



REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA



CICLO DE
SEMINARIOS ONLINE
**ACTUALIZACIONES
EN HEMOFILIA Y
OTRAS COAGULOPATÍAS**
Visión multidisciplinar

“PERSPECTIVAS FUTURAS PTI”

29 mayo 2024 / 18:00 horas

CON LA COLABORACIÓN DE:

AMGEN



NOVARTIS



sobi

SEMINARIO ONLINE:
“Perspectivas Futuras PTI”

EDITA:
Real Fundación Victoria Eugenia

Maquetación: A Imprenta Ourense S.L.

www.rfve.es

ISBN: 978-84-09-63258-9

ÍNDICE

Introducción	2
Dra. María Eva Mingot Castellano <i>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Instituto de biomedicina de Sevilla.</i>	
Bibliografía	4
Actualización en las guías nacionales de consenso en el manejo de la PTI.....	5
Dra. Raquel Garrido Ruiz <i>Servicio de Hematología H.U. Puerto Real (Cádiz).</i>	
Bibliografía.....	16
El Camino de la PTI.....	17
Dr. Michael Calviño Suárez. <i>Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.</i>	
Bibliografía	42

Introducción

PERSPECTIVAS FUTURAS EN PTI

María Eva Mingot Castellano¹

La trombocitopenia inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune que induce una trombocitopenia por distintos mecanismos aumentando el riesgo hemorrágico de los pacientes. Su incidencia global es de aproximadamente 3,3 por 100.000 adultos/año [1]. Aunque se han identificado las vías que conducen a la destrucción de las plaquetas, no se comprende bien el mecanismo subyacente a los desequilibrios de la regulación del sistema inmunológico. Como en otras enfermedades autoinmunes, se puede observar un aumento de la proporción de células T colaboradoras (Th) tipo 1 (Th1)/Th2. Hay evidencia que sugiere que este cambio está precedido por un aumento anómalo de las células Th17 y la supresión de la actividad de las células T reguladoras (Treg) [2]. La desregulación inmune desencadena una variedad de acciones, lo que resulta en una eliminación acelerada de las plaquetas y una reducción de la formación de plaquetas. Las células B producen autoanticuerpos contra las glicoproteínas plaquetarias y otras estructuras plaquetarias. Las plaquetas opsonizadas son fagocitadas por los macrófagos, especialmente en el bazo. Los fagocitos también actúan como células presentadoras de antígenos (APC). En este punto, las células Th estimulan aún más a las células B para que produzcan más autoanticuerpos. Por el contrario, las plaquetas opsonizadas ya no están protegidas contra la desialilación dependiente de la neuraminidasa de los O-glicanos de las glicoproteínas de superficie [3]. Las plaquetas desialiladas interactúan con los hepatocitos a través de los receptores de Ashwell-Morell y finalmente son destruidas por las células de Kupffer [4]. Las plaquetas opsonizadas también activan el sistema del complemento, mientras que el desequilibrio inmunológico aumenta la actividad de las células T citotóxicas, y ambas acciones contribuyen aún más a la reducción del recuento de plaquetas. Finalmente, los autoanticuerpos también interfieren con la

1. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Instituto de biomedicina de Sevilla. Universidad de Sevilla
mariae.mingot.sspa@juntadeandalucia.es

maduración de los megacariocitos y reducen los niveles de trombopoyetina, desafiando así la producción de plaquetas en la médula ósea [5]. El sangrado generalmente comprende hematoma, púrpura, petequias, hemorragias bucales y nasales y sangrado menstrual abundante o sangrado urogenital, y suele ser de gravedad leve a moderada. Sin embargo, se ha observado que se producen hemorragia intracerebral (HIC) y otras formas de hemorragia grave en hasta el 1% y el 15% de los casos de PTI [6]. Aunque no existe consenso sobre la evaluación de autoanticuerpos durante el procedimiento de diagnóstico, se recomienda una determinación temprana ya que un resultado positivo puede guiar pasos adicionales y permitir el inicio rápido de la terapia [7]. Los tratamientos actuales de primera, segunda y tercera línea no son eficaces en una proporción no despreciable de pacientes, especialmente a largo plazo. Este seminario revisará las recomendaciones del Grupo Español de trombocitopenia immune (GEPTI) de 2023 [8]. Después se centrará en una serie de terapias emergentes que pueden mejorar el resultado y la calidad de vida de los pacientes con PTI en un futuro próximo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Terrell, D.R.; Beebe, L.A.; Vesely, S.K.; Neas, B.R.; Segal, J.B.; George, J.N. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am. J. Hematol.* 2010, 85, 174–180.
2. Zhang, J.; Ma, D.; Zhu, X.; Qu, X.; Ji, C.; Hou, M. Elevated profile of Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2009, 94, 1326–1329.
3. Wang, Y.; Chen, W.; Zhang, W.; Lee-Sundlov, M.M.; Casari, C.; Berndt, M.C.; Lanza, F.; Bergmeier, W.; Hoffmeister, K.M.; Zhang, X.F.; et al. Desialylation of O-glycans on glycoprotein Ib α drives receptor signaling and platelet clearance. *Haematologica* 2021, 106, 220–229.
4. Li, Y.; Fu, J.; Ling, Y.; Yago, T.; McDaniel, J.M.; Song, J.; Bai, X.; Kondo, Y.; Qin, Y.; Hoover, C.; et al. Sialylation on O-glycans protects platelets from clearance by liver Kupffer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2017, 114, 8360–8365.
5. Cooper, N.; Bussel, J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2006, 133, 364–374.
6. Neunert, C.; Noroozi, N.; Norman, G.; Buchanan, G.R.; Goy, J.; Nazi, I.; Kelton, J.G.; Arnold, D.M. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: A systematic review. *J. Thromb. Haemost.* 2015, 13, 457–464.
7. Singh, A.; Uzun, G.; Bakchoul, T. Primary Immune Thrombocytopenia: Novel Insights into Pathophysiology and Disease Management. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 789.
8. Mingot-Castellano, ME; Canaro Hirnyk, M; Sánchez-González, B; Álvarez-Román, MT; Báñez-García, A; Bernardo-Gutiérrez, Á; et al. Recommendations for the Clinical Approach to Immune Thrombocytopenia: Spanish ITP Working Group (GEPTI). *J Clin Med.* 2023 Oct 10;12(20):6422.

Perspectivas Futuras en la PTI

Actualización en las guías nacionales de consenso en el manejo de la PTI

Dra. Raquel Garrido Ruiz

Servicio de Hematología H.U. Puerto Real (Cádiz)

TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA: DEFINICIÓN

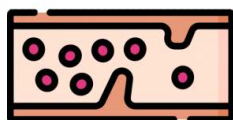
PTI PRIMARIA

TROMBOCITOPENIA (Plaquetas < 100 x 10⁹/L) en ausencia de patología que la justifique.
Incidencia: 2-4 casos/100.000 habitantes/año.



RIESGO HEMORRÁGICO:

- Localización cutáneo-mucosa
- Más frecuente con recuentos < 20 x 10⁹/L



RIESGO TROMBÓTICO:

- Estado pro-inflamatorio
- Riesgo asociado a terapias



Elevada tasa de **CRONICIDAD**
 Afectación de la **Calidad de vida**

TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA: DIAGNÓSTICO

Recomendaciones de estudio de pacientes con sospecha de trombocitopenia inmune primaria (PTI) (14)		Tabla 1
Evaluación básica	Estudios potencialmente útiles	Estudios de utilidad no probada
Historia del paciente	Ac. antiglicoproteínas	Niveles de TPO
Historia familiar	Ac. antifosfolípidos	Fracción de plaquetas reticuladas/inmaduras
Examen físico	Ac. antitiroideos y función tiroidea	Tiempo de hemorragia
Hemograma y reticulocitos	VEB, CMV y parvovirus	Complemento sérico
Frotis de sangre periférica	Médula ósea en casos seleccionados	
Inmunoglobulinas	Test de Coombs directo	
Grupo sanguíneo y Rh	<i>Helicobacter pylori</i>	
Serología (VIH, VHB, VHC)	ANA	
	Test de embarazo	

- Diagnóstico por **EXCLUSIÓN**.
- Estudio del **FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA** obligatorio.
- Diagnóstico diferencial con:

PTI SECUNDARIA

Trombocitopenia **secundaria a enfermedades** que inducen la destrucción plaquetaria.



Ac.: anticuerpos; ANA: anticuerpos antinucleares; CMV: citomegalovirus; TPO: trombopoyetina; VEB: virus de Epstein-Barr; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA: CLASIFICACIÓN

Clasificación de la PTI según la fase de la enfermedad

PTI de nuevo diagnóstico: < 3 meses desde el diagnóstico

PTI persistente: 3-12 meses tras diagnóstico

PTI crónica: > 12 meses

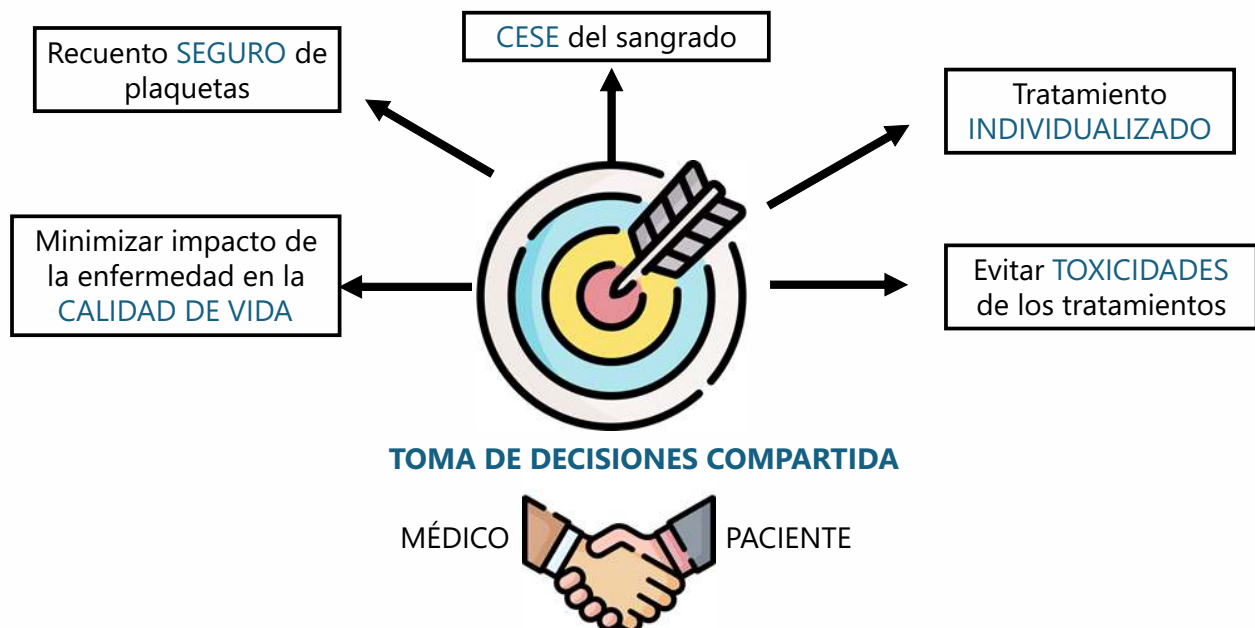
PTI REFRACTARIA: Ausencia de respuesta (o recaída) a la esplenectomía y asociar sangrado o riesgo de sangrado que requiera tto

OBSOLETE

Categorías de PTI según tipo de respuesta	Categorías de PTI según duración de la respuesta
Respuesta Completa: Plaquetas = $100 \times 10^9/L$ y ausencia de sangrado	Respuesta duradera: Plaquetas = $30 \times 10^9/L$ y recuentos del doble de basal a los 6 meses de tratamiento.
Respuesta: Plaquetas = $30 \times 10^9/L$ que al menos duplique el recuento basal, sin sangrado	Respuesta precoz: Plaquetas = $30 \times 10^9/L$ y recuentos del doble de basal a la semana de inicio del tratamiento.
No respuesta: Plaquetas < $30 \times 10^9/L$ o menos del doble de recuento basal o sangrado.	Respuesta inicial: Plaquetas = $30 \times 10^9/L$ y recuentos del doble de basal al mes de tratamiento.
Corticoddependencia: Necesidad de corticoides > 2 meses para mantener plaquetas = $30 \times 10^9/L$ y/o evitar sangrado.	Respuesta mantenida en ausencia de tratamiento: Respuesta >6 meses sin necesidad de tratamiento

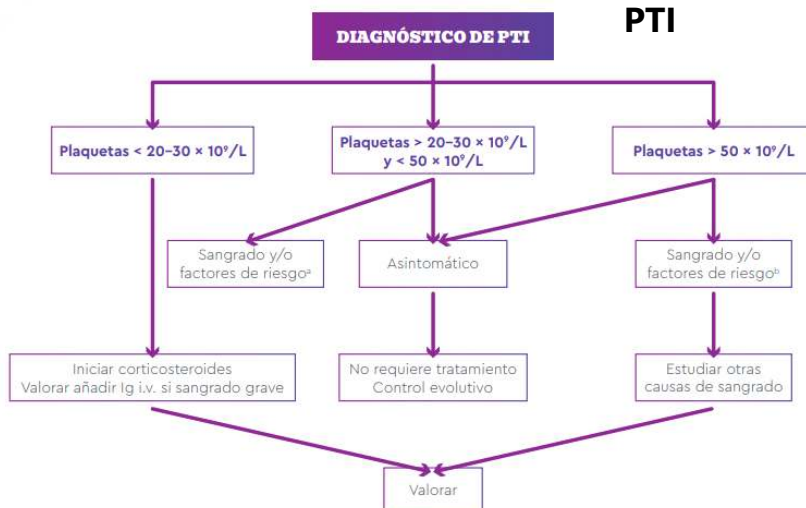
TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA: TRATAMIENTO

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA PTI



TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA: TRATAMIENTO

INDICACIONES DE INICIO DE TRATAMIENTO DE LA PTI



Criterios de hospitalización

- **PTI de reciente diagnóstico y plaquetas < 20 x 10⁹/L.**
- **Hemorragia de grado 2** según la OMS, y plaquetas < 30 x 10⁹/L.
- **Hemorragia de grado =3** (requiere transfusión de glóbulos rojos), **independientemente del recuento de plaquetas.**
- **Valorar si:**
 - Refractareidad
 - FR hemorrágicos preexistentes
 - Lejanía domicilio o factores que no aseguren una buena adherencia

- a. Necesidad de cirugía o intervencionismo, estilo de vida que predisponga al sangrado.
 b. Cirugía de alto riesgo hemorrágico (SNC, ocular), necesidad de anticoagulación a dosis plenas, disfunción plaquetaria

Basado en: Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune. 2023.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PTI

PREDNISONA

- **Dosis:** 0,5-1 mg/kg/día (máximo 80mg/día) **TRG: 64%**
- **Periodos cortos** sobre prolongados (**≤ 8 semanas**, inicio descenso a partir de 3semana)
- **Efectos adversos:** Hiperglucemia, HTA, alteración sueño/concentración, osteoporosis, atrofia/debilidad muscular, ganancia peso, infecciones, afectación cutánea.

