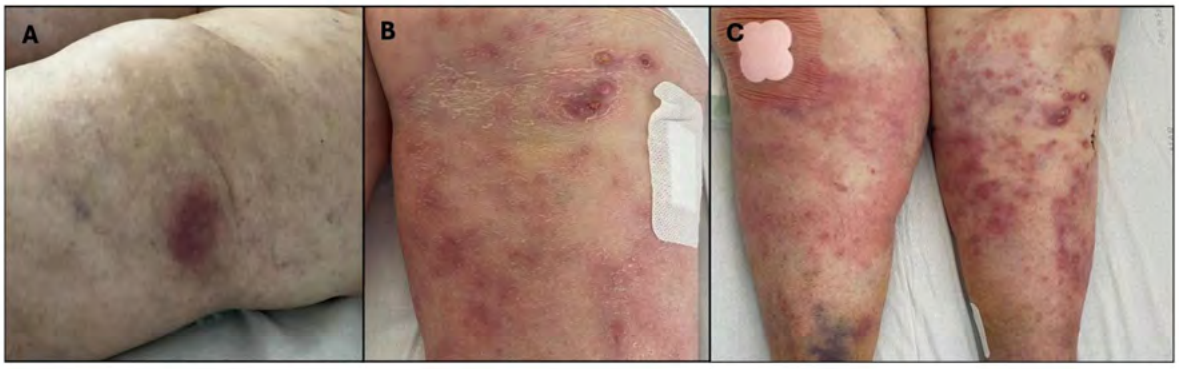

Figura 1. En las imágenes, se ve la progresión de las lesiones en las extremidades inferiores. En la imagen A se observa una lesión eritematosa de aproximadamente 3 × 5 cm, sobreelevada, de bordes bien definidos, no exudativa ni descamativa. En las imágenes B a C, se aprecia la aparición de múltiples lesiones que comprometen ambas extremidades inferiores, algunas de estas correspondientes a pústulas y otras a pápulas de bordes mal definidos, que confluyen hasta formar grandes placas eritematosas.

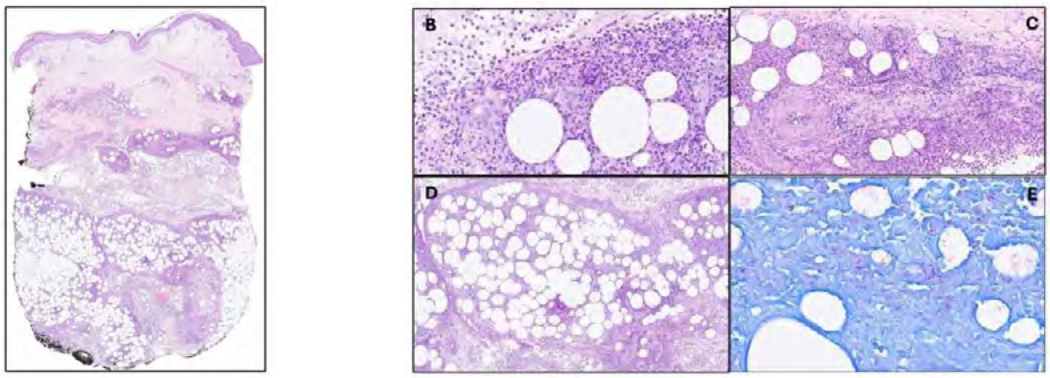

Figura 2. A: fragmento cutáneo en el que se identifican cambios de paniculitis septal y lobulillar con focos de abscesificación (H&E, × 20); B-D: detalles del componente inflamatorio, constituido en su mayoría por leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, linfocitos maduros e histiocitos (H&E, × 70, × 100, × 350); E: presencia de bacilos ácido alcohol resistentes en el seno del componente inflamatorio paniculítico (Ziehl-Neelsen, × 400).

Durante el ingreso, la paciente presenta descompensación de sus patologías de base asociada a infección respiratoria por VRS, entra en insuficiencia respiratoria y finalmente fallece. *A posteriori* se recibe el resultado de cultivo de micobacterias concluyente para M*ycobacterium chelonae*.

Discusión

Este caso clínico ejemplifica la dificultad del manejo de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas. Por un lado, está la necesidad de considerar y revaluar constantemente el riesgo/beneficio de la terapia inmunosupresora *versus* el riesgo de infección. Esta paciente presentaba una trombocitopenia autoinmune de difícil control en el contexto de su LES + SAF, con descenso grave de las cifras plaquetarias a niveles que suponen un alto riesgo de sangrado e incluso riesgo vital. Por ello, se tuvo que intensificar marcadamente la inmunosupresión con objeto de intentar lograr el control hematológico.

Sin embargo, la paciente presentaba unas lesiones cutáneas de difícil diagnóstico, que acabaron estando en contexto de una infección oportunista típica de pacientes inmunodeprimidos, la cual puede presentar altas tasas de resistencias antibióticas y requerir un tratamiento extenso y no exento de efectos secundarios.

Por otro lado, la trombocitopenia autoinmune obligó a la retirada de la anticoagulación en varias ocasiones en una paciente de edad avanzada, con poca movilidad, con anticuerpos del SAF y durante un ingreso, todo ello factores de riesgo de trombosis y que acabaron ocasionando que la paciente presentase dos complicaciones trombóticas de gravedad con repercusión de órgano vital en forma de infartos pulmonares y probable hipertensión pulmonar.

Conclusiones

Es de esencial importancia considerar los pacientes con enfermedades autoinmunes en su globalidad, valorando las múltiples complicaciones que pueden surgir tanto de su patología de base como de efectos secundarios del tratamiento y de sus comorbilidades, así como las interacciones entre todas ellas.

Bibliografía

García-Río I, Fernández-Peñas P, Fernández-Herrera J, García-Díez A. Infección cutánea por Mycobacterium chelonae. Revisión de seis casos. Actas Dermosifiliogr 2002;93(10):584-7. Disponible en: https://www.actasdermo.org/es-infeccion-cutanea-por-mycobacterium-chelonae--articulo-13041822

Henkle E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts. Clin Chest Med. 2015;36(1):91-9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25676522/

Olivares L, Fandiño M, Pardal PF, Cortiñas MEP, Maronna E. Infección cutánea por Mycobacterium chelonae. Dermatol Argent. 2011;17:446-50.