DEXAMETASONA

- **Dosis:** 40mg/día x 4 días (máximo 3-4 ciclos cada 2 semana) **TRG: 72%**
- Efecto más rápido, > tasa de respuestas completas.
- **Menos efectos adversos** que prednisona

INMUNOGLOBULINAS i.v

Presencia de clínica hemorrágica grave o CI para el uso de corticoides.

- **Dosis:** 1 gr/kg/1-2 días. En > 65 años: 0,4 gr/kg/3-4 días. **TRG: 90%**
- **Rapidez respuesta:** 24-48 horas pero **efecto limitado:** 3-4 semanas
- **Efectos adversos:** Cefalea, artralgias, náuseas, vómitos, trombosis. Reacciones anafilácticas (déficit selectivo de IgA)

Medidas generales:

- Informar al paciente de **síntomas de alarma** o situaciones ante las que debe consultar.
- Suspender fármacos con potencial acción hemorrágica.
- Adyuvantes en situaciones puntuales: **Acido tranexámico 20mg/kg/día**
- **Si emergencia vital:** Valorar transfusión de plaquetas o asociar 1-2 dosis de RA-TPO (Romiplostin 5-10 µg/Kg)

PREVENCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS DE LOSCORTICOIDES



OSTEOPOROSIS

VITAMINA D+Ca: Colecalciferol 2800 UI/día desde el inicio del tratamiento corticoideo.

Mujeres postmenopáusicas y varones >50 años:

- Tratamiento corticoideo > 3 meses.
- DMO con T score < -1,5 y toma de prednisona >2,5mg/día >3 meses.

Mujeres premenopáusicas y varones <50 años:

- Historial de fracturas por fragilidad previo.
- DMO con T score < -1,5 y toma de prednisona >5mg/día >3 meses.

* Suplementación adecuada en la dieta: 1000-1200 mg/día de Calcio elemental y 600-800 UI/día de vitamina D.



IBP si uso de esteroides y presencia de otros factores de riesgo: **Omeprazol 20mg/día**

Monitorizar (durante tratamiento):

- Presión arterial y peso
- Hb glicada (cada 3 meses)
- Descartar Hipoaldosteronismo (>3 meses)
- Control Oftalmología (cada 6-12 meses)
- Control lípidos e iones (cada 6 meses)



INFECCIONES

Pneumocystis carinii: TMP-SMX 80g/400 mg 2 veces/día 2-3 días/semana

- Tratamiento corticoideo >30mg Prednisona >4 semanas o 15-30 mg/día >8 semanas.
- Tratamiento combinado: 15-30mg Prednisona + Ciclosporina.
- Tratamiento = 10 mg Prednisona + FR preexistentes*

VHS: Aciclovir 400mg/día

- Edad > 60 años
- Tratamiento con Prednisona >7,5mg/día
- Antecedentes de infecciones previas por VHS

VHB: Entecavir 0,5 mg/día

- Pacientes con HBcAc y AgVHB positivo y tratamiento > Prednisona 10mg/día = 8 semanas o >20mg/día >4 semanas.

* Edad >65 años, enfermedad pulmonar, uso concomitante de otros IS.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN PTI



PRIMERA OPCIÓN DE TRATAMIENTO: RA-TPO O FOSTAMATINIB.

Vía administración

Perfil eficacia/seguridad fármaco

Preferencias del paciente

RA - TPO TRG: 80%

ELTROMBOPAG	25-75 mg/día v.o	Interacción con alimentos ricos en calcio. Monitorización de función hepática
AVATROMBOPAG	20-40mg/día v.o	No interacciones alimentarias No requiere monitorización hepática
ROMIPLOSTIN	1-10 µg/kg/semana s.c	

Tasa respuestas globales: 80%

Posibilidad de discontinuación: 30-50%

No resistencia cruzada entre ellos:

- Si no respuesta, cambiar a otro agente del grupo
- Si refractareidad al conjunto: adicción de corticoides a baja dosis o cambio a FostamatiniB.

FOSTAMATINIB

GEPTI: Recomendado en pacientes con trombosis arteriales/venosas o historial previo de TE.

- Dosis: 100-150 mg/12 horas v.o
- Respuesta rápida: 40-45% en refractareidad a RA-TPO, hasta 75% si se usa en primera línea.
- Pros: Baja incidencia de eventos trombóticos. No efecto inmunosupresor (baja tasa de infecciones)
- Efectos adversos: Diarrea, HTA, alteración función hepática

TRG: 40 45%

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN PTI

SEGUNDA OPCIÓN DE TRATAMIENTO: RITUXIMAB O ESPLENECTOMÍA.

RITUXIMAB

- **Dosis:** 375 mg/m²/semanal x 4. **TRG: 50-73%**
Alternativas: 100 mg/m²/semanal x 4 ó 1000 mg/día en días 1 y 15.
- **Efectos adversos:** reacciones infusionales, enf.suero, hipogammaglobulinemia, neutropenia (tardía), infecciones
- **Precauciones:**
Serología previa VHB: Si HBcAc +: Lamivudina; si HBsAg +: Entecavir/tenofovir
Descenso respuesta inmune post-vacunal: vacunación al menos 4 semanas antes o 6 meses después.

ESPLENECTOMÍA

GEPTI: No antes de los 12 meses del diagnóstico.
Considerar tras fracaso, al menos de un tratamiento de 2ª línea.

- **Procedimiento:** Vía laparoscópica. Umbral seguro de plaquetas >20-50 x 10⁹/L.
- **Efectos adversos:** Hemorragias (cirugía), infecciones, trombosis. **TRG: 80%**
- **Precauciones:**
Vacunación previa (Haemophilus influenzae, Meningococo, Neumococo) y posteriormente
Tromboprofilaxis con HBPM 4 semanas post-cirugía
Si alto riesgo infeccioso: profilaxis atb durante 2 años.

TRATAMIENTO DE LA PTI REFRACTARIA

- 20% pacientes. **Elevada morbi-mortalidad.**

- Necesidad de **redefinir el concepto:**

Pérdida total de respuesta a uno o más tratamientos (incluidos RA-TPO y Rituximab)

Cifras de plaquetas < 20 x10⁹/L.

- Valorar:

Confirmación diagnóstica: descartar PTI 2ª

Erradicación de Helicobacter Pylori

Riesgo/Beneficio del inicio del tratamiento y su influencia en la calidad de vida del paciente.

RITUXIMAB de rescate en combinación

- **RTX + Corticosteroides** (dexametasona): TRG 75%
- **RTX (baja dosis) + Corticoides (Dexa) + Ciclosporina:** TRG 60%
- **RTX (dosis baja) + RA-TPO:** TRG 93%

NO ESTABLECIDO EL MEJOR
ESQUEMA TERAPÉUTICO

INMUNOSUPRESORES

Azatioprina, Ciclosporina A,
Micofenolato mofetilo

INMUNOMODULADORES

Danazol, Dapsona

CITOSTÁTICOS

Ciclofosfamida
Alcaloides de la Vinca (Vincristina, Vinblastina)

DISCONTINUACIÓN DE LOS AR-TPO:



Posibilidad de **REMISIÓN SOSTENIDA DE LA RESPUESTA SIN TRATAMIENTO (SROT)**:

- Reducción costes
- Minimiza aparición efectos adversos

RECOMENDACIONES GENERALES

- Paciente **INFORMADO** y de acuerdo.
- **REDUCCIÓN PAULATINA**, evitando descensos de plaquetas $<30 \times 10^9/L$.
- Valorar realizarlo en **FASES TEMPRANAS** de la enfermedad



CANDIDATOS:

- Recuentos $>100 \times 10^9/L$ mantenidos ≥ 6 meses sin necesidad de tratamiento de rescate.
- Recuentos $>50 \times 10^9/L$ mantenidos en el 75% de los controles =6 meses.
- Ausencia de factores limitantes: antecedentes hemorrágicos, necesidad de anticoagulación/antiagregación, mala respuesta a tratamiento de rescate.

DEESCALADA:

- **Eltrombopag**: Descender un 30% de la dosis en cada paso:
 - Control en dos semanas.
 - Si recuentos $>50 \times 10^9/L$ plaquetas realizar nuevo descenso y control en 2-4 semanas.
- **Romiplostín**: Reducir 1mg/kg/semana en cada paso.
- **Avatrombopag**: Descenso según ficha técnica.

Valorar suspensión tras periodo de descenso de 8-10 semanas.



CIRUGÍA EN PACIENTES CON PTI

Recommended Preoperative Platelet Count			
Associated risk	Description	Procedures	Platelet count
Minor	Non-vital and exposed organs Easy identification and hemostasis in the event of bleeding Limited dissection	Tooth cleaning Simple tooth extractions Local dental anesthesia Broncho-alveolar lavage	$\geq 20-30 \times 10^9/L$
Moderate	Vital organs Difficult identification and hemostasis in the event of bleeding Profound and/or extensive dissection	Complex tooth extractions Bronchoscopy with transbronchial biopsy Digestive endoscopy/biopsy Minor surgery Cesarean delivery Lumbar puncture	$\geq 50 \times 10^9/L$
Major	Above-described scenarios when bleeding can be life-threatening or compromise surgery Surgeries associated with frequent bleeding	Epidural anesthesia Major surgery CNS and eye surgery (except cataract)	$\geq 70 \times 10^9/L$ $\geq 80 \times 10^9/L$ $\geq 100 \times 10^9/L$

Umbral mínimo de plaquetas para cirugía no establecido

Management of emergency surgeries		Management of scheduled surgeries	
Time to surgery	Therapeutic options (one or more)	Time to surgery	Therapeutic options
<12-24 h	Dexamethasone, 40 mg/day \times 4 days IVIg, 1 g/kg/day \times 2 days Peri/intra-surgical platelet transfusion	<2 weeks	Dexamethasone, 40 mg/day \times 4 days IVIg, 1 g/kg/day \times 2 days TPO-RA Eltrombopag, 50 mg/day Romiplostim, 3 μ g/kg/week Avatrombopag, 20 mg/day
			4 weeks

Manejo en función de la urgencia de la cirugía

Mingot-Castellano et al. J Clin Med. 2023;12:6422.

POBLACIONES ESPECIALES: PTI EN LA INFANCIA

OBJETIVO: EVITAR SANGRADOS

- Tendencia a la **REMISIÓN ESPONTÁNEA**
- Mayor riesgo de traumatismos pero menos comorbilidades médicas.
- Valoración del **inicio del tratamiento** en función de:
 - Existencia de clínica hemorrágica.
 - Coexistencia de otros factores de riesgo prohemorrágicos.
 - Recuento plaquetar ($<20-30 \times 10^9/L$)

TRATAMIENTO DE LA PTI EN PEDIATRÍA:

Primera línea:

- Corticoides (Prednisona v.o o Metilprednisolona iv 4mg/kg/día x 4 días seguido de 2 mg/kg 3 días y suspender)
- Ig iv: Dosis única de 0,8-1 gr/kg

Segunda línea:

- Ciclos de Ig iv o dexametasona v.o
- Bolus de corticoides
- Eltrombopag (si >6 meses de evolución: 25 mg(<6 años), 50mg (si >6 años)
- Romiplostín (si >1 año de evolución): 1-10 μ gr/kg.

Tercera línea:

- Micofenolato de mofetilo
- Rituximab
- Esplenectomía: Emergencia vital y ausencia de respuesta tratamiento previo.



POBLACIONES ESPECIALES: PTI EN EL EMBARAZO

- **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** con causas de **TROMBOPENIA EN LA GESTACIÓN** (HELLP, preeclamsia, trombopenia gestacional)
- **OBJETIVO del tratamiento:**

CIFRAS SEGURAS PARA EL PARTO.

- > 50 x $10^9/L$ si parto vaginal.
- > 70 x $10^9/L$ si anestesia epidural/cesárea

Cifra de plaquetas > 20 x $10^9/L$

TRATAMIENTO DE LA PTI EN GESTACIÓN

De elección:

- **Prednisona** 10-20mg/día (o la dosis más baja para mantener plaquetas $>20-30 \times 10^9/L$)
- **Ig iv** 1gr/kg x 2 días ó 0,4 gr/kg x 5 días si sangrado, intolerancia a prednisona o necesidad de aumento rápido de la cifra de plaquetas.

Otras opciones (si fracaso de lo anterior):

- **Azatioprina, ciclosporina**
- **RA-TPO** (Romiplostin/Eltrombopag) → **3º Trimestre**
- Esplenectomía (segundo trimestre)
- Rituximab solo en casos graves



MANEJO DEL RECIEN NACIDO

Recuento de plaquetas en muestra de cordón:

- Si $< 100 \times 10^9/L$: Hemograma diario
- Si $< 50 \times 10^9/L$: Realizar ecografía cerebral, si sangrado: Ig iv + Corticoides.
- Si $< 30 \times 10^9/L$ ó hemorragia: Ig iv 1 gr/kg

POBLACIONES ESPECIALES: PTI EN EL ANCIANO

- **Incidencia aumenta con la edad:** 30% pacientes > 65 años.
- Manejo de mayor complejidad: **Comorbilidades**, aumento del **riesgo hemorrágico y trombótico**.
- **Diagnóstico diferencial complejo:**

Descartar hemopatías malignas (SMD / LMA)

Posibles interferencias farmacológicas con la trombopenia.

OBJETIVO de tratamiento:

> 30 x 10⁹/L plaquetas si > 75 años

> 30 x 10⁹/L plaquetas si > 60 años y factores riesgo hemorrágicos

TRATAMIENTO DE LA PTI EN EL ANCIANO

Perfiles de eficacia y seguridad distintos a los de la población general

PTI sin sangrado activo:

- Corticoides: Prednisona 0,5 mg/kg/día (periodos cortos)
- Ig iv si plaquetas < 10 x 10⁹/L o alto riesgo hemorrágico.

2ª línea:

- RA-TPO o Fostamatinib
- Danazol / dapsona
- Rituximab



PTI y SANGRADO ACTIVO

Ig iv 0,4-0,5 gr/kg/día 3-5 días + Corticoides

PTI E INFECCIÓN POR COVID/VACUNACIÓN:

PACIENTES CON COVID QUE DESARROLLAN PTI:

- Si plaquetas < 20 x 10⁹/L y/o sangrado activo: Prednisona (pauta similar a PTI)
- Pacientes con COVID grave y tratamiento corticoideo, que presentan plaquetas < 20 x 10⁹/L y/o sangrado activo: Adicción de Ig iv.
- Fracaso de las medidas anterior:
 - AR-TPO a la menor dosis posible
 - Fostamatinib

PACIENTES CON PTI Y CONTAGIO DE COVID:

- No modificación del tratamiento salvo recaída:
- Añadir Ig para control de sangrado.
- Aumentar dosis de AR-TPO o añadir un segundo AR-TPO o Fostamatinib.

VACUNA FRENTE A SARS-COV2 y PTI: No mayor riesgo de trombopenia. No contraindicación.

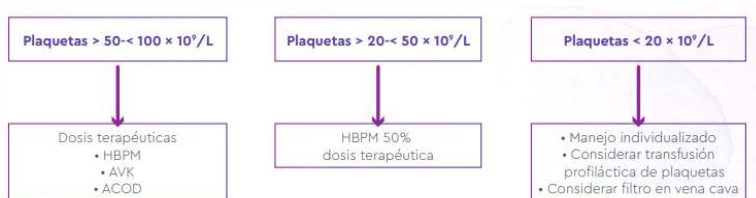
PTI Y RIESGO TROMBÓTICO:

- Riesgo de Trombosis arterial/venosa x2 en relación con la población general.
- Riesgo MULTIFACTORIAL

FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICOS EN PACIENTES CON PTI		
Relacionados con la PTI	Relacionados con el paciente	Relacionados con los tratamientos
IPF, Megacariocitos circulantes Micropartículas Citocinas proinflamatorias (PAI-1, P-Selectina)	Antecedentes TEV FRCV (HTA,DM,DLP) Obesidad Tabaquismo	Esplenectomía AR-TPO Corticoides Ig iv

Si necesidad de tratamiento anti-PTI: Primera línea – Corticoides, segunda línea: Fostamatinib.

PTI y necesidad de ANTICOAGULACIÓN.



Mingot-Castellano et al. J Clin Med. 2023;12:6422.

PTI y necesidad de ANTIAGREGACIÓN.

- Evitar Inhibidores de GpIIb/IIIa y triples terapias.
- Si > 10 x10⁹/L: Posible Monoantiagregación.
- Si > 30 x10⁹/L: Posible doble antiagregación pero minimizar a un mes post-revascularización.

TROMBOPENIAS INMUNES SECUNDARIAS:

- 9-20% del total de las Trombopenias inmunes.

- Tratamiento:

De la patología subyacente

Específico de la trombopenia si plaquetas < 20x10⁹/L, clínica hemorrágica o intervencionismo

	ENFERMEDAD	Primera línea tto.	Segunda línea tto.	Otras consideraciones
CENTRAL	Sd.Linfoproliferativo autoinmune (1%)	Corticoides ± Ig iv	Micofenolato / Sirolimus	Rituximab/ Esplenectomía solo en casos seleccionados
	LES (5%) /SAF primario (2%)	Corticoides a altas dosis ± Ig iv	Rituximab	Si fracaso: AR-TPO o Esplenectomía
	Sd.Evans (2%)	Corticoides	Ig iv, Rtx, Esplenectomía, IS	Si asociado a anomalías hereditarias: terapias dirigidas
DIFERENCIACIÓN	Inmunodeficiencia común variable (1%)	Corticoides	Ig iv, Rtx + Ig	Evitar esplenectomía
	Sd Linfoproliferativos (2%)	Corticoides	AR-TPO	Si no progresión de la LLC: Rtx en monoterapia
	Trombopenia inmune post-Tx (1%)	Ig iv 1gr/Kg/día x 3 días	Corticoides	Si fracaso: Rtx, Micofenolato, Sirolimus
PERIFÉRICO	Postviral (2%)	Similar a PTI primaria	---	Generalmente no requiere tratamiento.
	VHC (2%)	Ig iv	AR-TPO (Avatrombopag)	Evitar corticoides
	VIH (1%)	Ig iv	AR-TPO (Eltrombopag)	Evitar corticoides
	Helicobacter Pylori (1%)	Tratamiento erradicador	---	---
	Fármacos	Suspensión del fármaco	---	Si sangrado: corticoides, Ig, Tx plaquetas.

CONCLUSIONES

- El tratamiento de la PTI primaria sigue siendo un desafío, con la incorporación de **nuevos fármacos** ya disponibles y un **mejor manejo de su potencial toxicidad**.
- Los **corticoides** y las Inmunoglobulinas i.v siguen considerándose los pilares del tratamiento de primera línea en la PTI.
- En segunda línea, los **AR-TPO** son la mejor opción. La irrupción de **Fostamatinib** se plantea como alternativa eficaz, sobre todo en pacientes de mayor riesgo trombótico.
- El amplio abanico terapéutico acota el uso de la **esplenectomía a un grupo limitado de pacientes** y la inmunosupresión/inmunomodulación a los pacientes con PTI refractaria.
- La existencia de guías de consenso ayuda a **individualizar el tratamiento** en poblaciones específicas (pediatría, gestación, ancianos) siendo necesario su actualización periódica.

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. Published 2023 Oct 10. doi:10.3390/jcm12206422.
2. 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. Recomendaciones del Grupo Español de PTI para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con trombocitopenia inmune. *Med Clin (Barc).* 2021;157(4):191-198. doi:10.1016/j.medcli.2021.03.017.
3. Mingot-Castellano ME, Román MTÁ, Fernández Fuertes LF, et al. Management of Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in Clinical Practice: A Consensus Approach of the Spanish ITP Expert Group. *Adv Hematol.* 2019;2019:4621416. Published 2019 Aug 22. doi:10.1155/2019/4621416.
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. doi:10.1182/blood-2008-07-162503.
5. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(23):3829-3866. *Blood Adv.* 2020;4(2):252. doi:10.1182/bloodadvances.2019001380.
6. Provan, D.; Semple, J.W. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine* 2022, 76, 103820.
7. Malpica, L.; Moll, S. Practical approach to monitoring and prevention of infectious complications associated with systemic corticosteroids, antimetabolites, cyclosporine, and cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2020, 2020, 319–327.
8. González-Macías, J.; Del Pino-Montes, J.; Olmos, J.M.; Nogués, X.; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev. Clin. Esp.* 2015, 215, 515–526.
9. Cooper N, Hill QA, Grainger J, et al. Tapering and Discontinuation of Thrombopoietin Receptor Agonist Therapy in Patients with Immune Thrombocytopenia: Results from a Modified Delphi Panel. *Acta Haematol.* 2021;144(4):418-426. doi:10.1159/000510676.
10. Carpenedo M, Baldacci E, Baratè C, et al. Second-line administration of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Italian Delphi-based consensus recommendations. *Ther Adv Hematol.* 2021;12:20406207211048361. Published 2021 Oct 9. doi:10.1177/20406207211048361.
11. Cuker A, Despotovic JM, Grace RF, et al. Tapering thrombopoietin receptor agonists in primary immune thrombocytopenia: Expert consensus based on the RAND/UCLA modified Delphi panel method. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;5(1):69-80. Published 2020 Dec 8. doi:10.1002/rth2.12457.
12. Bussel, J.B.; Kuter, D. Preparing patients with immune thrombocytopenia for surgery: What are the options? *Lancet Haematol.* 2020, 7, e626–e627.
13. Poston, J.N.; Gernsheime, T.B. Management of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Ann. Blood* 2021, 6, 5.
14. Lucchini, E.; Fanin, R.; Cooper, N.; Zaja, F. Management of immune thrombocytopenia in elderly patients. *Eur. J. Intern. Med.* 2018, 58, 70–76.
15. Swan, D.; Newland, A.; Rodeghiero, F.; Thachil, J. Thrombosis in immune thrombocytopenia—Current status and future perspectives. *Br. J. Haematol.* 2021, 194, 822–834.
16. Visser, C.; Swinkels, M.; van Werkhoven, E.D.; Croles, F.N.; Noordzij-Nooteboom, H.S.; Eefting, M.; Last-Koopmans, S.M.; Idink, C.; Westerweel, P.E.; Santbergen, B.; et al. COVID-19 vaccination in patients with immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2022, 6, 1637–1644.

Perspectivas Futuras en la PTI

El Camino de la PTI

Dr. Michael Calviño Suárez

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

La Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) es un camino que te transforma la vida, un desafío constante, donde el coraje y la resiliencia del paciente se ponen a prueba en una lucha silenciosa y persistente por la normalidad.

PTI

La trombocitopenia inmune (PTI), es una enfermedad adquirida caracterizada por una destrucción acelerada de plaquetas y una producción deficiente de estas por parte de los megacariocitos.

Esta patología se define típicamente por una reducción transitoria o persistente del recuento plaquetario y por un incremento en el riesgo de sangrado

PTI

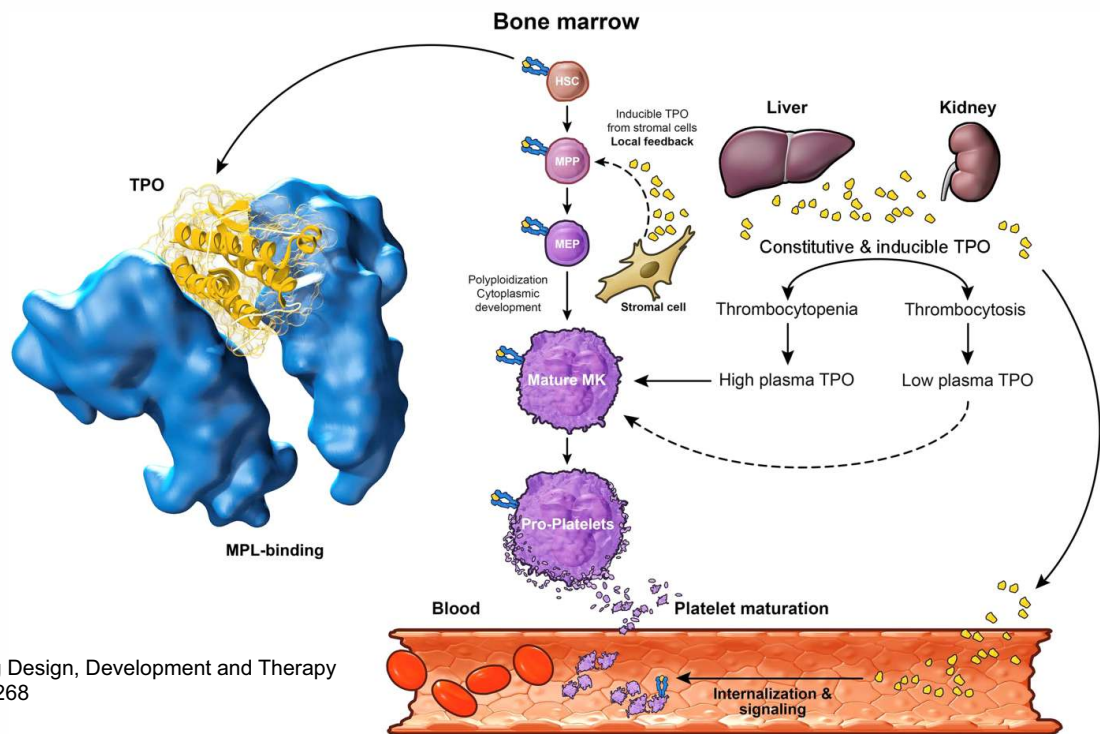
- La incidencia de PTI es de 2 - 4 casos por cada 100.000 habitantes por año.
- Prevalencia 4-5 por 100.000 habitantes en edad pediátrica y de 9 - 26 por 100.000 habitantes en población adulta

Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2023. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

TRATAMIENTO

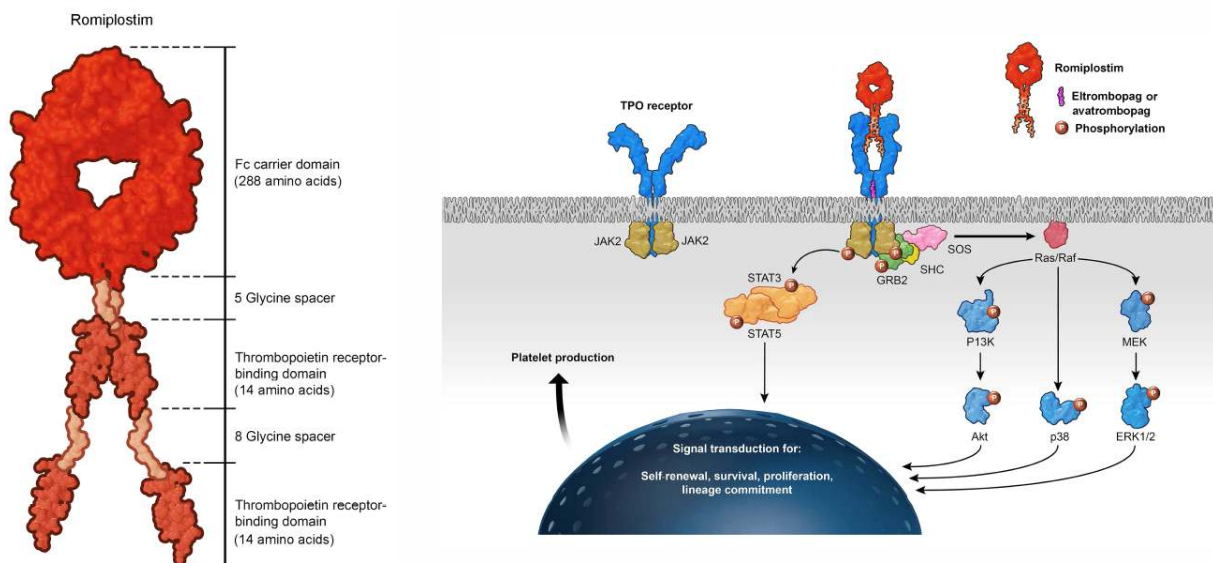
- Inmunoglobulinas
- Corticoides

TPO



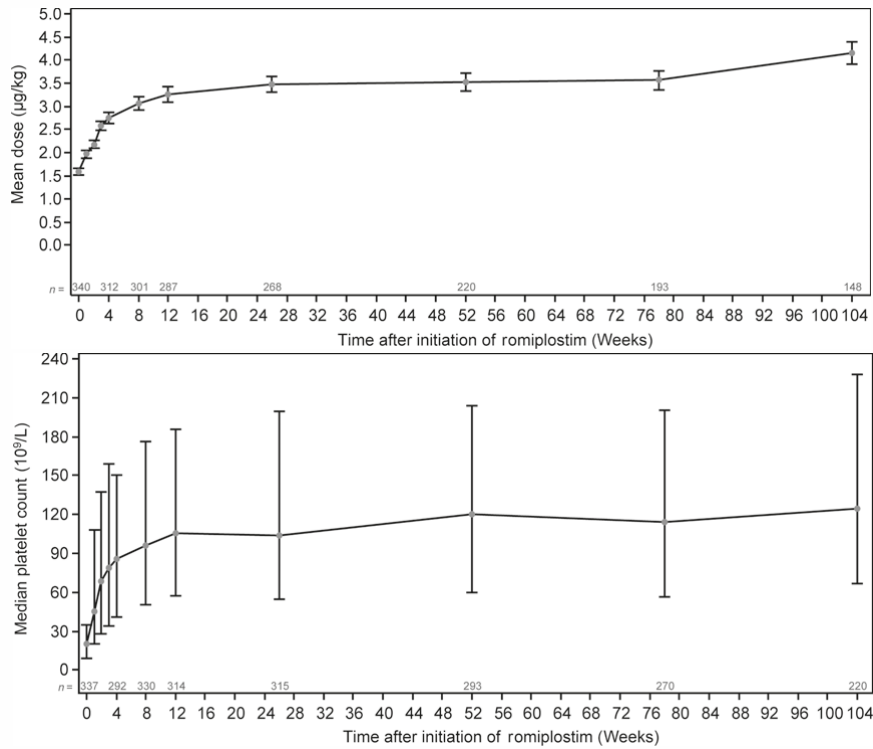
Bussel et al Drug Design, Development and Therapy 2021:15 2243–2268

2009



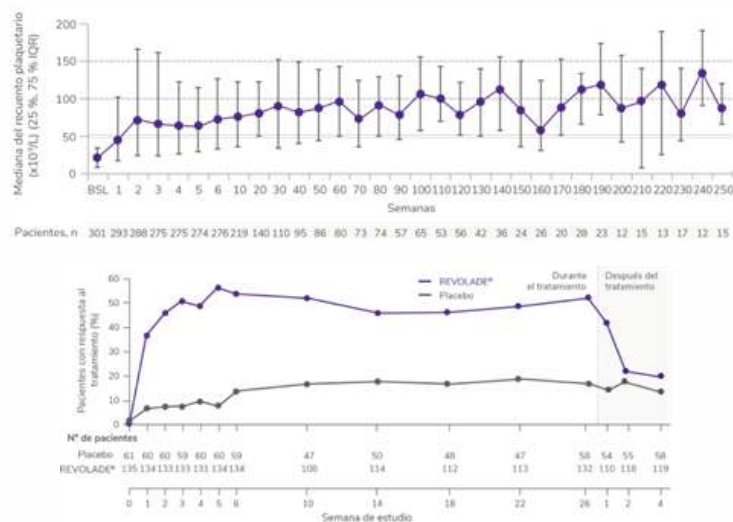
Bussel et al Drug Design, Development and Therapy 2021:15 2243–2268

ROMIPILOSTIM



Steurer, M. Et al Eur J Haematol, 98: 112-120.

ELTROMBOPAG



259/302(86%) de los pacientes alcanzaron recuentos de plaquetas =50.000/ μ L al menos una vez en ausencia de tratamiento de rescate.

276/302 (91%) de los pacientes alcanzaron recuentos de plaquetas =30.000/ μ L al menos una vez en ausencia de tratamiento de rescate.

Wong RSM, et al. Blood. 2017;130(23):2527-2536.
ChengG, et al. Lancet. 2011;377(9763):393-402.

Fármaco	Dosis	Inicio de acción/Respuesta máxima (días)	Respuesta general	Efectos secundarios
TPOa: Eltrombopag	25-75 mg oral diarios 2 h antes o 4 h después de comida o producto rico en polianiones (calcio, hierro, etc)	7-14/16-90	70-80% respuesta Tasa de respuesta sostenida tras interrupción 10-30%	Transaminitis, dispepsia, fibrosis medular, trombosis
TPOa: Romiplostim	1-10 µg/kg/semanal s.c.	7-14/16-60	70-80% respuesta Tasa de respuesta sostenida tras interrupción 10-30%	Molestias en sitio de punción, mialgias, cefalea, trombosis y fibrosis medular
TPOa: Avatrombopag	5-40 mg PO diario	7-14/NA	65% respuesta	Artralgia, cefaleas, trombosis

Provan et al. Blood Adv. 2019; 3(22):3780–817; Neunert et al. Blood Adv. 2019; 3(23):3829–66; Kashiwauai et al. Int J Hematol.2020; 111:329–351; Choi et al. Med J Aust. 2022 Jan 17;216(1):43-52; Lozano et al. Medicina Clínica. 2021;157:191–198

MÁS AGONISTAS

- Lusotrombopag
- Hetrombopag

Otras Opciones de Segunda Línea

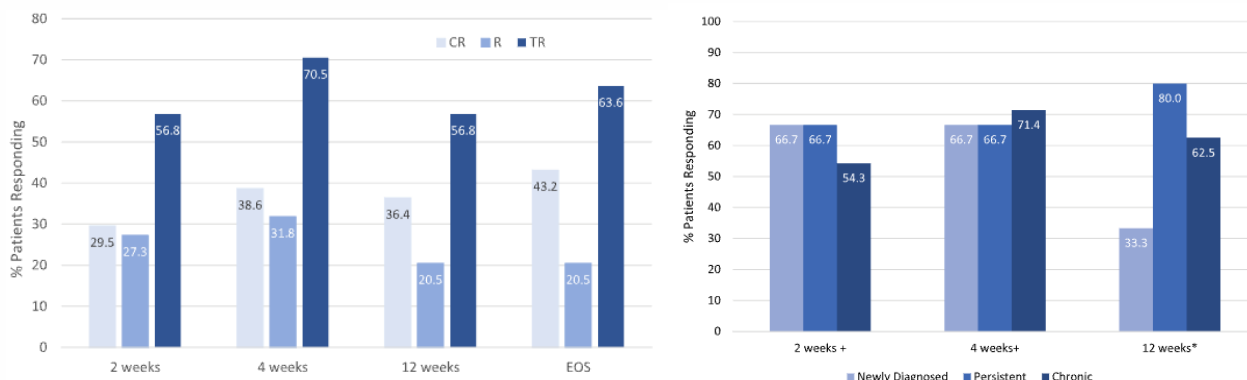
- 1. ****Fostamatinib****
 - Indicación: PTI crónica en adultos resistentes a otros tratamientos.
 - Mecanismo de acción: Inhibidor de la tirosina-cinasa SYK, reduce la destrucción de plaquetas.
 - Eficacia: Respuesta plaquetaria estable (17% fostamatinib vs 2% placebo). FIT 43% R (50.000)
 - Seguridad: Diarrea, neutropenia, hipertensión arterial.

- 2. ****Rituximab****
 - Indicación: Disminuye niveles de linfocitos B y IgG, uso en PTI no aprobado.
 - Eficacia: Respuesta sostenida a 6 meses: 58-63% (dosis estándar), 76.2% (dosis baja).
 - Seguridad: Infecciones, reacciones a la perfusión, toxicidad cardiaca, hepática y renal.

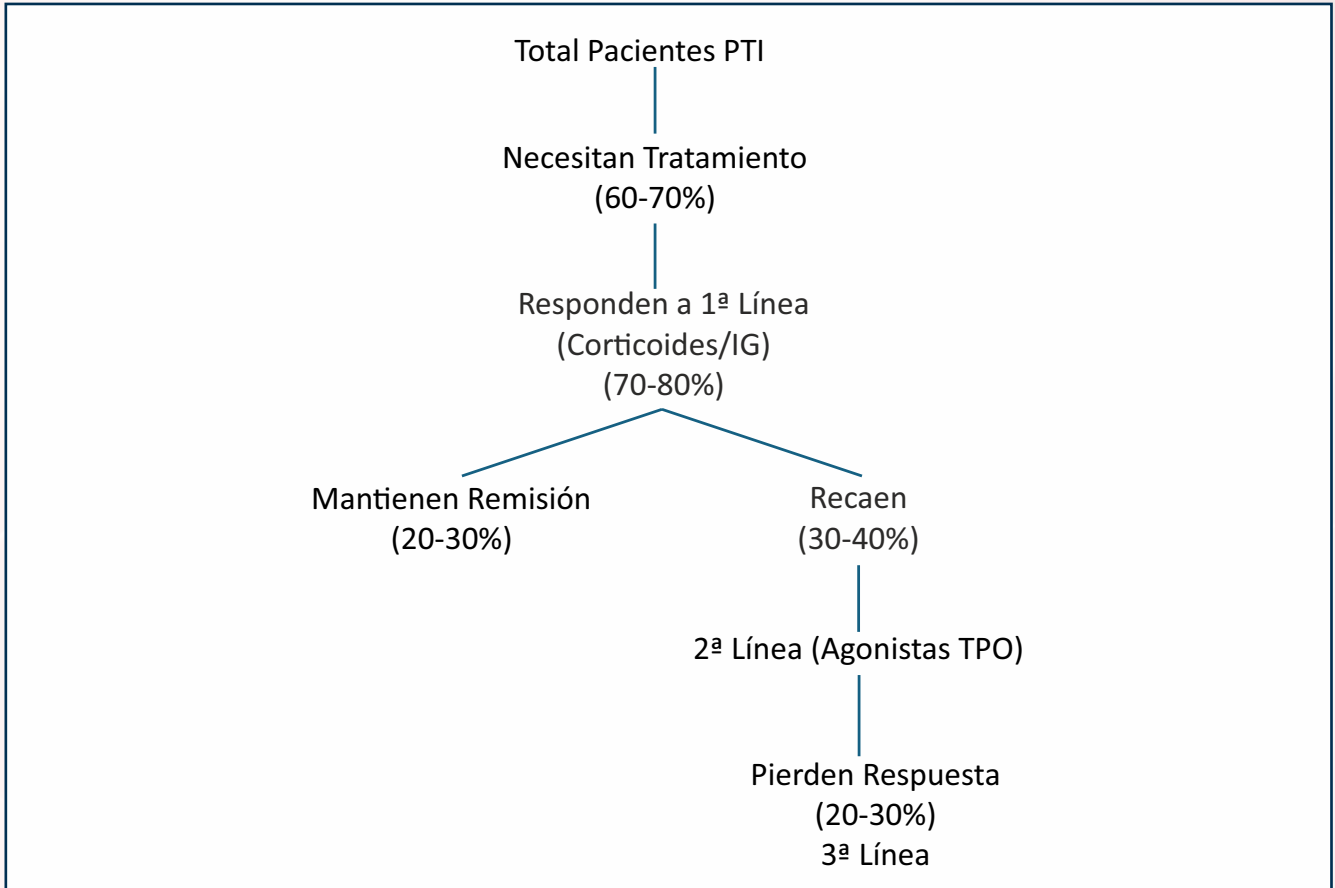
- 3. ****Esplenectomía****
 - Indicación: PTI crónica no respondiente a otros tratamientos (> 12 meses).
 - Eficacia: Alta tasa de remisiones completas duraderas, 60% respuesta mantenida a 5 años.
 - Seguridad: Complicaciones quirúrgicas y postoperatorias, riesgo aumentado de infecciones y sepsis.
 - Recomendación: Vacunaciones, profilaxis antitrombótica y antibiótica.