USO DE AVATROMBOPAG EN BICITOPENIA, ¿TODO EN UNO?

Alicia Ortiz López, Marta Moreno Carbonell, Diana Casares Aguiar, Cristina Pascual Izquierdo

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida sin causa identificable, cuya patogenia es compleja y cuyo diagnóstico es de exclusión, siendo la respuesta a los tratamientos específicos la mejor confirmación diagnóstica.

El tratamiento de la PTI debe tener como objetivo mejorar el recuento de plaquetas, de modo que se reduzca el riesgo de hemorragia con efectos adversos mínimos relacionados con el tratamiento.

Se dispone de varias opciones de tratamiento de segunda y tercera línea para pacientes que no responden a los tratamientos de primera línea (como corticosteroides e inmunoglobulina intravenosa), que incluyen esplenectomía, rituximab, fostamatinib y los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA), asociándose estos últimos a una tasa de respuestas duraderas más alta que con los anteriores tratamientos previamente mencionados.

Avatrombopag es un TPO-RA de segunda generación aprobado para el tratamiento de la PTI en adultos refractarios o con respuesta insatisfactoria a otros tratamientos, así como para el tratamiento de la trombocitopenia en adultos con enfermedad hepática crónica antes de un procedimiento invasivo. Es un fármaco generalmente bien tolerado, asociado con una alta tasa de respuestas duraderas en PTI, lo que permite disminuir la necesidad de corticoesteroides, reduciendo así la aparición de efectos adversos.

Caso clínico

Se trata de un varón de 21 años, sin antecedentes personales de interés, que es derivado al Servicio de Urgencias en 2014 (a los 11 años de edad) por neutropenia y trombocitopenia severas objetivadas en un hemograma de control.

En la anamnesis refiere la aparición de petequias en las extremidades inferiores junto con epistaxis, las cuales se objetivan en la exploración física, sin encontrar adenopatías ni hepatoesplenomegalia. Niega infecciones recientes.

Analíticamente, destaca una cifra de plaquetas de 2.000/m^3 con una neutropenia de 200/mm^3. No presenta alteraciones en el estudio morfológico de sangre periférica. En el estudio de extensión (que incluye serologías, autoinmunidad, Coombs directo, subpoblaciones linfocitarias, dosificación de inmunoglobulinas, estudio de clonalidad linfocitaria) presenta unos anticuerpos antineutrófilos positivos como único hallazgo relevante. Se realiza aspirado y biopsia de médula ósea, mostrando un número incrementado de megacariocitos, sin anormalidades morfológicas, sugiriendo un origen inmune de las citopenias.

Con ello, es diagnosticado de trombocitopenia y neutropenia de origen periférico, probablemente inmune.

Recibió tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas con respuesta completa, aunque transitoria, llegando a precisar a lo largo de un año (2014) varios ingresos por agravamiento de las citopenias, sangrado mucocutáneo leve, fiebre y aparición de aftas, sin respuesta a las inmunoglobulinas.

Se decide iniciar tratamiento de segunda línea con micofenolato de mofetilo en enero de 2015, con respuesta inicial de plaquetas pero con agravamiento de la neutropenia, lo que obliga a suspenderlo al mes y medio de su inicio. Tras ello, inicia sirolimus en abril de 2015, con buena respuesta de ambas citopenias, que mantiene durante 6 años, hasta volver a presentar pérdida de la respuesta en junio de 2021.

Tras ello, se mantiene sin tratamiento durante un año y medio, recibiendo corticosteroides e inmunoglobulinas en los episodios de recaída. Mantiene en todo momento neutropenia moderada.

Se realiza la transición desde la consulta de pediatría a hematología de adultos a la edad de 20-21 años del paciente, donde se amplió el estudio (con inmunofenotipo de sangre periférica, tomografía computarizada –TC– *body*, estudio molecular con panel de secuenciación de nueva generación –NGS–, valoración por inmunología y reumatología, etc.), nuevamente sin hallazgos.

Con ello, ya en seguimiento por nuestra parte y con 21 años de edad, se decide el inicio en abril de 2023 de eltrombopag a 50 mg al día, con respuesta errática de las plaquetas y persistiendo neutropenia moderada, por lo que al año (en enero de 2024) es sustituido por avatrombopag 20 mg al día, tratamiento que mantiene hasta la actualidad (desde hace 4 meses) con cifras normales tanto de plaquetas como de neutrófilos desde su inicio **(Figura 1)**.

Discusión

Avatrombopag ha demostrado ser eficaz en pacientes con PTI, con pocos efectos secundarios, ausencia de hepatotoxicidad, facilidad de uso como medicamento oral y falta de interacciones entre alimentos y medicamentos.

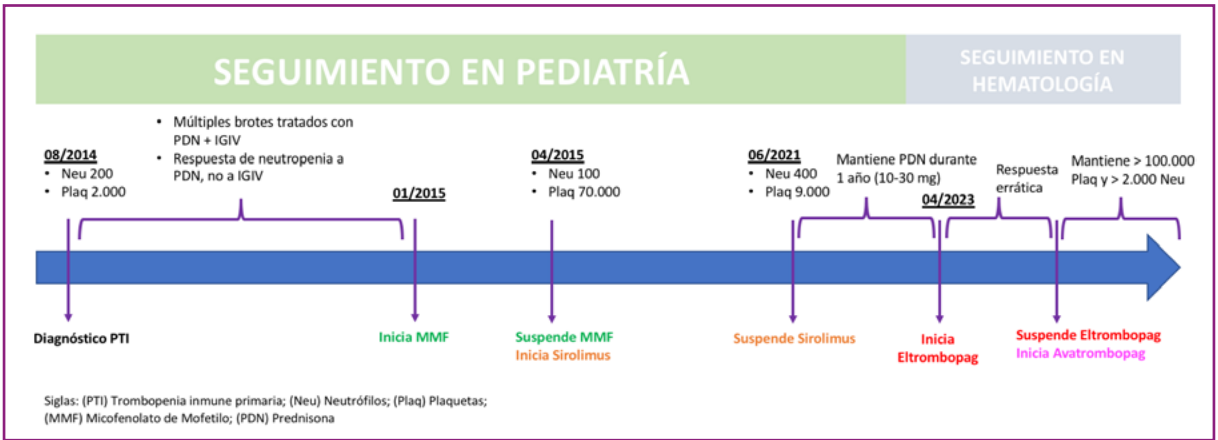

Figura 1

Hay evidencia sobre la eficacia del uso de análogos de la trombopoyetina (romiplostim y eltrombopag), con indicación de eltrombopag para el tratamiento de la aplasia medular en pacientes no candidatos a un trasplante hematopoyético. Sin embargo, todavía no se dispone de evidencia del uso de avatrombopag en este contexto.