- Fostamatinib - Ficha técnica disponible
- Provan D, et al.. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000815.
- Khellaf M, et al. Blood. 2014;124(26):4032-4038. doi: 10.1182/blood-2014-05-578963.

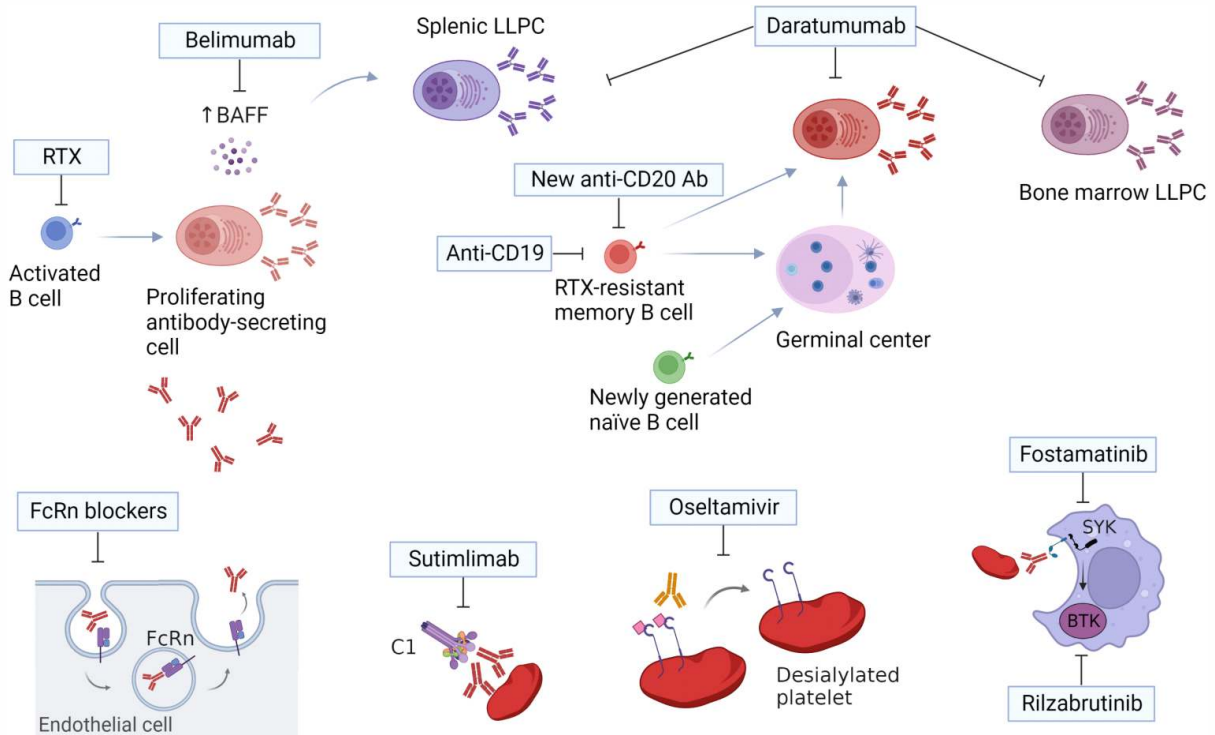
FOSTAMATINIB



Jiménez-Bárceñas R et al, Grupo Andaluz de Coagulopatías (GACC) Treatment with fostamatinib in patients with immune thrombocytopenia: Experience from the Andalusian region in Spain-The Fostasur Study. Br J Haematol. 2024 May;204(5):1977-1985. doi: 10.1111/bjh.19443.



¿QUE SERÁ LO PRÓXIMO?

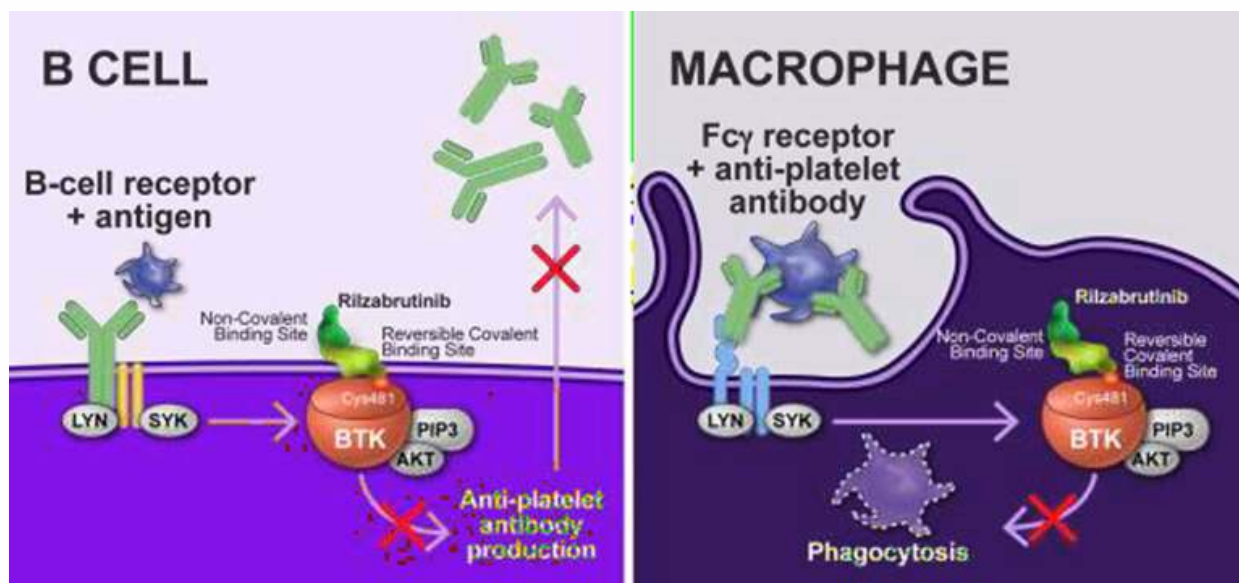


Roeser et al Br J Haematol. 2023;00:1-11.

Inhibidores de la Tirosin Kinasa de Bruton

RILZABRUTINIB

- Rilzabrutinib media los efectos terapéuticos de la PTI a través de mecanismos de acción duales
 - Inhibición de la activación de las células B.
 - Interrupción de la fagocitosis plaquetaria por Fc.gramoR en bazo e hígado



Langrish C, et al. *J Immunol.* 2021;206:1454-1468.

Kuter DJ, et al. *Ther Adv Hematol.* 2023;14:1-14. Copyright © 2023 (Pub Sage). DOI:10.1177/20406207231205431

Long-term treatment with rilzabrutinib in patients with immune thrombocytopenia

David J. Kuter,¹ Jiri Mayer,² Merlin Efraim,³ Lachezar H. Bogdanov,⁴ Ross Baker,⁵ Zane Kaplan,⁶ Mamta Garg,⁷ Marek Trněný,⁸ Philip Y. Choi,⁹ A. J. Gerard Jansen,¹⁰ Vickie McDonald,¹¹ Robert Bird,¹² Jaromir Gumulec,^{13,14} Milan Kostal,¹⁵ Terry Gernsheimer,¹⁶ Waleed Ghanima,¹⁷ Ahmed Daak,¹⁸ and Nichola Cooper¹⁹

Kuter DJ et Blood Adv. 2024 Apr 9;8(7):1715-1724. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012044.

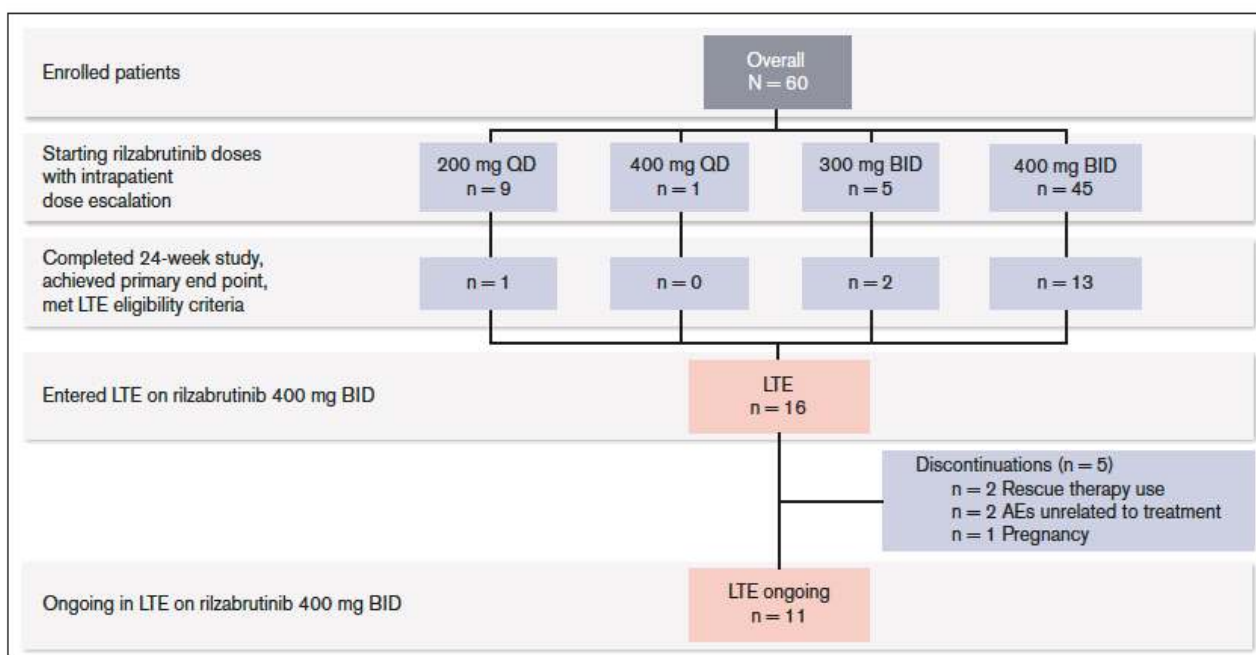


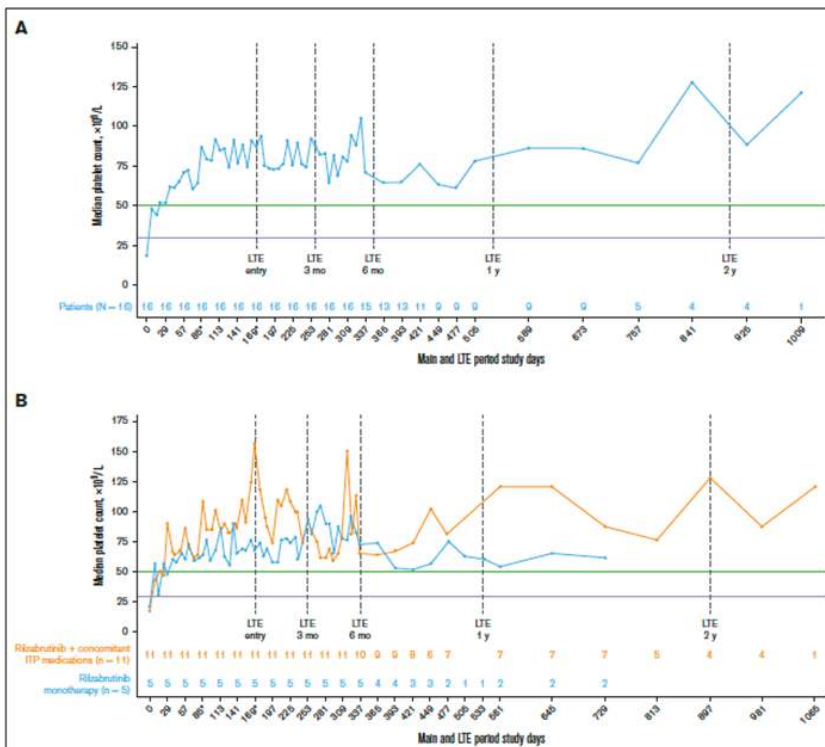
Figure 1. Patient disposition. BID, twice daily; QD, once daily.