Este caso clínico es interesante ya que, por un lado, sugiere la muy probable eficacia subyacente de avatrombopag, al igual que el resto de los TPO-RA, en la mejoría de otras citopenias y, además, abre una nueva posibilidad de su uso, pudiendo llegar a formar parte del escenario de tratamiento de otras citopenias inmunes.

Sin embargo, son necesarios estudios que demuestren esta posible eficacia de avatrombopag en la mejoría de otras citopenias distintas a la trombocitopenia, así como su mecanismo de acción (todavía no bien elucidado con el resto de los TPO-RA), su seguridad y su impacto clínico.

Bibliografía

Bal G, Fabian D, Maia D, Ringel F, Salama A. Effect of thrombopoietin receptor agonists on leukocyte and haematopoietic stem and progenitor cells in the peripheral blood of patients with immune thrombocytopenic purpura. Ann Hematol. 2017;96(12):2045-56. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28965224/

Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, Olnes MJ, Scheinberg P, Bevans M, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. Blood. 2014;123(12):1818-25. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24345753/

Gilreath J, Lo M, Bubalo J. Thrombopoietin Receptor Agonists (TPO-RAs): Drug Class Considerations for Pharmacists. Drugs. 2021;81(11):1285-305. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34160821/

Kuter DJ. The structure, function, and clinical use of the thrombopoietin receptor agonist avatrombopag. Blood Rev. 2022;53:100909. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34815110/

Lozano ML, Sanz MA, Vicente V (coords.). Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Recomendaciones del grupo de trabajo de la SEHH y GEPTI. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH); 2020. Disponible en: https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf

Markham A. Avatrombopag: A Review in Thrombocytopenia. Drugs. 2021;81(16):1905-13. Erratum in: Drugs. 2021;81(18):2169. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34709601/

Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, Desmond R, Tang Y, Dumitriu B, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N Engl J Med. 2012;367(1):11-9. Erratum in: N Engl J Med. 2012;367(3):284. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22762314/

Virk ZM, Kuter DJ, Al-Samkari H. An evaluation of avatrombopag for the treatment of thrombocytopenia. Expert Opin Pharmacother. 2021;22(3):273-80. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33095074/

SWITCH AND COMBINATION: MÁS ALLÁ DEL ANÁLOGO DE LA TROMBOPOYETINA EN MONOTERAPIA

A. Blanco Sánchez, G. Ramos Moreno, E. Parra Virto, M. Poza Santaella, R. Gil Manso, D. Gil Alós, R. Colmenares Gil, G. Carreño Gómez Tarragona, R. Ayala Díaz, J. Martínez López, D. Zafra Torres

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Introducción

El desarrollo reciente de nuevos fármacos para el tratamiento de la PTI (análogos de trombopoyetina, fostamatinib, entre otros) ha revolucionado el manejo de esta enfermedad. No solo eso, sino que ha permitido también redescubrir antiguos fármacos que parecían obsoletos. Aún queda mucho por aprender acerca de la forma en que podemos secuenciar estos medicamentos, así como de las mejores combinaciones, todo lo cual augura una mayor personalización en el tratamiento de esta enfermedad en el futuro inmediato.

Motivo de consulta

Se trata de una mujer de 50 años que acude a Urgencias por cefalea y equimosis.

Antecedentes

Natural de Bolivia, sin viajes recientes a su país de origen. Sin antecedentes familiares ni personales previos al proceso actual. No tomaba ningún tratamiento previo.

Había precisado ingreso entre el 13 y el 15 de febrero de 2024 por sangrados mucocutáneos con plaquetopenia grave. Concretamente, había acudido a Urgencias de nuestro hospital por gingivorragia de una semana de evolución, petequias en los miembros inferiores, cefalea y epistaxis autolimitada, objetivando plaquetopenia grave (3.000/µL) sin otras alteraciones en el hemograma, con frotis sin agregados y sin otras alteraciones morfológicas. La paciente refería como posible desencadenante una infección de las vías respiratorias altas los días previos al inicio de la sintomatología hemorrágica.

Dada la ausencia de alteraciones analíticas adicionales, con juicio clínico de PTI se inicia el tratamiento de primera línea con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día (60 mg/día) e inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.) 1 g/kg/día durante 2 días.

Como otras pruebas complementarias, se realiza un test de Coombs directo con resultado negativo, serologías para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) y lúes negativas, serología del virus de la hepatitis B (VHB) compatible con infección pasada (HbSAg negativo, antiHbSAg positivo, antiHbCAg positivo), así como un panel de autoinmunidad con resultado negativo (C3 y C4 en el rango de la normalidad).

Dada la buena respuesta, con aumento de plaquetas a 47.000/µL a los 2 días del inicio del tratamiento, se decide el alta y la continuación del tratamiento corticoide en su domicilio con seguimiento en consultas.

Enfermedad actual

Acude de nuevo a Urgencias el 20 de febrero (5 días después del alta) por reaparición de petequias en los miembros inferiores (tras la resolución progresiva desde el anterior ingreso), así como cefalea occipital.

Exploración física

Petequias en los miembros inferiores de mayor extensión respecto al alta, bullas hemorrágicas en la mucosa yugal y paladar sin sangrado activo.

El resto de la exploración sistémica y neurológica es anodina.