Kuter DJ et Blood Adv. 2024 Apr 9;8(7):1715-1724. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012044.

Table 1. Baseline patient demographics, disease characteristics, and prior treatment

Variable	All patients (N = 60) ²³	All patients in LTE (n = 16) [*]
Age, median (range), y	50 (19-74)	49 (22-65)
Female, n (%)	34 (57)	9 (56)
Platelet count at LTE entry, median (range), $\times 10^9/L$	N/A	87 (16-321)
Duration of ITP, median (range), y	6.3 (0.4-52.5)	4.3 (0.5-18.4)
No. of unique prior ITP therapies, median (range) [†]	4 (1-17)	3 (1-9)
Prior splenectomy, n (%)	15 (25)	3 (19)
No. of failed prior ITP therapies, median (range) [‡]	1 (0-11)	1 (0-3)
Ritabrutinib monotherapy, n (%)	20 (33)	5 (31)
Concomitant ITP medication, n (%)	40 (67)	11 (69)
CS	16 (27)	7 (44)
TPO-RA	17 (28)	2 (13)
CS + TPO-RA	7 (12)	2 (13)

Kuter DJ et Blood Adv. 2024 Apr 9;8(7):1715-1724. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012044.



Tasa de respuesta general:

- 55% de los pacientes alcanzaron una respuesta plaquetaria, definida como un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ en al menos dos ocasiones separadas por un mínimo de 7 días y sin necesidad de terapia de rescate.

Tasa de respuesta sostenida:

- 35% de los pacientes mantuvieron una respuesta plaquetaria durante al menos 8 semanas consecutivas.

Tiempo hasta Alcanzar la Respuesta:

- La mediana del tiempo hasta alcanzar una respuesta fue de aproximadamente 2 semanas.

Kuter DJ et Blood Adv. 2024 Apr 9;8(7):1715-1724. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012044.

RILZABRUTINIB

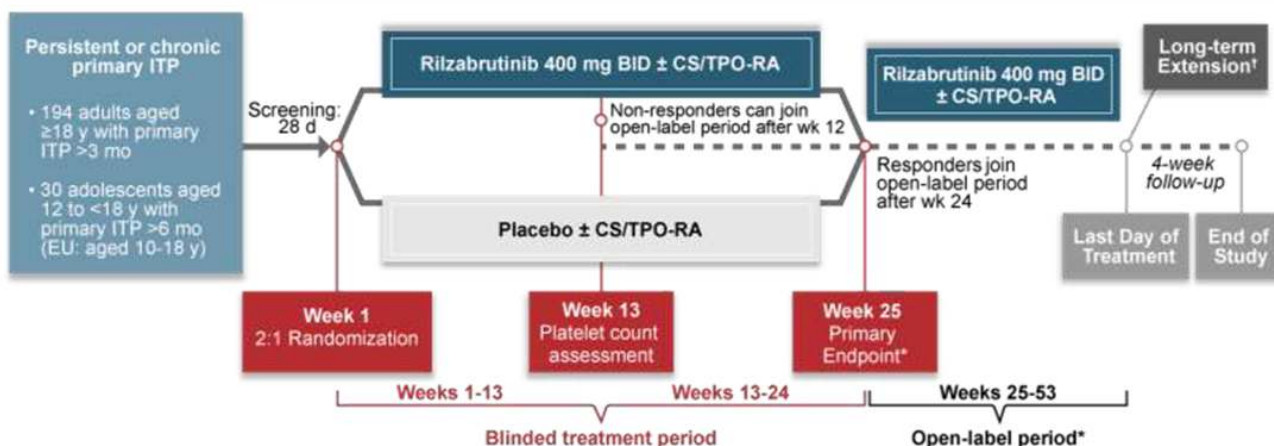
Efectos Adversos Más Frecuentes

- **Diarrea:** 37%
- **Náuseas:** 35%
- **Fatiga:** 20%
- **Distensión abdominal:** 10%
- **Vómitos:** 7%

Ningún efecto adverso relacionado con el tratamiento fue de grado 3 o 4

Estudio de fase 3 en curso LUNA 3

- Estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo que evalúa la eficacia y seguridad de rilzabrutinib oral 400 mg dos veces al día en adultos y adolescentes con PTI recidivante/refractaria
 - 202 pacientes adultos aleatorizados e inscritos; 30 adolescentes .
 - Criterio de valoración principal: respuesta plaquetaria duradera en las primeras 24 semanas



FcRn Blockers

FcRn Blockers

- Efgartigimod
- Rozanolixizumab
- Nipocalimab

EFGARTIGIMOD

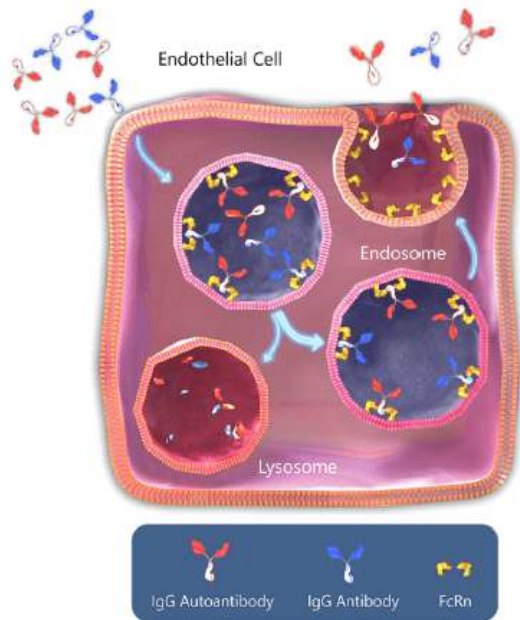


Figure 1. Normal IgG recycling via FcRn.

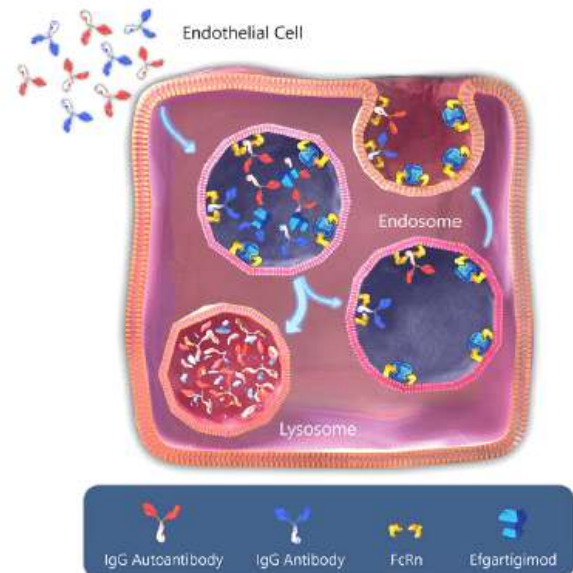


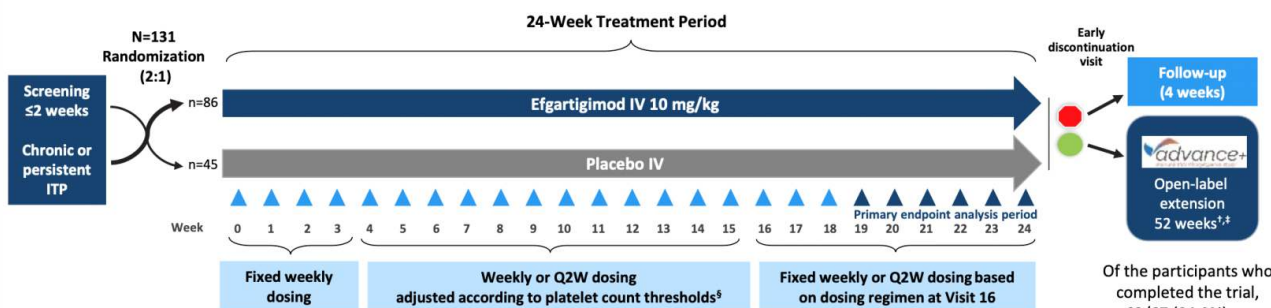
Figure 2. Efgartigimod inhibited recycling of IgG.

Broome C. Ther Adv Hematol. 2023 May 10;14:20406207231172831. doi: 10.1177/20406207231172831.

EFGARTIGIMOD

ADVANCE IV (NCT04188379)1

Un ensayo de fase 3, multicéntrico, global, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo*



- Platelet counts were measured starting at Week 1

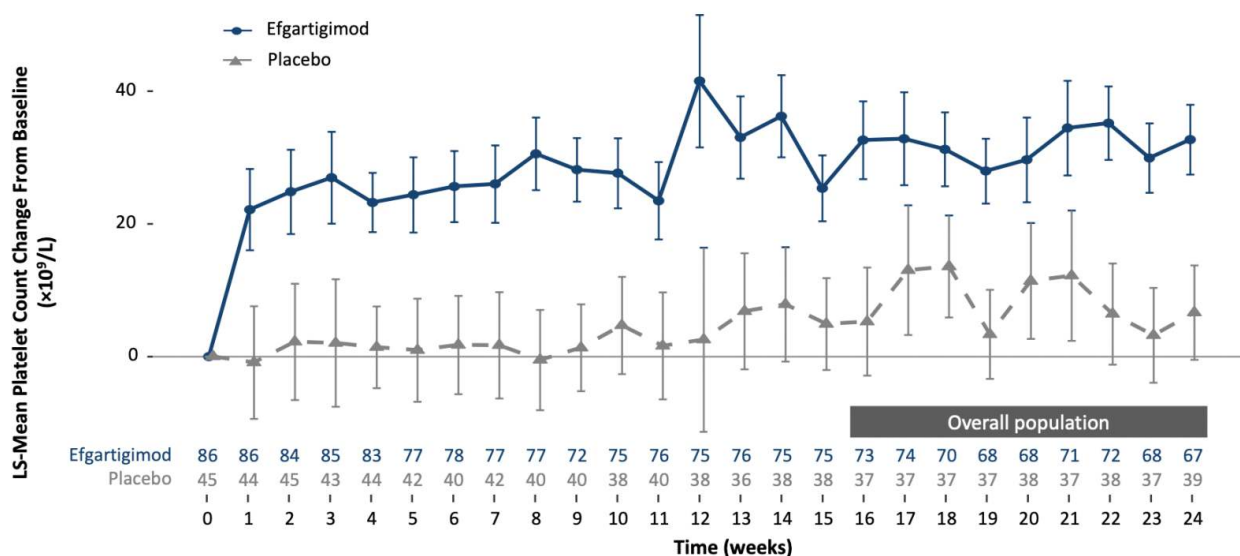
Of the participants who completed the trial, 63/67 (94.0%) on efgartigimod and 38/39 (97.4%) on placebo rolled over to the open-label extension

Broome CM, et al. Lancet. 2023;402:1648–59.

	Efgartigimod (n=86)	Placebo (n=45)
Edad,media (DE), años	46,9 (16,6)	51,7 (17,9)
Femenino,norte (%)	47 (54,7)	24 (53,3)
Tiempo desde el diagnóstico,media (DE), años	10,3 (12,1)	11,1 (13,1)
Pacientes con PTI crónica/persistente,norte	78/8	40/5
Recuento de plaquetas,media (DE), x10 ⁹ /L	17,3 (10,2)	14,2 (9,2)
Pacientes con antecedentes de esplenectomía,norte (%)	32 (37,2)	17 (37,8)
Puntuación de hemorragia de la OMS,norte (%)		
Sin sangrado	44 (51,2)	16 (35,6)
Grado 1	38 (44,2)	25 (55,6)
Grado =2	4 (4,7)	4 (8,9)
Pacientes con =3 terapias previas para PTI,norte (%)	59 (68,6)	29 (64,4)
Tipos de tratamiento simultáneo para la PTI al inicio del estudio,norte (%)		
Corticosteroides	22 (25,6)	12 (26,7)
TPO-RAorales	20 (23,3)	9 (20,0)
Otros inmunosupresores	8 (9,3)	6 (13,3)
Ninguno	43 (50,0)	23 (51,1)

Broome CM, et al. *Lancet*. 2023;402:1648–59.

EFGARTIGIMOD

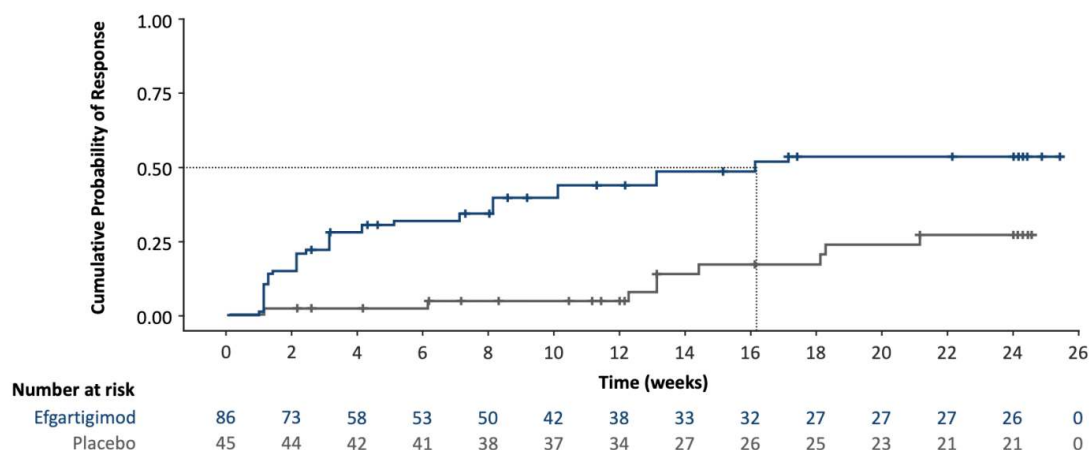


38,4% (n=33) de participantes tratados con efgartigimod en comparación con 11,1% (n=5) de los participantes tratados con placebo alcanzaron un recuento de plaquetas de =30- 109/L en 1 semana

Broome CM, et al. *Lancet*. 2023;402:1648–59.