Pruebas complementarias

De forma urgente:

- Hemograma: hemoglobina 14,2 g/dL, hematocrito 40,8%, hemoglobina corpuscular media (HCM) 31,2 pg, volumen corpuscular medio (VCM) 90,1 fL, concentración de HCM (CHCM) 34,7 g/dL, amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) 12,9%, plaquetas 3.000/µL, volumen plaquetario medio (VPM) 9,2 fL, leucocitos 4.500/µL, neutrófilos 2.100/µL, linfocitos 1.600/µL, monocitos 300/µL, eosinófilos 300/µL, basófilos 100/µL.
- Bioquímica: glucosa 89 mg/dL, creatinina 0,6 mg/dL, filtrado glomerular (CKD-EPI) > 90 mL/min, ALT 16 U/L, AST 16 U/L, GGT 23 U/L, LDH 222 U/L, bilirrubina 0,6 mg/dL, ferritina 140 ng/mL, PCR 0,12 mg/dL.
- Coagulación: AP 104%, tiempo de protrombina (TP) 11 s, International Normalized Ratio (INR) 0,97, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) 31 s, fibrinógeno derivado 356 mg/dL.
- Tomografía computarizada (TC) craneal: sin signos de patología intracraneal aguda.

De forma rutinaria:

- TC *body*: sin hallazgos significativos.
- Citología del aspirado de médula ósea: médula ósea hipercelular sin aumento de megacariocitos (proporción normal sin atipias). No se objetivan datos de displasia en ninguna de las series hematopoyéticas ni infiltración por células atípicas.
- Citometría de flujo del aspirado de médula ósea: no se objetiva infiltración por linfoma B.
- Biopsia de médula ósea: médula ósea trilineal, normocelular, con hiperplasia megacariocítica. No se observan datos de displasia por esta técnica.
- Perfil hepático: llamativamente, desde el 20/3 la paciente muestra transaminasitis de grado 1. Se ampliará por ello una carga viral de VHB que resultó negativa y se interconsultó a medicina del aparato digestivo.

Diagnóstico

PTI que da la impresión de ser refractaria a corticoides.

Tratamiento y evolución

Se inicia el tratamiento de segunda línea con un análogo de la trombopoyetina. Por preferencia posológica de la paciente se inicia romiplostim, recibiendo las siguientes dosis con la siguiente evolución de las plaquetas:

- 22/2: 3 µg/kg (10 días tras el inicio de prednisona).
- 28/2: 5 µg/kg.

Ante la falta de respuesta, el 5/3 se decide añadir fostamatinib (100 mg/día) y micofenolato (500 mg/12 h). Se inicia igualmente entecavir como profilaxis anti-VHB. Presenta buena tolerancia los días siguientes, sin desarrollo de hipertensión, cefalea, síntomas digestivos u otros efectos adversos.

- 6/3: 7 µg/kg.

El 11 de marzo, pese a la ausencia de respuesta, se decide el alta para el seguimiento ambulatorio, dada la ausencia de sangrados de mayor grado que 1.

- 13/3: 7 µg/kg.

El 20/3, ante la persistencia de falta de respuesta (plaquetas < 10.000/µL), se solicita un panel de secuenciación de nueva generación (NGS) de genes relacionados con aplasia en la

muestra de médula ósea (resultados negativos). Además, se decide cambiar romiplostim por avatrombopag (40 mg/día durante 3 días y posteriormente 20 mg/día). Se decide avatrombopag ante la mencionada alteración del perfil hepático, que para entonces era de grado 2.

La paciente presenta elevación progresiva de las plaquetas, alcanzando > 100.000/µL el 2/4 (2 semanas tras el inicio de avatrombopag), retirándose micofenolato por la alteración del perfil hepático. Actualmente mantiene cifra de plaquetas en torno a 200.000, habiéndose resuelto la alteración del perfil hepático.

Discusión y conclusiones

Este caso refleja en nuestra opinión algunos de los aspectos más controvertidos y novedosos en el tratamiento de la PTI: el *switch* entre análogos de la trombopoyetina (aspecto aún más novedoso si se tiene en cuenta la reciente aprobación de avatrombopag) y la combinación de análogos con medicamentos inmunosupresores o de otro tipo.

En cuanto al *switch*, pese a compartir un mecanismo de acción común, la unión y la activación del receptor de la trombopoyetina, ciertas diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas podrían explicar la demostrada ausencia de resistencia cruzada. Y parece demostrada en función de la información recogida de estudios retrospectivos de pacientes en los que se realizó el **switch**. Así lo muestran González-Porras *et al.*[1], quienes encontraron una tasa de respuestas del 77,5% tras el cambio de agonista. Su revisión recogió una cifra no desdeñable de 209 pacientes procedentes de 18 publicaciones, siendo el principal motivo de *switching* la falta de respuesta. Por otro lado, demostraron que cuando el cambio es motivado por otras razones (tolerancia, preferencia...), se mantiene la respuesta con el nuevo agonista.

Por otro lado, el *switch* parece ser exitoso en ambas direcciones (desde romiplostim a eltrombopag y viceversa). Además, aparentemente la efectividad es mayor cuando se produce una pérdida de respuesta al primer análogo (resistencia) frente a la refractariedad primaria (en cuyo caso la probabilidad de respuesta parece ser menor, entre el 33 y el 59%), ya que en estos casos suelen operar mecanismos diversos, por lo que serían pacientes candidatos a combinación de fármacos[1].

En cuanto a esto último, existe ya suficiente evidencia a favor de la combinación de análogos con fármacos inmunosupresores (sobre todo micofenolato a bajas dosis)[2]. Otra opción atractiva consiste en la combinación de avatrombopag y fostamatinib. Aunque la evidencia disponible en la literatura sobre esta combinación es escasa, existen casos reportados que parecen mostrar un buen perfil de seguridad y una alta tasa de respuestas[3].

Considero que nuestro caso también ilustra la importancia de una adecuada selección de pacientes candidatos al uso de inmunoglobulinas. El motivo tradicionalmente aducido para restringir su uso es su limitada disponibilidad, además de sus efectos adversos, aunque poco

frecuentes (reacciones de hipersensibilidad, meningitis aséptica...). Sin embargo, creemos que la restricción del uso de inmunoglobulinas también ha de basarse en la posibilidad de enmascarar una corticorresistencia. Si efectivamente se hubiera seleccionado con mayor cuidado su uso en esta paciente, probablemente no habría respondido a corticoides, por lo que habría permanecido hospitalizada con una vigilancia estrecha de la cifra de plaquetas, cosa que no ocurrió, al ser dada de alta.

Por último, nuestro caso también refleja la realidad de la práctica clínica frente a las guías de práctica clínica en cuanto a los tiempos definitorios de refractariedad. Nuestras guías actuales[4] recomiendan discontinuar los corticoides a las 2 semanas si no hay respuesta a la dosis inicial y diversos autores recomiendan esperar 4 semanas antes del cambio de agonista. Sin embargo, el día a día del clínico está marcado por la presión asistencial, la acumulación de días de ingreso, la variable comprensión de los pacientes sobre la naturaleza y los peligros de su enfermedad, sus propias demandas...

Bibliografía

1. **González-Porras JR, Godeau B, Carpenedo M.** Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. Ther Adv Hematol. 2019;10:2040620719837906. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31156798/

2. **Crickx E, Ebbo M, Rivière E, Souchaud-Debouverie O, Terriou L, Audia S, et al.** Combining thrombopoietin receptor agonists with immunosuppressive drugs in adult patients with multirefractory immune thrombocytopenia, an update on the French experience. Br J Haematol. 2023;202(4):883-9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37247631/

3. **Mingot Castellano ME, Pedrote Amador B, Tomasello R, Ghanima W.** Avatrombopag plus fostamatinib combination efficacy and safety in patients with immune thrombocytopenia. Blood. 2023;142(Supplement 1):2596. Disponible en: https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/2596/502429/Avatrombopag-Plus-Fostamatinib-Combination

4. **Lozano ML, Sanz MA, Vicente V (coords.).** Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Recomendaciones del grupo de trabajo de la SEHH y GEPTI. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH); 2020. Disponible en: https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf

TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA (PTI) REFRACTARIA MÚLTIPLE: A PROPÓSITO DE UN CASO

Carmen Gil Barroso, Bianca Díaz Roldán, Pilar Pérez García

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva

Motivo de consulta

Una mujer de 70 años es derivada al Servicio de Urgencias de nuestro hospital el 14 de enero de 2020 por el hallazgo analítico de una cifra de plaquetas de 14 × 10^9/L sin otro dato de interés.

Antecedentes personales

- Sin reacciones adversas a medicamentos conocidas.
- Factores de riesgo cardiovascular: dislipemia sin tratamiento.
- Hipotiroidismo primario autoinmune en tratamiento con levotiroxina de sodio. Tiroiditis crónica linfocitaria. Bocio micronodular estable.
- Hernia de hiato.
- Parálisis facial recurrente.
- Insuficiencia venosa crónica.
- Intervenida de fractura del maléolo posterior tibial.

Exploración

En el Servicio de Urgencias Hospitalario (SUH) la paciente no presenta ninguna lesión dérmica (no petequias, no equimosis) ni afectación de las mucosas (no enantemas, no bullas hemorrágicas). Además, niega sangrados.

El resto de la exploración cardiorrespiratoria es anodina. Afebril y con buen estado hemodinámico.

Pruebas complementarias

Se realiza analítica completa con:

- Hemograma que confirma la cifra de plaquetas en el frotis de sangre periférica sin alteraciones en las otras dos series.
- Bioquímica con perfiles hepático, pancreático, renal y de iones anodinos.
- Coagulación sin alteraciones.
- Coombs negativo.
- Proteinograma sin hallazgos.
- Perfil férrico, vitamina B_{12} y ácido fólico en rango.
- Serología y autoinmunidad negativas. Inmunoglobulinas dentro de la normalidad.

Diagnóstico

Trombocitopenia primaria inmune (PTI).

Tratamiento y evolución

En un primer momento, se administran pulsos de dexametasona a 20 mg durante 4 días y se decide realizar el seguimiento en consultas cada vez más distanciadas, con la evolución que se muestra en la **Figura 1**.

Durante 2 años y medio nuestra paciente no necesitó tratamiento, con un aumento progresivo de la cifra de plaquetas.

En junio de 2023 presenta una recaída que es tratada con un nuevo pulso de dexametasona con buena respuesta inicial, como observamos al final de la gráfica.

Sin embargo, un mes más tarde, en julio, se detecta en una analítica de control previa a la consulta una cifra de plaquetas de 0 × 10^9/L, contactándose con la paciente para su ingreso. En ese momento la paciente presentaba equimosis en brazos y piernas, y enantema en la mucosa yugal. No había presentado ningún proceso infeccioso ni fiebre. Se repitieron todas las pruebas analíticas con los mismos resultados obtenidos al diagnóstico.

En esta ocasión, se trató con un nuevo pulso de dexametasona por 4 días junto a inmunoglobulinas g/kg por 2 días (dada la falta de duración de la respuesta tras el último pulso) y el inicio de forma mantenida de avatrombopag 20 mg/24 h. Es dada de alta con plaquetas 16 × 10^9/L en tratamiento con avatrombopag + prednisona 30 mg/24 h.

En las siguientes visitas hay una oscilación en la cifra de plaquetas con descenso cada vez que se retiraban los corticoides y se mantenía exclusivamente con avatrombopag **(Figura 2)**.