EFGARTIGIMOD

Tiempo hasta la respuesta del recuento de plaquetas (2 recuentos de plaquetas consecutivos de $\geq 50-109/L$)



Basado en el análisis de KM, **31,8%** de los participantes que recibieron efgartigimod y **2,2%** de los que recibieron placebo lograron respuestas en el recuento de plaquetas en la semana 6

Broome CM, et al. *Lancet*. 2023;402:1648-59.

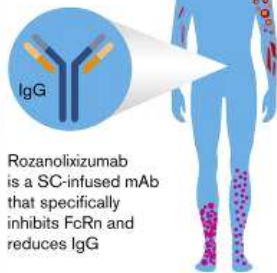
EFGARTIGIMOD

- Los efectos adversos son similares a los del placebo, salvo las petequias que tuvo una reducción del 55%.
- El estudio concluye que efgartigimod es eficaz para aumentar el recuento de plaquetas en pacientes con trombocitopenia inmune primaria crónica, mostrando una respuesta clínicamente significativa en comparación con el placebo.

ROZANOLIXIZUMAB

Phase 2 multiple dose study of an FcRn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia

Primary ITP is often mediated by pathogenic IgG autoantibodies



Rozanolixizumab is a SC-infused mAb that specifically inhibits FcRn and reduces IgG

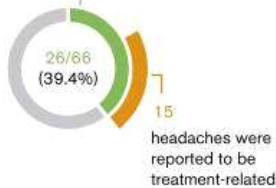


This phase 2 study assessed single and multiple doses of rozanolixizumab in patients with persistent/chronic primary ITP

AE, adverse event; FcRn, neonatal Fc receptor; IgG, immunoglobulin G; ITP, immune thrombocytopenia; mAb, monoclonal antibody; SC, subcutaneous

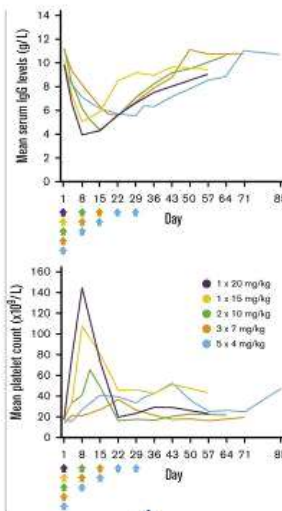


patients reported mild-to-moderate headaches (most common AE)



No discontinuations due to AEs

Four patients reported serious AEs. None treatment-related

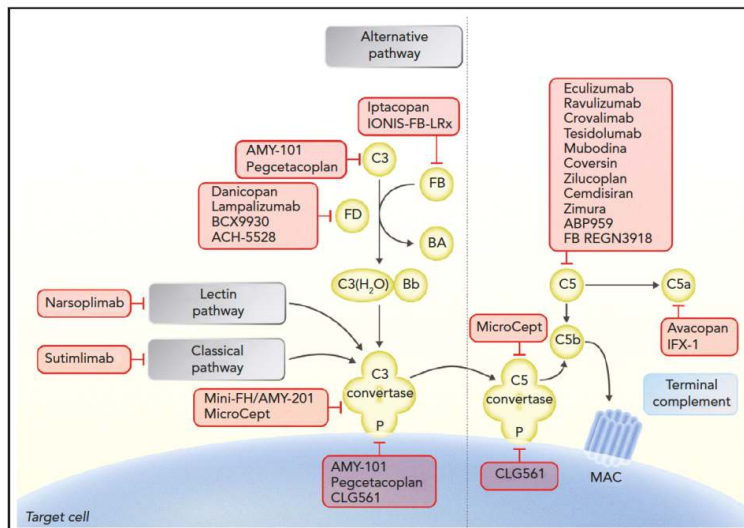
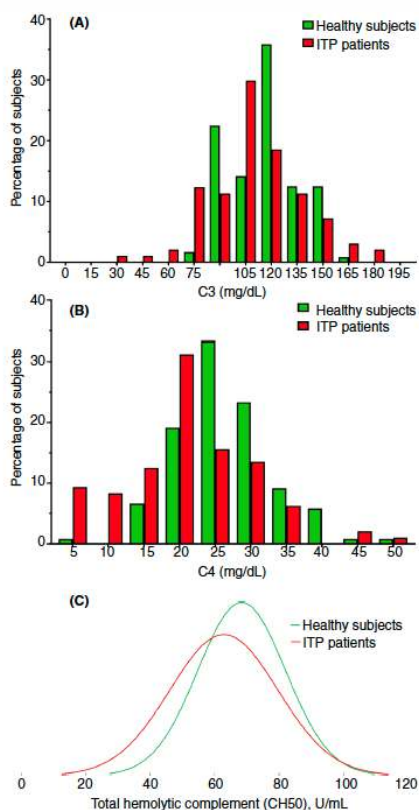


Multiple and single SC doses of rozanolixizumab were effective and well tolerated in patients with primary ITP

Robak T et al. Blood Adv. 2020 Sep 8;4(17):4136-4146. doi: 10.1182/bloodadvances.202002003.

Inhibición del complemento

SUTIMLIMAB



Eleni Gavriilaki et al. *Blood*, Volume 139, Issue 25, 2022, 3571-3582. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012860>.

Cheloff AZ *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Jun 21;4(5):807-812. doi: 10.1002/rth2.12388.

SUTIMLIMAB

El estudio incluyó un total de 12 pacientes que recibieron al menos una dosis de sutimlimab en la parte A del estudio. Posteriormente, 7 de estos 12 pacientes fueron elegibles y continuaron el tratamiento en la parte B del estudio

Edad Mediana: 42 años (rango de 27 a 66 años)

Duración Mediana de la Enfermedad: 4.7 años (rango de 2.0 a 36.4 años)

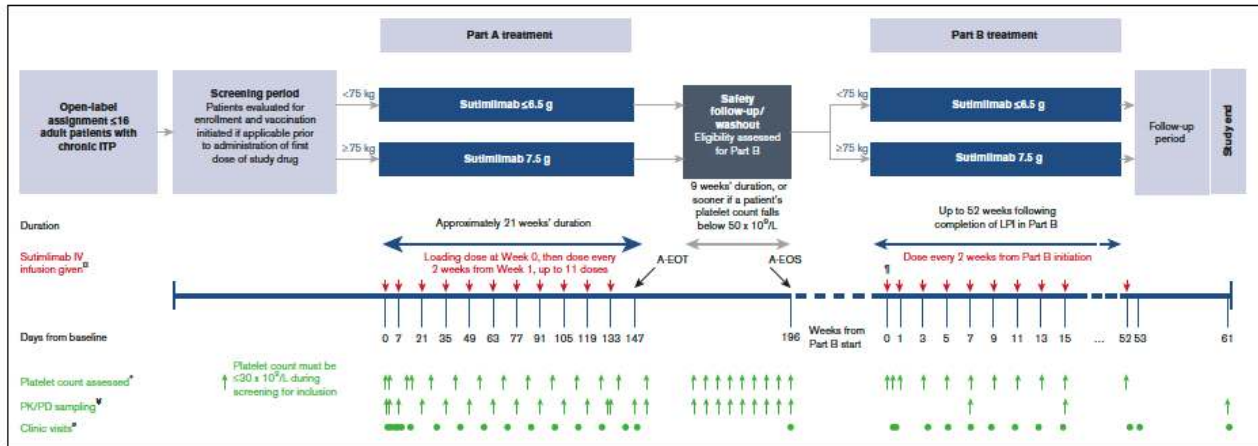
Conteo Plaquetario Basal: Mediana de $19 \times 10^9/L$ (rango de 1 a $57 \times 10^9/L$)

Número de Tratamientos Previos: Mediana de 5.5 (rango de 2 a 10 tratamientos)

- **Rituximab:** 83.3% de los pacientes
- **Corticosteroides:** 66.7%
- **Agonistas del Receptor de Trombopoyetina (TPO-RA):**
- Romiplostim: 66.7%
- Eltrombopag: 66.7%
- **Inmunoglobulina Intravenosa (IVIg):** 58.3%
- Fostamatinib: 16.7%
- Rilzabrutinib: 8.3%
- **Esplenectomía:** 33.3%

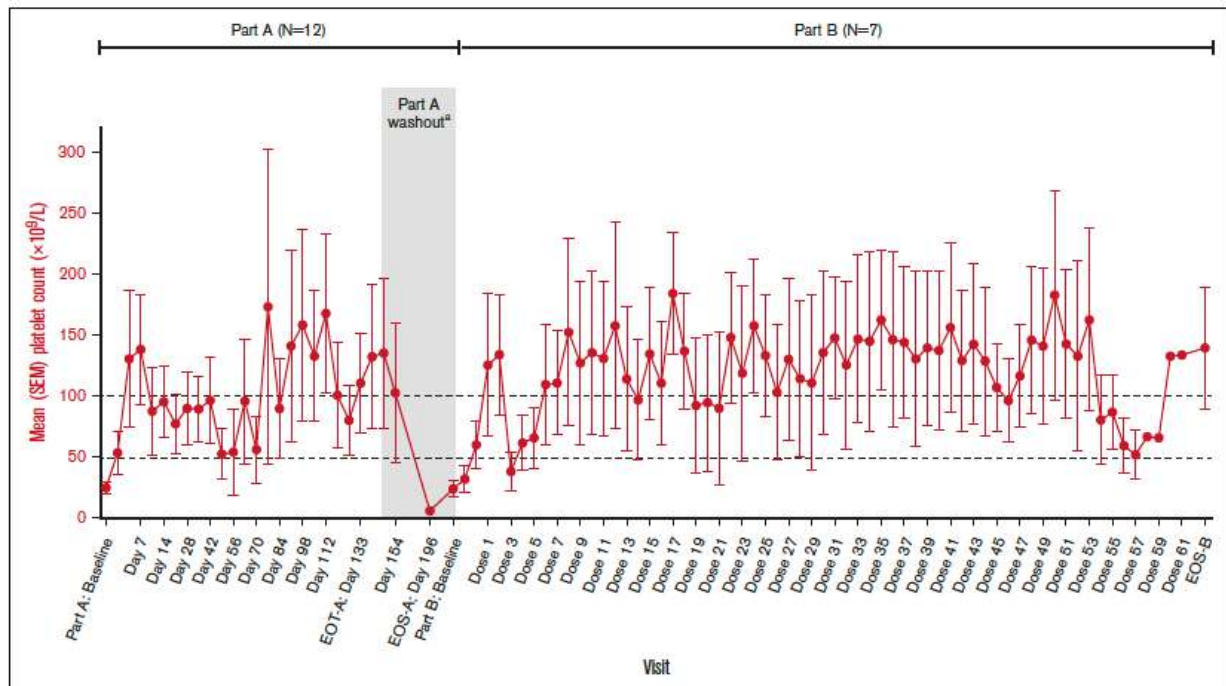
Broome et al *Blood Adv* (2023) 7 (6): 987–996.

SUTIMLIMAB



Broome et al *Blood Adv* (2023) 7 (6): 987–996.

SUTIMLIMAB



Broome et al *Blood Adv* (2023) 7 (6): 987–996.

Durabilidad de la Respuesta:

- Cinco de los 12 pacientes (42%) lograron plaquetas $\geq 50 - 10^9/L$ en al menos el 50% de las visitas de seguimiento.
- Cuatro de estos pacientes lograron una RC en dos ocasiones consecutivas separadas por al menos 7 días.

Retorno a los Niveles Basales y Retoma del Tratamiento:

- Durante el periodo de lavado, el conteo de plaquetas regresó a los niveles basales.
- Respuesta tras reiniciar el tratamiento

Seguridad y Tolerabilidad:

- No eventos graves, migraña.

Evidencia del Papel de la Vía del Complemento Clásico:

Broome et al *Blood Adv* (2023) 7 (6): 987–996.