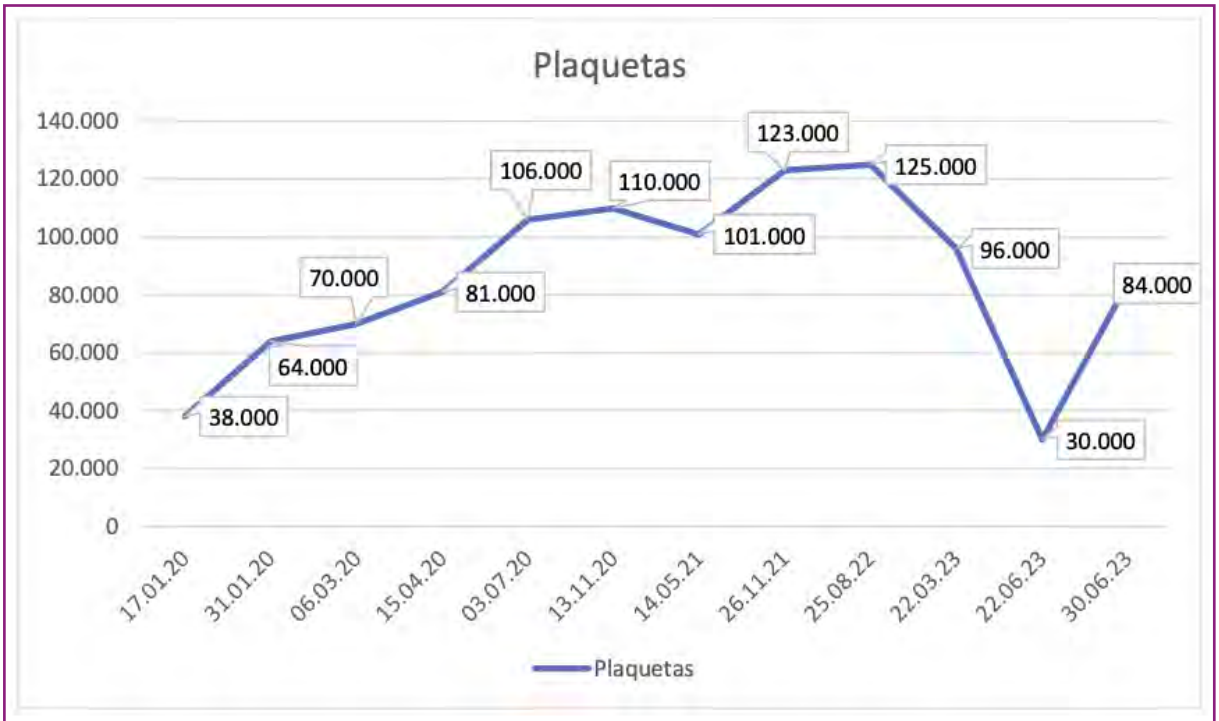

Figura 1. Evolución inicial de las cifras de plaquetas tras el pulso de corticoides.

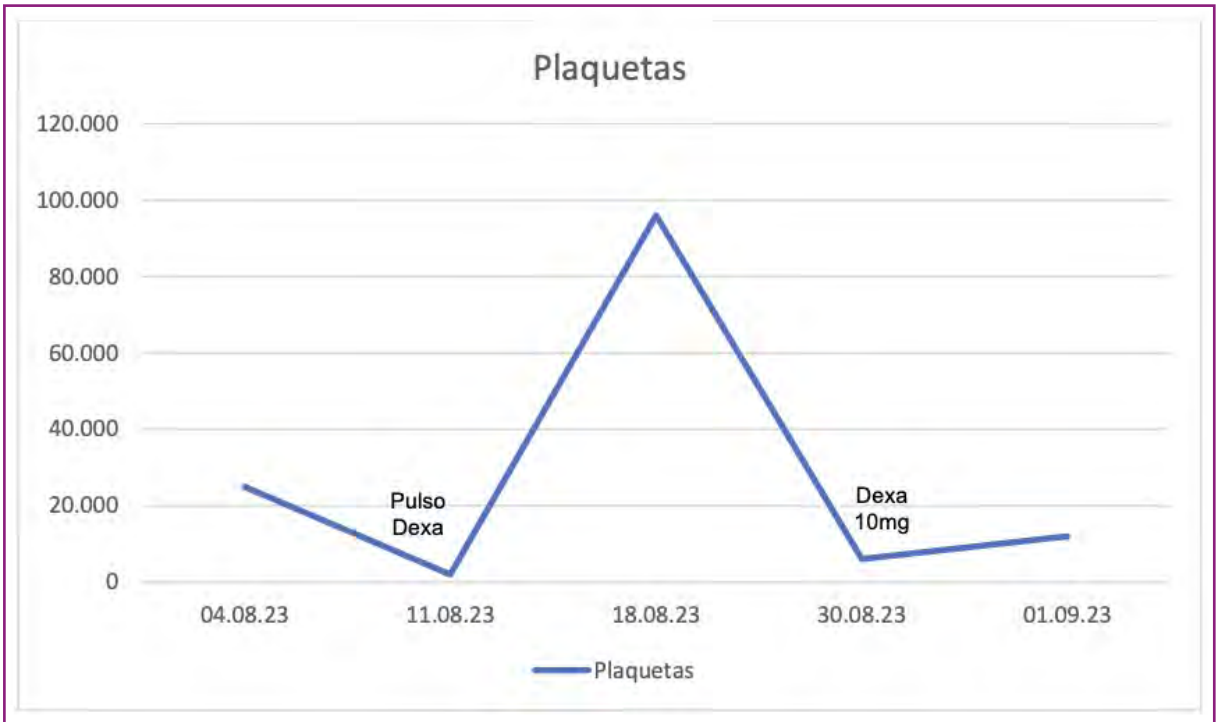

Figura 2. Evolución de la cifra de plaquetas con avatrombopag ± corticoides.

El día 1 de septiembre de 2023 se sustituye avatrombopag por eltrombopag 50 mg/24 h junto a los corticoides. Sin embargo, tampoco produce respuesta, precisando ingreso 10 días más tarde por una determinación analítica de plaquetas 1 × 10^9/L.

Este segundo ingreso fue prolongado, recibiendo varias líneas de tratamiento sin respuesta:

- Pulso de dexametasona 20 mg × 4 días + inmunoglobulinas g/kg.
- Inicio de fostamatinib 100 mg/12 h el 14 de septiembre de 2023.
- Segundo pulso de dexametasona 20 mg × 4 días.
- Durante estos 3 intentos las cifras de plaquetas se mantuvieron entre 0 y 1 × 10^9/L. Se realizó aspirado medular sin hallazgos. A la semana del fostamatinib hizo un amago de subida a 9 × 10^9/L con un nuevo descenso posterior.
- El 30 de septiembre se inició romiplostim 1 µg/kg junto a fostamatinib 100 mg/12 h mantenido con un ascenso a 22 × 10^9/L.

Precisó un nuevo ingreso por hiposfagma y equimosis periorbitaria sin otros sangrados, con una cifra de plaquetas de 6 × 10^9/L. En ese ingreso se decidió tratar con metilprednisolona y 2 nuevas dosis de inmunoglobulinas alcanzando 69 × 10^9/L plaquetas.

Fue dada de alta con una subida rápida a 4 µg/kg/semana de romiplostim + fostamatinib 150 mg/12 h, manteniendo una cifra de plaquetas superior a 180 × 10^9/L desde entonces. Seis meses más tarde continúa en respuesta completa.

Conclusiones

- La PTI es una enfermedad autoinmune adquirida sin una causa identificable e impredecible respecto a su evolución. Como observamos en nuestro caso, una respuesta completa (plaquetas > 100× 10^9/L) inicial y duradera (tras 6 meses) no exime de una recaída posterior[1].
- Por otro lado, los pacientes pueden hacerse corticorrefractarios y precisar de nuevas líneas de tratamiento. En la actualidad, tenemos acceso a múltiples líneas en constante mejoría que nos permiten solventar casos como este. Esto ha llegado a tal punto, que ha hecho que tengamos que reformular el concepto de PTI refractaria sin tener que abocar al paciente a una intervención quirúrgica (esplenectomía)[1].
- No obstante, pese al gran abanico del que disponemos para tratar las PTI, debemos conocer el mecanismo fisiológico de cada uno de estos tratamientos tanto para su uso en combinación como para conocer el tiempo que debemos esperar para valorar su respuesta, no siendo siempre inmediata, como es el caso de los análogos del receptor de la trombopoye-

tina. De este modo, nuestra paciente actualmente está controlada con fostamatinib pese a no haber mostrado una clara respuesta inicial.

- Por último, hay que resaltar que, pese a los nuevos avances, en caso de episodios agudos siempre debemos recurrir al empleo de corticoides e inmunoglobulinas como tratamiento de rescate.

Bibliografía

1. **Pascual Izquierdo C, Canaro Hirnyk M, Sánchez González B, Mingot Castellano EM (coords.).** Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2023. Disponible en: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2024/01/25/GUIA-GEPTI-2023.pdf

AFASIA DEL LENGUAJE EN UNA MUJER CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES, ANTICOAGULADA Y CON TROMBOCITOPENIA

Alicia de las Heras Moreno, Nazaret Conejero Villanueva, Nuria Revilla Calvo

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Introducción

El manejo de la trombocitopenia grave de los pacientes ancianos con múltiples comorbilidades que requieren anticoagulación y/o antiagregación plantea un reto clínico, como se ilustra en el caso que se presenta a continuación.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 89 años con antecedentes de hipertensión arterial (HTA), fibrilación auricular (FA) anticoagulada con rivaroxabán, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica (ERC), adenocarcinoma de colon en remisión completa, anemia crónica no filiada con estudio carencial y endoscópico negativos con requerimientos transfusiones ocasionales y, además, trombocitopenia leve desde principios de 2022. Sin estudio en profundidad de la trombocitopenia salvo la realización de frotis sanguíneos en múltiples ocasiones, sin describirse displasia ni otras alteraciones morfológicas. La paciente además se encuentra antiagregada con clopidogrel por ateromatosis severa de la arteria carótida izquierda y sistema vertebrobasilar que le condiciona accidentes isquémicos transitorios (AIT)/ictus isquémicos de repetición.

Acude a Urgencias el 14 de marzo de 2024 por un cuadro de afasia motora en probable relación con AIT con tomografía computarizada (TC) craneal sin alteraciones y con hallazgo en la analítica de 12.000 plaquetas/µL, sin otras citopenias y sin hallazgos en el frotis. Ante la sospecha de posible trombocitopenia inmune primaria (PTI), se decide iniciar tratamiento corticoide con prednisona a 0,5 mg/kg, retirando la antiagregación y la anticoagulación, y realizando un control ambulatorio estrecho[1,2]. Sin embargo, 24 horas después, acude nuevamente a Urgencias por un nuevo episodio de afasia motora con debilidad en el miembro superior izquierdo; se repite la TC craneal en la que sí se describen hematomas subdurales agudos laminares sin repercusión sobre las estructuras de la línea media.

Valorada conjuntamente con neurología, se decide su ingreso en la Unidad de Ictus. Teniendo en cuenta la presencia de focos de sangrado a nivel intracraneal se decide el cambio de

tratamiento siguiendo las Guías de PTI de 2023[3] y administrar un bolo de metilprednisolona a 30 mg/kg asociado con inmunoglobulinas a 0,4 mg/kg[4-6]. Tras una única dosis de inmunoglobulinas, aumenta la cifra de plaquetas hasta 57.000 plaquetas/µL, por lo que se continúa con prednisona 0,5 mg/kg/día, presentando a los 3 días 79.000 plaquetas/µL.

En las pruebas complementarias iniciales, incluyendo frotis, autoinmunidad, *screening* de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), serologías y ecografía de abdomen, no se obtuvo ningún hallazgo anormal. La etiología de los episodios de afasia motora fue indefinida. Inicialmente se planteó etiología vascular (de tipo AIT), siendo poco probable por el perfil estereotipado y por obstrucción total de la arteria carótida izquierda objetivada en la ecografía Doppler de los troncos supraaórticos. Por otro lado, no se pudo descartar que se tratase de crisis epilépticas por los hematomas subdurales laminares, sin otras manifestaciones radiológicas objetivadas más allá de las ya descritas.

Tras la respuesta inicial, a los 7 días de estar recibiendo prednisona, presenta una disminución progresiva hasta 11.000 plaquetas/µL, por lo que se decide aumentar la dosis a 1 mg/kg/día; no obstante, debido a un descenso hasta 2.000 plaquetas/µL y la posibilidad de clínica secundaria a epilepsia por focos de sangrado, se decide administrar una dosis adicional de inmunoglobulinas a 0,4 mg/kg, consiguiendo un ascenso a 31.000 plaquetas/µL a los 4 días.

Al dar la impresión de tratarse de una PTI refractaria a corticoterapia, se realiza un estudio de médula ósea que muestra megacariocitos en cuantía normal para la edad de la paciente, sin signos de displasia, y se realiza cariotipo que resulta normal, por lo que se decide el inicio de una segunda línea con agonistas del receptor de la trombopoyetina (romiplostim) empezando con dosis de 3 µg/kg/semana y con descenso de forma paralela de la corticoterapia[7], alcanzado 201.000 plaquetas/µL tras 3 dosis y con prednisona a 2,5 mg **(Figura 1)**.

Respecto al manejo de la anticoagulación y la antiagregación, consensuando con neurología y valorando el alto riesgo de sangrado (HAS-BLED *score* de 5 por edad, ERC, hematomas intracraneales, AIT previos y tratamiento antiagregante), así como el riesgo tromboembólico de la FA (con CHADS2-VASc *score* de 8 por edad, sexo, IC, HTA, AIT y ateromatosis carotídea), y, además, siendo desestimada para el cierre de orejuela, finalmente se decide, de acuerdo con la paciente y sus familiares, no reiniciar la anticoagulación por el momento y valorar la antiagregación en el futuro si presenta estabilidad clínica y de las cifras de plaquetas[8,9].

Como conclusiones, el equilibrio entre el riesgo de tromboembolismo debido a la fibrilación auricular y el riesgo de hemorragia es fundamental en pacientes con indicación de anticoagulación. La presencia de hematomas subdurales agudos, como en este caso, destaca la importancia de evaluar cuidadosamente el riesgo de sangrado en estos pacientes, especialmente considerando la edad avanzada y las comorbilidades.

Ante la presencia de trombocitopenia de evolución reciente junto a clínica neurológica aguda, es esencial realizar una evaluación completa para determinar la causa subyacente,

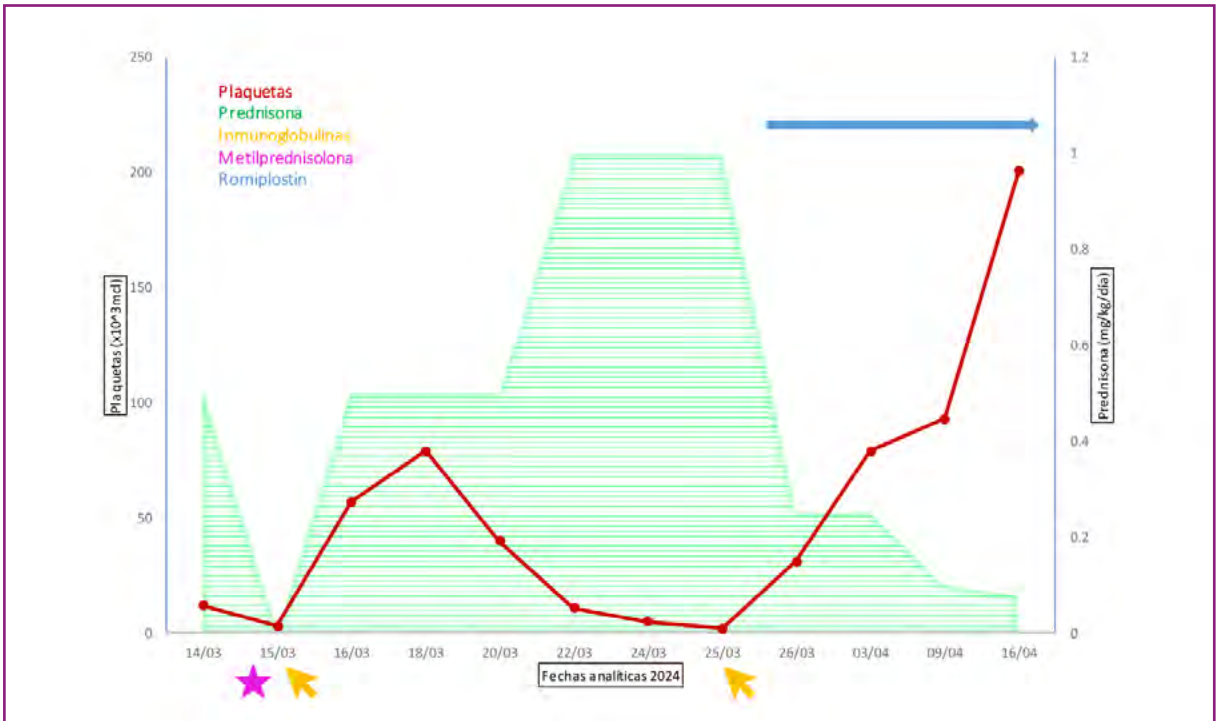

Figura 1. En el eje X se representa la cronología de las analíticas realizadas (día/mes) durante el 2024. En los ejes Y se representan la cifra de plaquetas y la dosis de prednisona recibida. Con una flecha amarilla se indica cuándo se administran inmunoglobulinas, con una estrella rosa el bolo de metilprednisolona y con una flecha azul el inicio de romiplostin.

especialmente en pacientes con historial de cáncer y otras condiciones médicas crónicas que desarrollan PTI corticorrefractaria.

Conclusiones

- Este caso subraya la importancia de un enfoque individualizado y multidisciplinario en el manejo de pacientes ancianos con complicaciones hemorrágicas y trombocitopenia inmune, para optimizar la seguridad y la eficacia del tratamiento.

Bibliografía

1. **Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al.** International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115(2):168-86. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846889/

2. **Sanz MÁ, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, et al.;** Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátri-

cas. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria [Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia]. Med Clin (Barc). 2012;138(6):261.e1-261.e17. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22257609/

3. **Pascual Izquierdo C, Canaro Hirnyk M, Sánchez González B, Mingot Castellano EM (coords.).** Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2023. Disponible en: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2024/01/25/GUIA-GEPTI-2023.pdf

4. **Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S, Firatli-Tuglular T, Tanriverdi S, Karti S, et al.** Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 1998;103(4):1061-3. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9886319/

5. **Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P.** Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. Br J Haematol. 1999;107(4):716-9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10606875/

6. **Zhou Z, Qiao Z, Li H, Luo N, Zhang X, Xue F, Yang R.** Different dosages of intravenous immunoglobulin (IVIg) in treating immune thrombocytopenia with long-term follow-up of three years: Results of a prospective study including 167 cases. Autoimmunity. 2016;49(1):50-7. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26525513/

7. **Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, et al.** Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. Br J Haematol. 2013;161(3):411-23. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23432528/

8. **Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al.** Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Rev Esp Cardiol. 2021;74(5):437.e1-437.e116. Disponible en: https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-2020-sobre-el-articulo-S0300893220306953

9. **Oliveira-Filho J, Mullen MT.** Early antithrombotic treatment of acute ischemic stroke and transient ischemic attack. UpToDate; 2024. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/early-antithrombotic-treatment-of-acute-ischemic-stroke-and-transient-ischemic-attack

ENTIDADES PATROCINADORAS ORO

AMGEN

GRIFOLS

NOVARTIS

sobi
rare strength