Terapia CAR-T en Diferentes Enfermedades

Enfermedades Hematológicas

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA): CD19
Leucemia Mieloide Aguda (LMA): CD33
Linfoma Difuso de Células B Grandes (LDCBG): CD19
Linfoma de Células del Manto (LCM): CD19
Mieloma Múltiple (MM): BCMA

Tumores Sólidos

Cáncer de Mama Triple Negativo (TNBC): EGFR, HER2
Glioblastoma: EGFRvIII, IL13Ra2
Cáncer de Pulmón: EGFR, MUC1
Cáncer de Páncreas: Mesothelin (MSLN), CEA
Cáncer de Ovario: Mesothelin (MSLN), FOLR1
Cáncer de Próstata: PSMA
Melanoma: GD2

Enfermedades Autoinmunes

Lupus Eritematoso Sistémico (LES): CD19
Artritis Reumatoide (AR): CD19

Adaptado de Dagar, G et al (2023). *Journal of Translational Medicine*, 21(449). <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04292-3>



The Therapeutic Potential of CD19 CAR-T Cells in Active ITP Murine Models

Yun Wang, Fengjiao Han, Qiuyu Guo, Qi Feng, Jun Peng, Ming Hou, Miao Xu*
 Affiliations: Department of Hematology, Cheeloo College of Medicine, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, China

Presenter: Yun Wang, MSc Candidate
 Dec 11th, 2023

RECRUITING ⓘ

Efficacy and Safety of CAR-T Cells Therapy for Chronic or Refractory Primary Immune Thrombocytopenia (ITP)

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT06352281

Sponsor ⓘ 920th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army of China

Information provided by ⓘ 920th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army of China (Responsible Party)

Last Update Posted ⓘ 2024-04-08

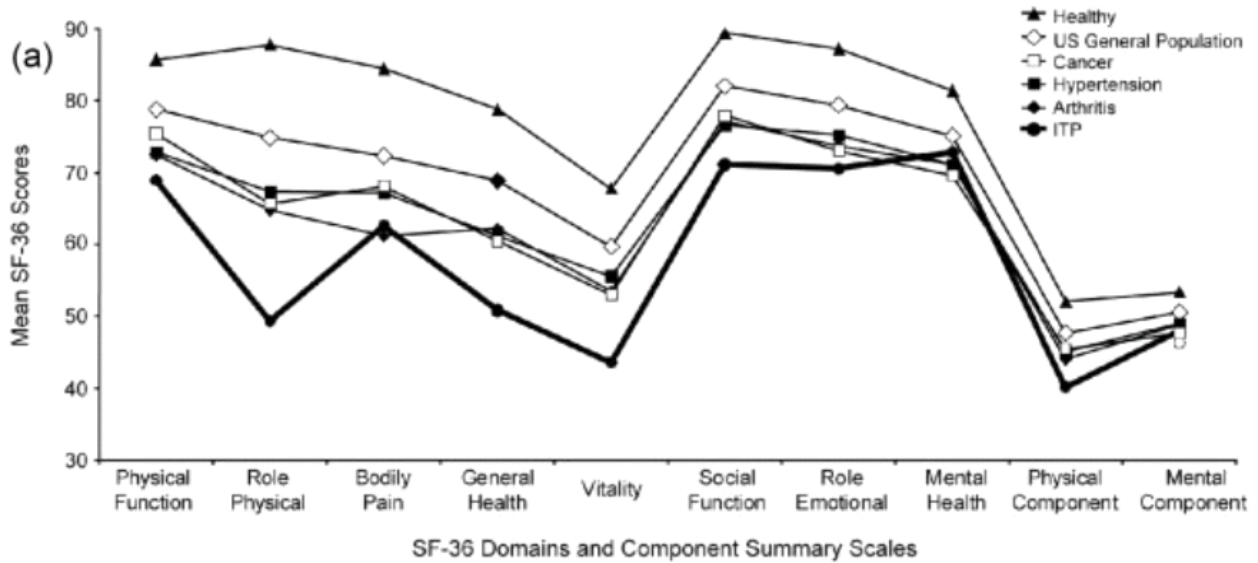
OTRAS OPCIONES EN 1ª LÍNEA:

Powered by M. Rodriguez

Rituximab 375 mg/m ² IV semanal*4 + DXM 40 mg/día, vo, D 1→4	Respuesta sostenida a 6 m: 58-63% Efectos adversos: 10%
Rituximab (LD) 100 mg IV semanal*4 + DXM 40 mg/día, vo, D 1-4	Respuesta sostenida a 6 m: 76,2% Tasa de recaída a 6 m: 15,8%
Romiplostim (sc) 2 mcg/Kg/semana *4 + Rituximab LD/semanal*4+ DXM 40 mg/día (vo), D1→ 4	A día 28: RC 50%; RP 40% Seguimiento mediana: 180 días → Tasa de recaída 50%, RC 40%, RP 30%
Eltrombopag (50 mg/día, D 5→ 32) + DXM 40 mg (D 1→ 4)	A 6 meses: RC 50-56,5% RP 25%
Eltrombopag (50 mg/día, D 1-28), DXM 40 mg/día (D 1→ 4) + Rituximab LD*4	Día 28: RC 84,6% SLR a 2 años: 79%
rhTPO (1 mcg/Kg/día, 14 días) + CsA (1,5-2 mg/Kg, vo, 2 veces al día, 3 meses)	Tasa de respuesta a 7 días: 63,2% Tasa de recaída: 1er mes: 17,7%; 2º mes: 29,4%; 3er mes: 29,4%
ATRA 10 mg/12 h (vo), 12 semanas + DXM 40 mg/día (IV), 4 días	Respuesta sostenida a 6 meses: 68%
ATRA + Rituximab LD 6 semanas	Respuesta sostenida a 6 meses: 61%
Oseltamivir 75 mg/12 h, 10 días + DXM 40 mg/día, vo, 4 días	Respuesta sostenida a 6 meses: 53%
MMF 1 gr/12 h + PRD o DXM	Respuesta completa: 91,5%; PEOR CV (Fatiga y < Capacidad física vs CCS)

1. Gómez-Almaguer et al. *Alternatives for managing patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia: a narrative review* Expert opinion reviews in Hematology, Volume 15, 2022 - Issue 6
 2. E. G. Schutgens First-line Therapy for Immune Thrombocytopenia: Time for Change. HemaSphere (2022) 6:10(e783). LD Dosis baja RC Respuesta Completa RP Respuesta Parcial DXM Dexametasona CsA Ciclosporina A MMF Micofenolato de Mofetilo PRD Prednisona CV Calidad de vida

CAMINOS PENDIENTES: ¿CALIDAD DE VIDA?



McMillan et al 2007 Am. J. Hematol. 83:150-154, 2008.

Escalas para medir CV en PTI

Métodos cuantificables a través de un cuestionario de opción múltiple que aborda distintos parámetros de la calidad de vida de los pacientes

Deben ser consistentes, reproducibles

Deben estar validados

MID (*minimal clinically important difference*), es un concepto útil para clasificar e interpretar las diferencias entre pacientes y grupos de tratamiento

ESCALAS GENERALES DE SALUD

- SF-36
- FACIT-fatigue
- MEI- SF

ESCALAS ESPECÍFICAS DE PTI

- ITP-PAQ
- KIT
- ITP-QoL

ROMIPILOSTIM

- Dispensación domiciliaria: programas “PADROMI”, “Atiende”...
- Dispensación ambulante: “Romi-CAR”, envíos a AP.
- Estabilidad 8 días → Recoger en HDD

ELTROMBOPAG

- 197 adultos con PTI
- Ensayo clínico randomizado: eltrombopag vs placebo
- Escala SF-36 y FACIT
- Mejoría de los scores el brazo de eltrombopag en 8/10 dominios sin análisis MID
- No hubo impacto en la fatiga

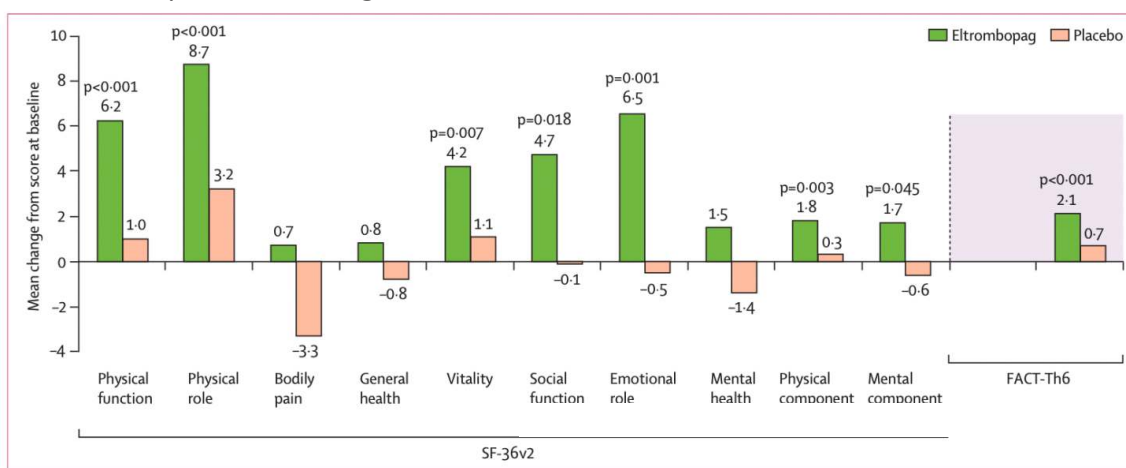


Figure 5: Mean changes from baseline in SF-36v2 and FACT-Th6 scores*

p values are for change in score from baseline to week 26 for each treatment group. SF-36v2=Short Form-36, version 2. FACT-Th6=Functional Assessment of Cancer Therapy-Thrombocytopenia. *Physical and mental component summary scores were normalised to the 1998 US Census.

Cheng G et al Lancet 2011; 377: 393–402

Satisfacción del paciente y percepción del tratamiento

- ❖ Agentes anti-CD20 reportaron la mayor satisfacción general con respecto al control de su PTI (79%; n = 55/70)
- ❖ Agonistas de los receptores de trombopoyetina (76%; n = 182/240)
- ❖ IGV(69%; n = 77/112)
- ❖ Corticoides(53%; n = 194/368).
- ❖ Solo el 38% (n = 95/250) de los pacientes que se habían sometido a una esplenectomía informaron estar satisfechos con el procedimiento

Cooper et al Am J Hematol. 2021;96:199–207.

CONCLUSIONES

- A día de hoy el tratamiento de la PTI es eficaz, aunque nos quedan un 10-20% de los pacientes que recaen tras varias líneas de tratamiento.
- Probablemente las asociaciones sean el futuro.
- La investigación actual lleva un camino fisiopatológico muy marcado, similar a otras patologías autoinmunes.
- La calidad de vida relacionada con la astenia: uno de los puntos a mejorar.

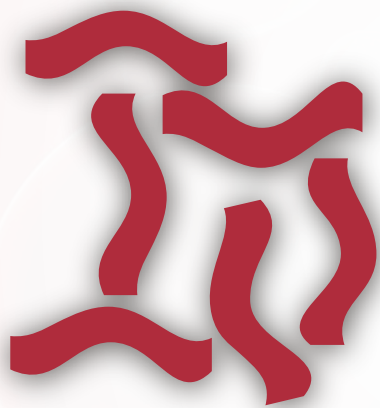
HAY CAMINOS QUE SOLO CONDUCEN A UN SITIO...

Grupo Galego de Trombose e Hemostasia
(G2TH)

BIBLIOGRAFÍA:

1. Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2023. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).
2. Bussel et al. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021;15, 2243–2268.
3. Steurer M. et al. *Eur J Haematol*. 98:112-120.
4. Wong RSM et al. *Blood*. 2017;130(23):2527-2536.
5. Cheng G et al. *Lancet*. 2011;377(9763):393-402.
6. Provan et al. *Blood Adv*. 2019; 3(22):3780–817.
7. Neunert et al. *Blood Adv*. 2019; 3(23):3829–66.
8. Kashiwauai et al. *Int J Hematol*.2020; 111:329–351.
10. Lozano et al. *Medicina Clínica*. 2021;157:191–198.
11. Provan D et al. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780-3817.
12. Khellaf M et al. *Blood*. 2014;124(26):4032-4038.
14. Roeser et al. *Br J Haematol*. 2023;00:1–11.
15. Langrish C et al. *J Immunol*. 2021;206:1454-1468.
16. Kuter DJ et al. *Ther Adv Hematol*. 2023;14:1-14..
17. Kuter DJ et al. *Blood Adv*. 2024 Apr 9;8(7):1715-1724.
18. Broome C. *Ther Adv Hematol*. 2023 May 10;14:20406207231172831.
19. Broome CM et al. *Lancet*. 2023;402:1648–59.
20. Robak T et al. *Blood Adv*. 2020 Sep 8;4(17):4136-4146.
21. Cheloff AZ. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Jun 21;4(5):807-812.
22. Eleni Gavriilaki et al. *Blood Volume* 139 Issue 25 2022 3571-3582.
23. Broome et al. *Blood Adv*. 2023;7(6):987–996.
24. Dagar G et al. *Journal of Translational Medicine*. 2023;21(449).
25. Gómez-Almaguer et al. *Expert Opinion Reviews in Hematology* Volume 15, 2022 - Issue 6.

26. E. G. Schutgens. First-line Therapy for Immune Thrombocytopenia: Time for Change. *HemaSphere* (2022) 6:10(e783).
27. McMillan et al. *Am. J. Hematol.* 2007;83:150–154.
28. Cheng G et al. *Lancet.* 2011;377:393–402.
29. Cooper et al. *Am J Hematol.* 2021;96:199–207.



**REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA**



REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA

Seminario Online

“Perspectivas Futuras PTI”

29

mayo 2024

18:00

horas



MODERADORA:

DRA. MARÍA EVA MINGOT CASTELLANO.

FILIACIÓN: Servicio de Hematología.
Hospital Universitario Virgen del Rocío,
Sevilla.



PONENTE:

DRA. RAQUEL GARRIDO RUIZ.

PONENCIA: “Actualización en las guías nacionales de consenso en el manejo de la PTI”.

FILIACIÓN: Servicio de Hematología y Hemoterapia. Sección de Hemostasia. Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz.



PONENTE:

DR. MICHAEL CALVIÑO SUÁREZ.

PONENCIA: “El Camino de la PTI”.

FILIACIÓN: Sección Trombosis y Hemostasia, Hospital de Santiago de Compostela.

CON LA COLABORACIÓN DE:

AMGEN



NOVARTIS



sobi



www.rfve.es



rfve@rfve.org



**REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA**