

Organizado por:



Clínica
Universidad
de Navarra

PUESTA AL DÍA
HEMATOLOGÍA
EN 48H [LO QUE DEBES
CONOCER PARA TU
PRÁCTICA CLÍNICA]
X EDICIÓN

ACTUALÍZATE



48 HORAS

PTI refractaria a corticoides

José Ramón González Porras

Hospital Universitario de Salamanca, - IBSAL

PTI overview

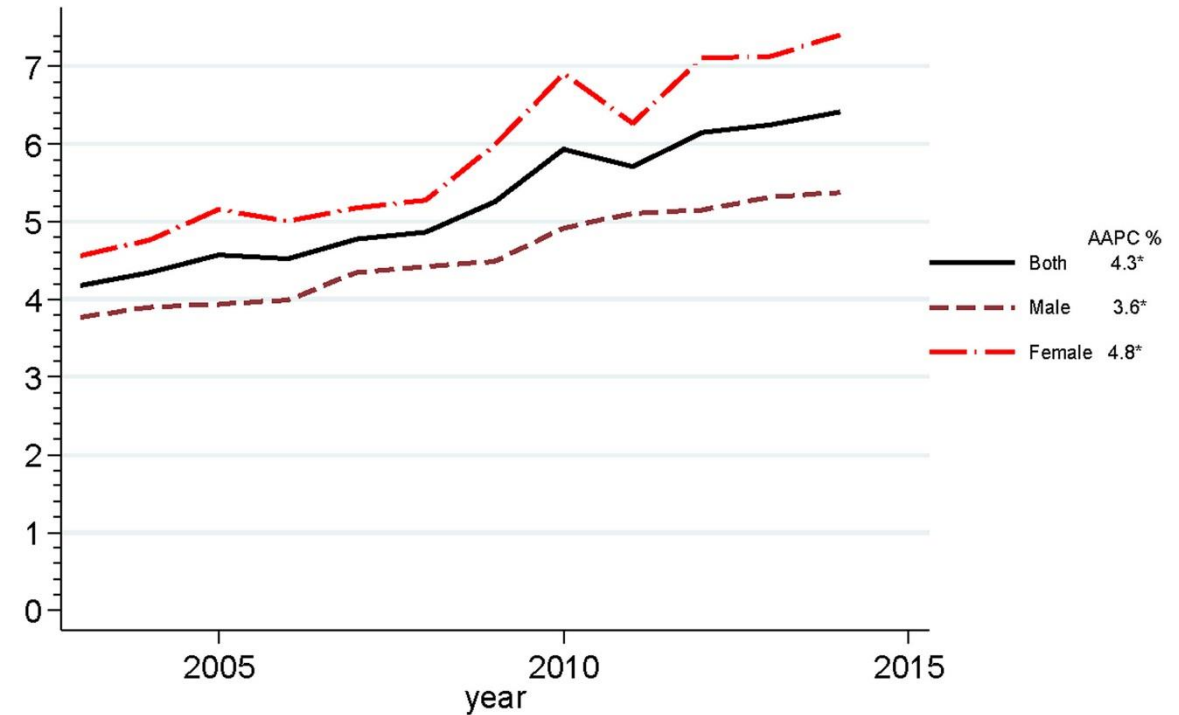
- Enfermedad autoinmune o inmunomediada compleja
 - Destrucción acelerada de plaquetas
 - Producción deficiente de plaquetas por parte de los MK
- Caracterizada por
 - Disminución en la cifra de plaquetas ($< 100 \times 10^9/L$)
 - Predisposición al sangrado
 - Otros síntomas: trombosis, infección, anomalías autoinmunes, fatiga
- Diagnóstico de exclusión
- Puede ser primaria (80%) o secundaria (20%)
- Pronóstico PTI adultos
 - Un tercio de los pacientes manifiestan una enfermedad autolimitada
 - Pronóstico ha mejorado con los AR-TPO (menor uso de esteroides)
 - Tasa de mortalidad es superior a la población general

Epidemiología de la PTI

Registro UK

- Incidencia estimada de PTI por 100.000 personas en Inglaterra: 6.1
- Aumento de incidencia en últimos años
 - Mejor codificación
 - Aumento esperanza de vida

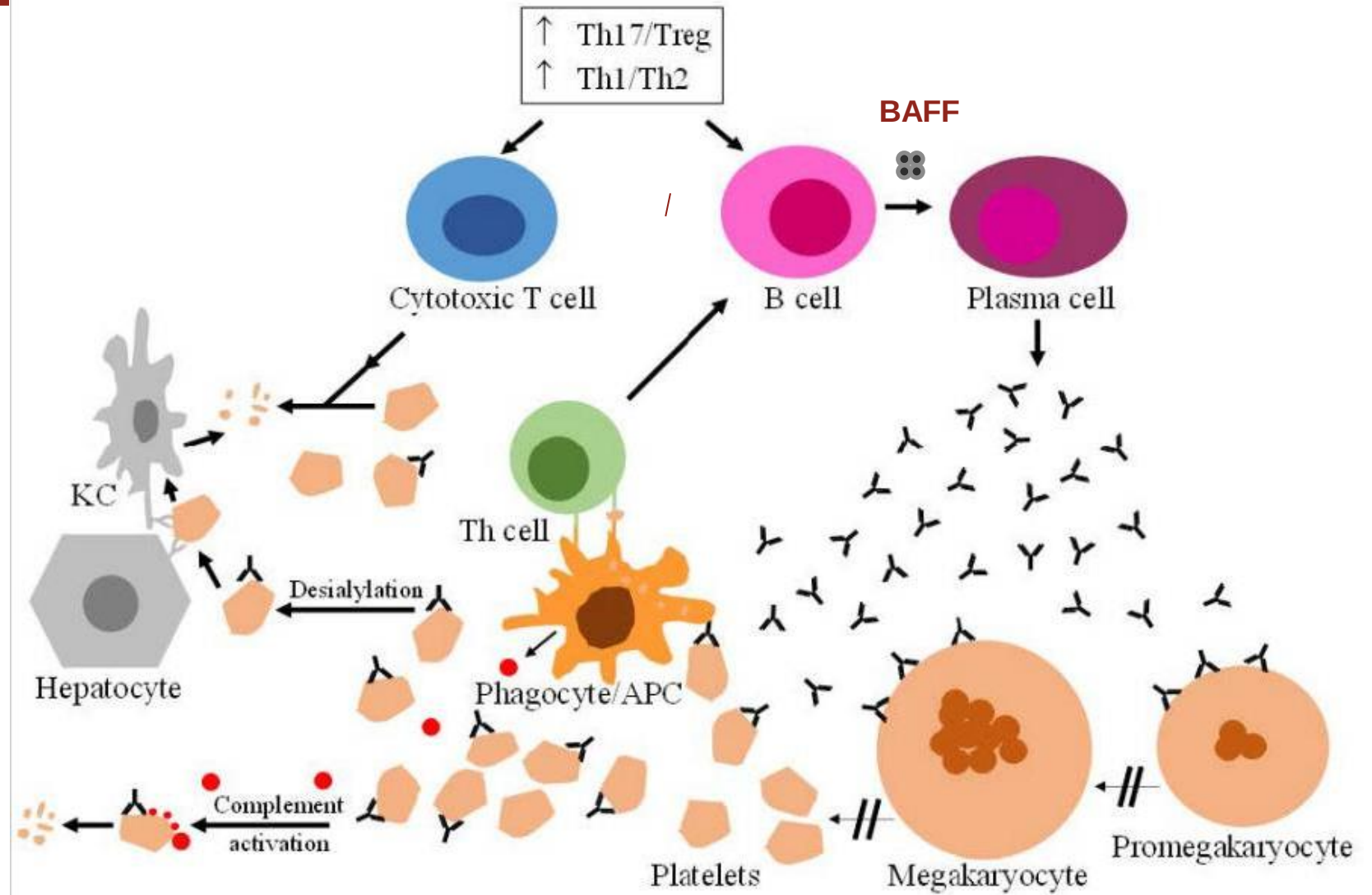
Primary Immune Thrombocytopenia in England (Adults)
Annual Incidence Rate by Sex (2003 to 2014)



Crude rates presented
AAPC - Average Annual Percent Change

*p<0.05

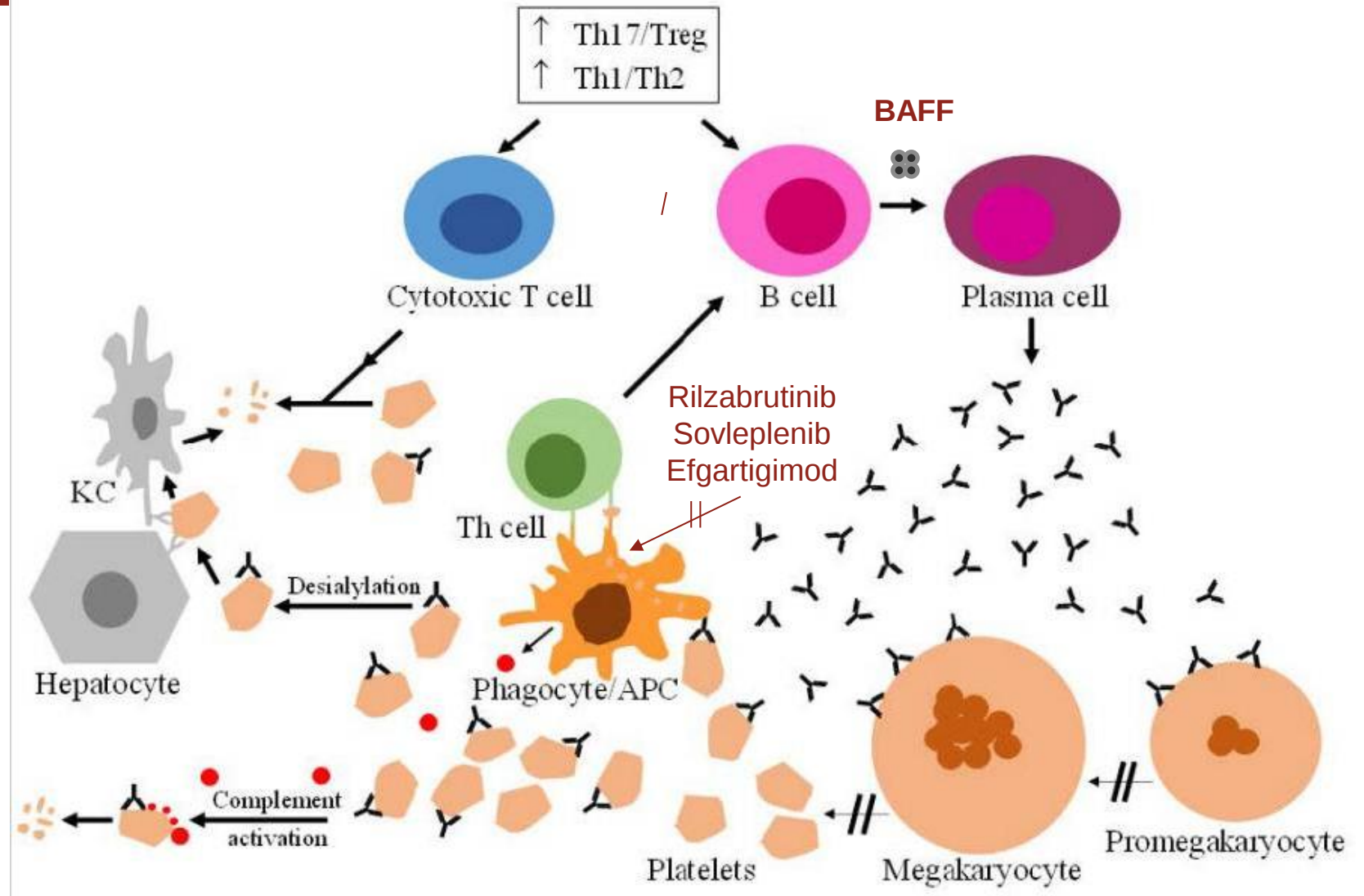
Fisiopatología de la PSC



Fisiopatología de la RMA

Nuevos fármacos (selección)

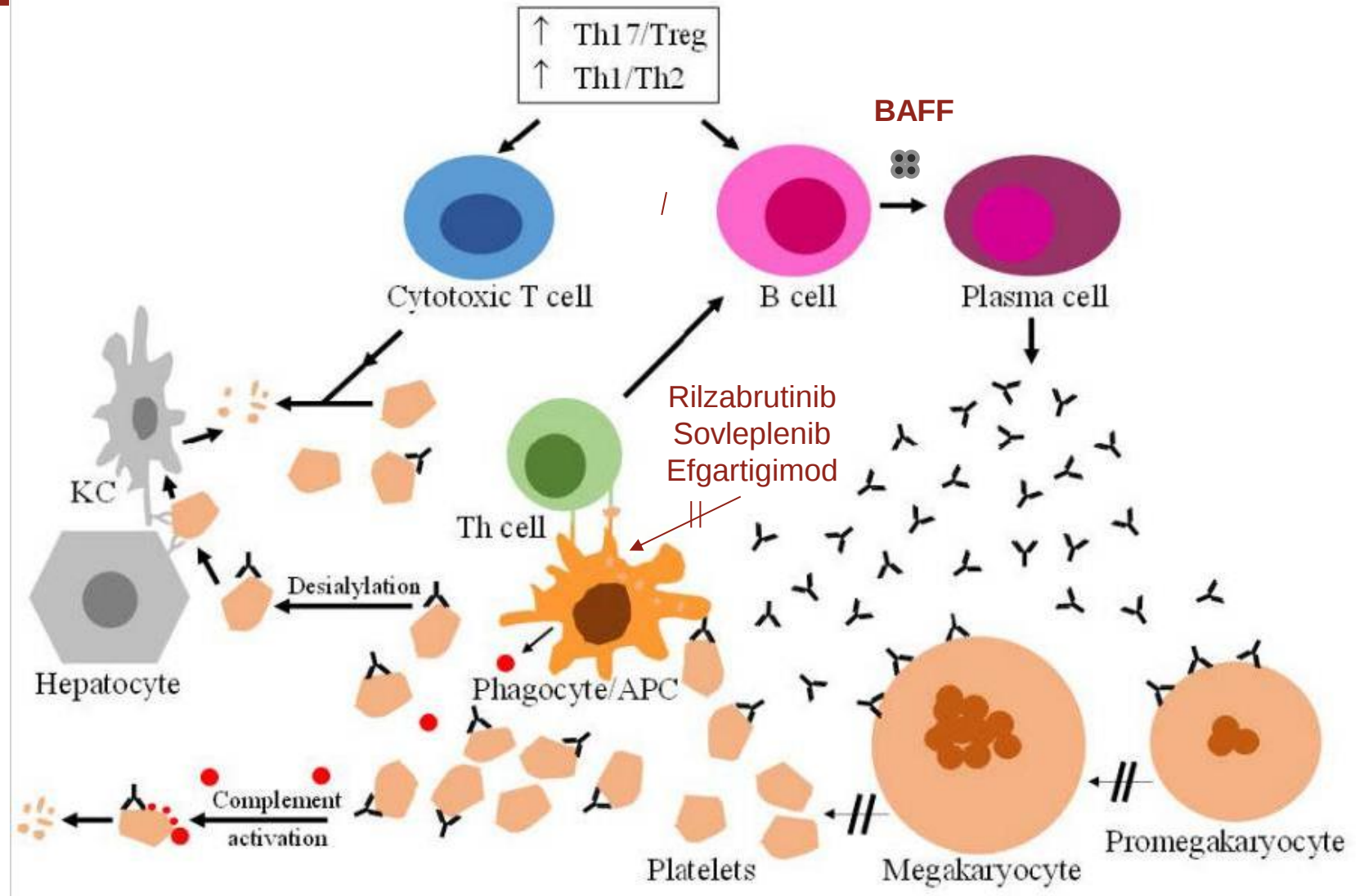
- Inhibición fagocitosis
 - Inhibidor BTK
 - Inhibidor de SIK
 - Inhibidor FcRn



Fisiopatología de la FMT

Nuevos fármacos (selección)

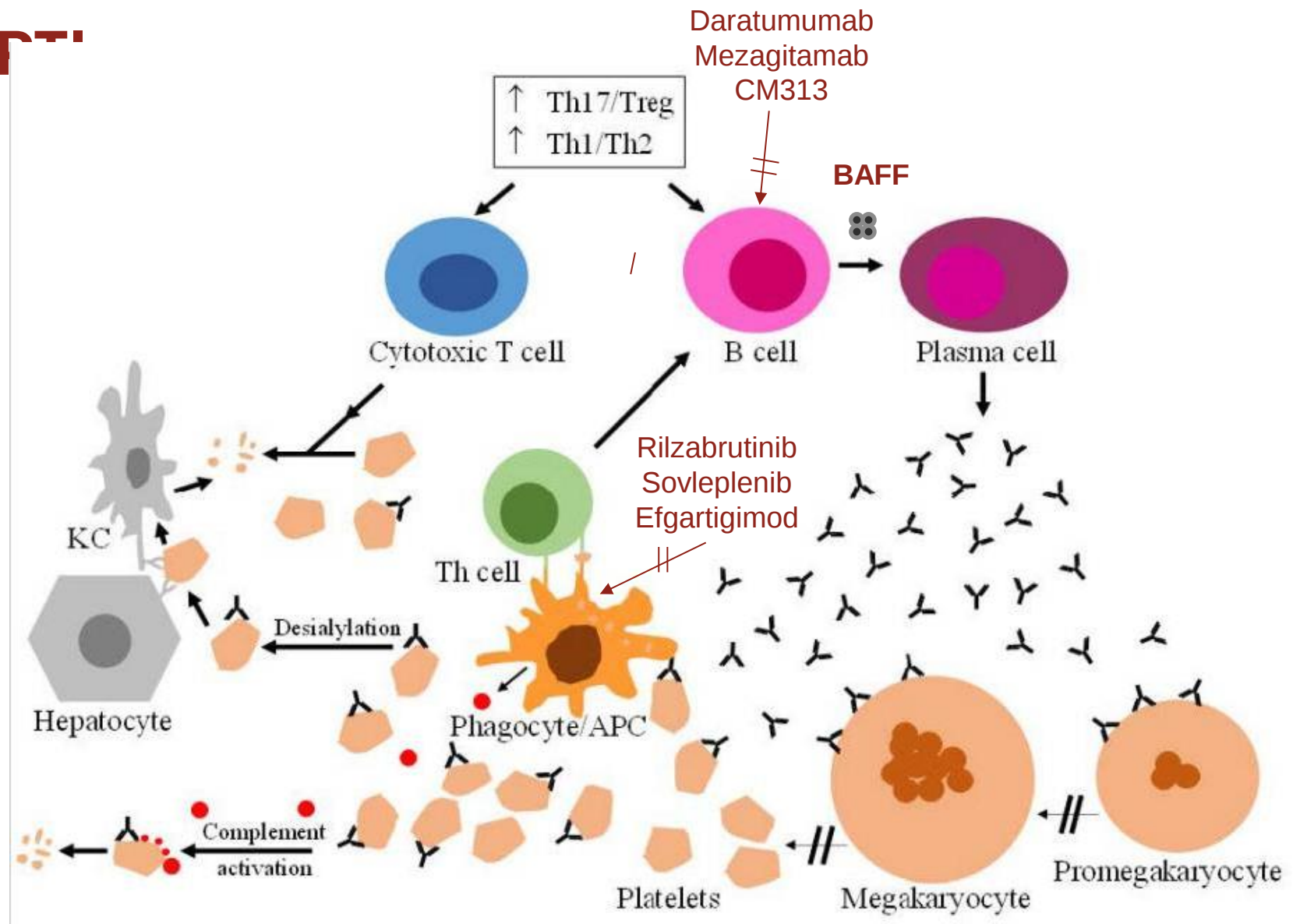
- Inhibición fagocitosis
 - Inhibidor BTK
 - Inhibidor de SIK
 - Inhibidor FcRn



Fisiopatología de la R...

Nuevos fármacos (selección)

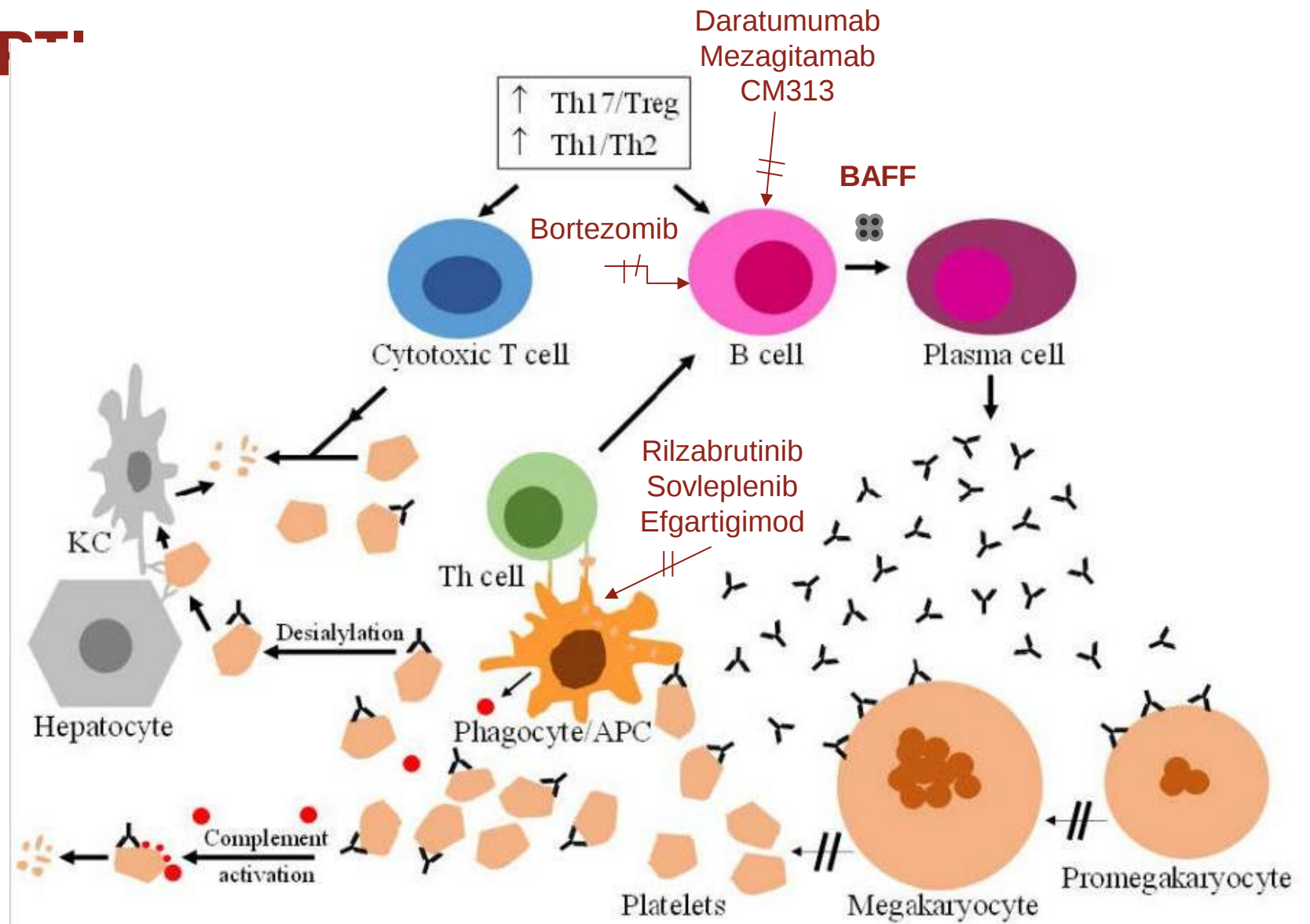
- Inhibición fagocitosis
 - Inhibidor BTK
 - Inhibidor de SIK
 - Inhibidor FcRn
- ↓ producción de AutoAcs
 - Anti-CD38:
 - Bortezomib
 - Anti-BAFF:



Fisiopatología de la R⁺

Nuevos fármacos (selección)

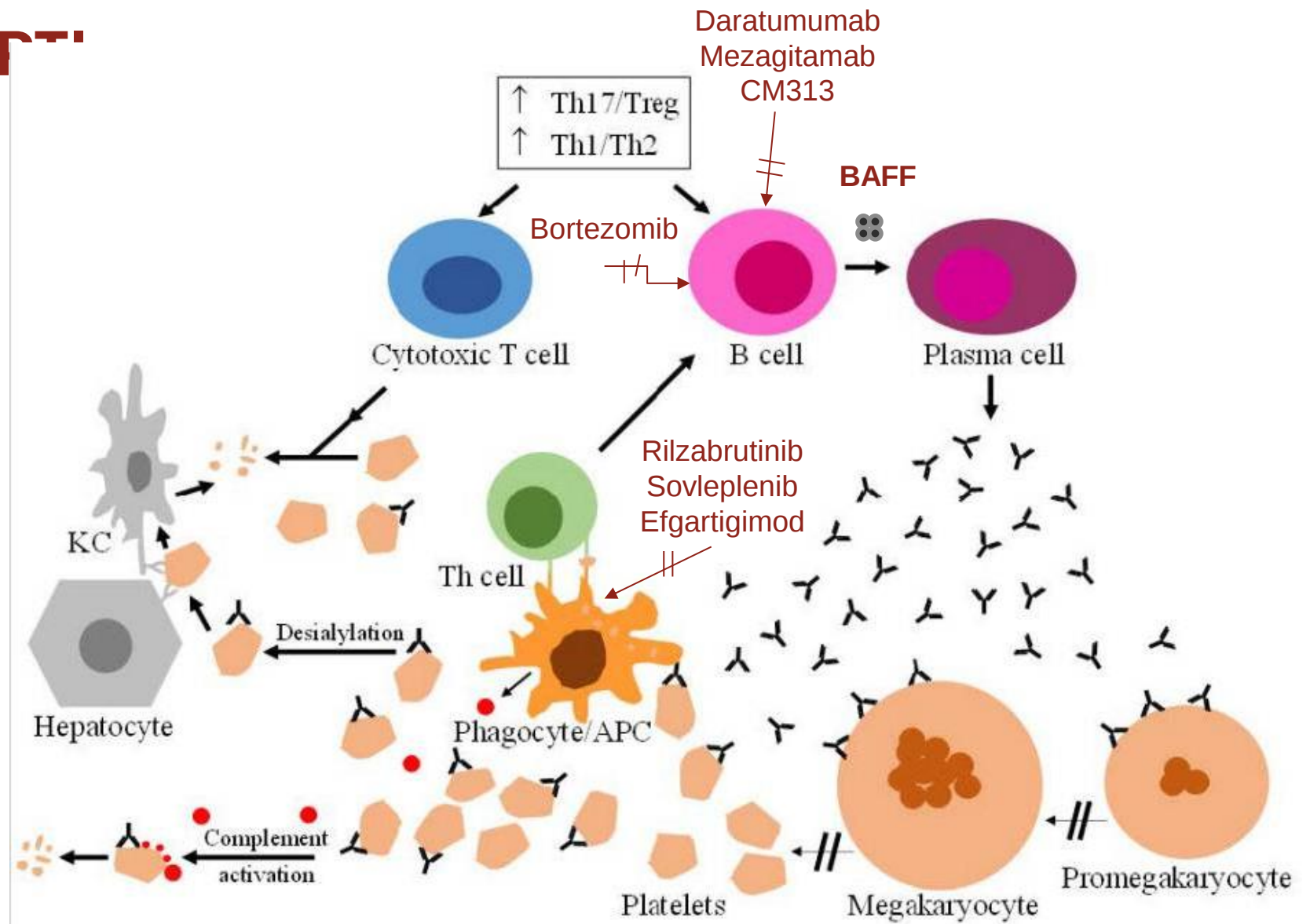
- Inhibición fagocitosis
 - Inhibidor BTK
 - Inhibidor de SIK
 - Inhibidor FcRn
- ↓ producción de AutoAcs
 - Anti-CD38:
 - Bortezomib
 - Anti-BAFF:



Fisiopatología de la R⁺

Nuevos fármacos (selección)

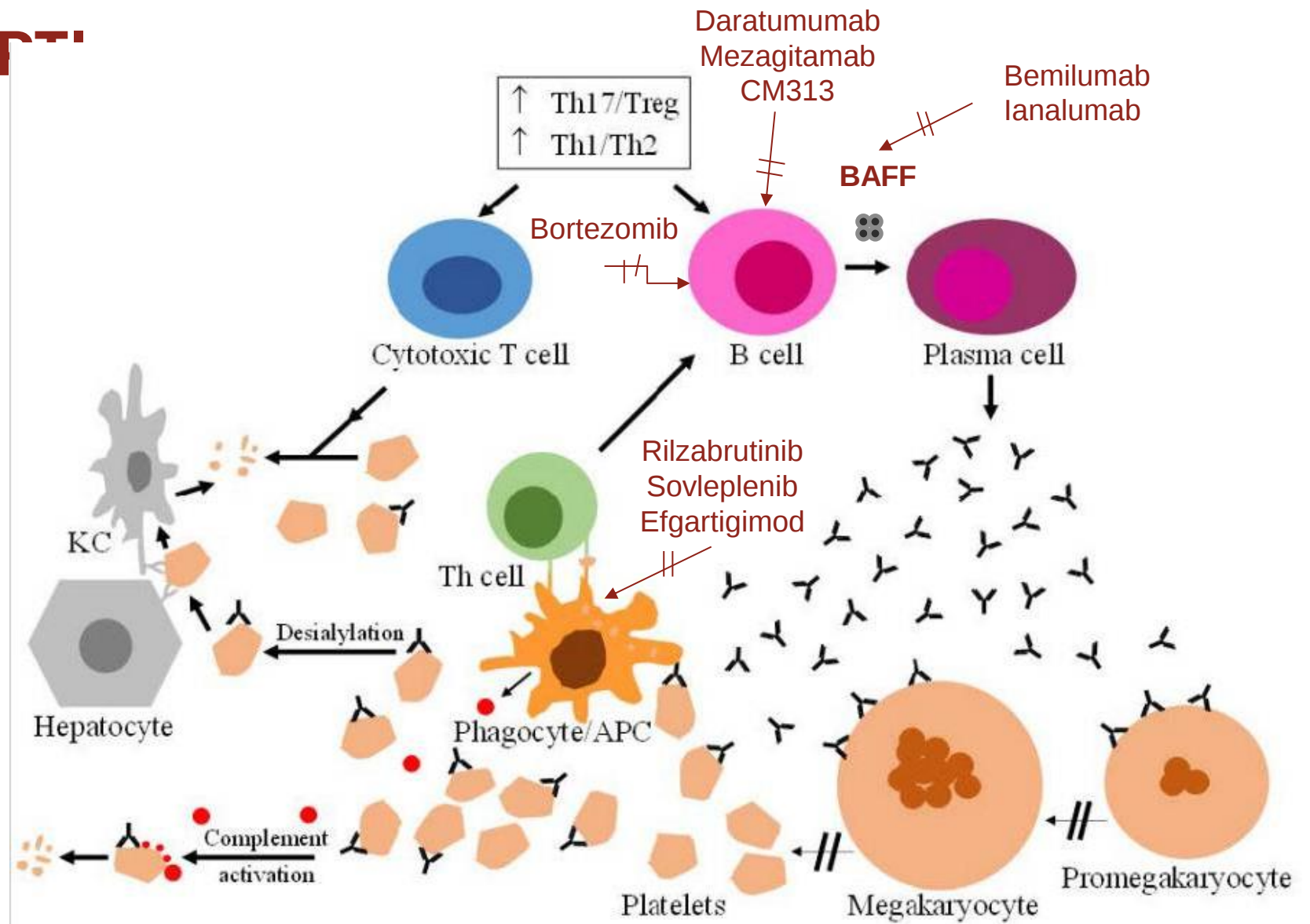
- Inhibición fagocitosis
 - Inhibidor BTK
 - Inhibidor de SIK
 - Inhibidor FcRn
- ↓ producción de AutoAcs
 - Anti-CD38:
 - Bortezomib
 - Anti-BAFF:



Fisiopatología de la R⁺

Nuevos fármacos (selección)

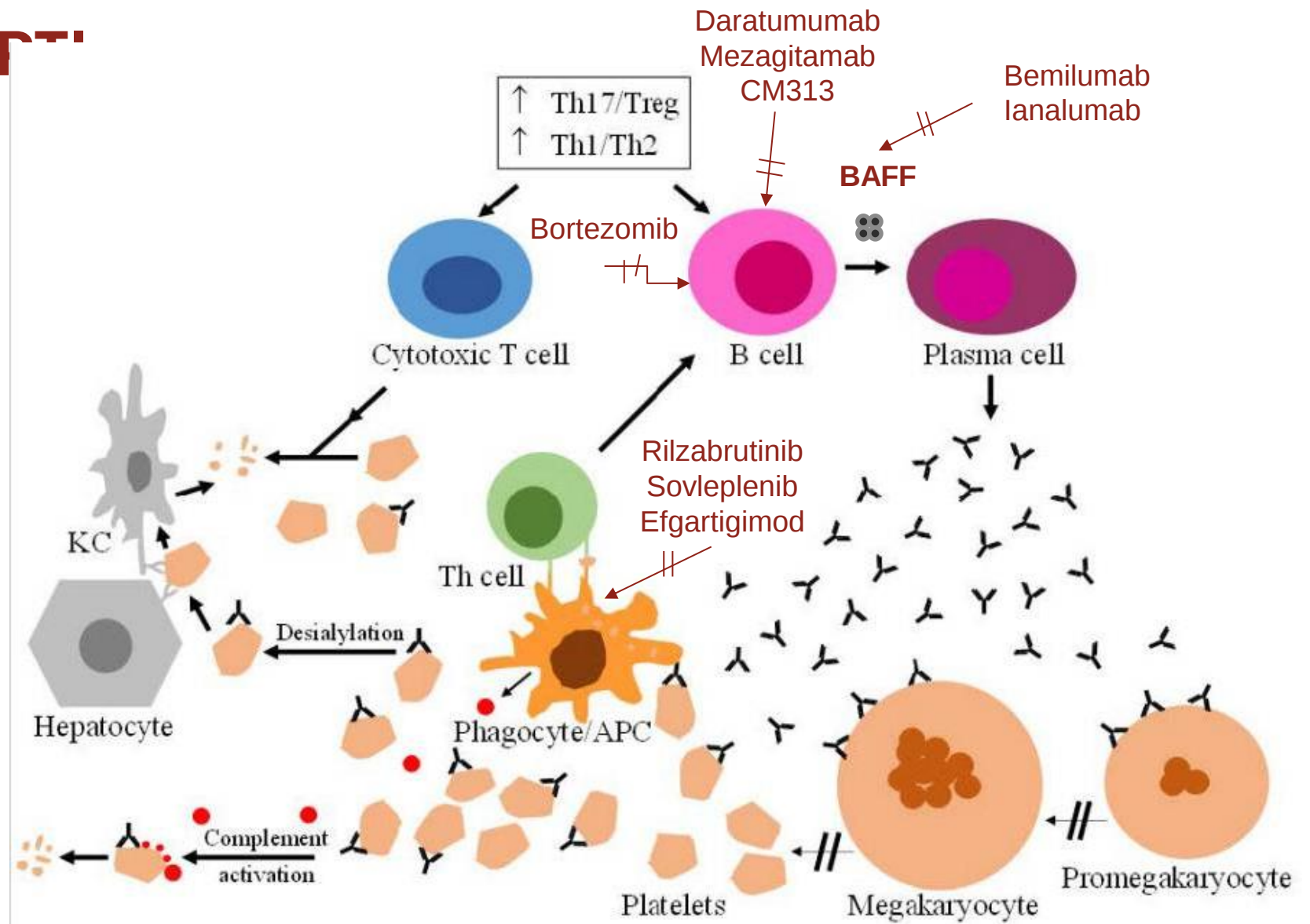
- Inhibición fagocitosis
 - Inhibidor BTK
 - Inhibidor de SIK
 - Inhibidor FcRn
- ↓ producción de AutoAcs
 - Anti-CD38:
 - Bortezomib
 - Anti-BAFF:



Fisiopatología de la RMT

Nuevos fármacos (selección)

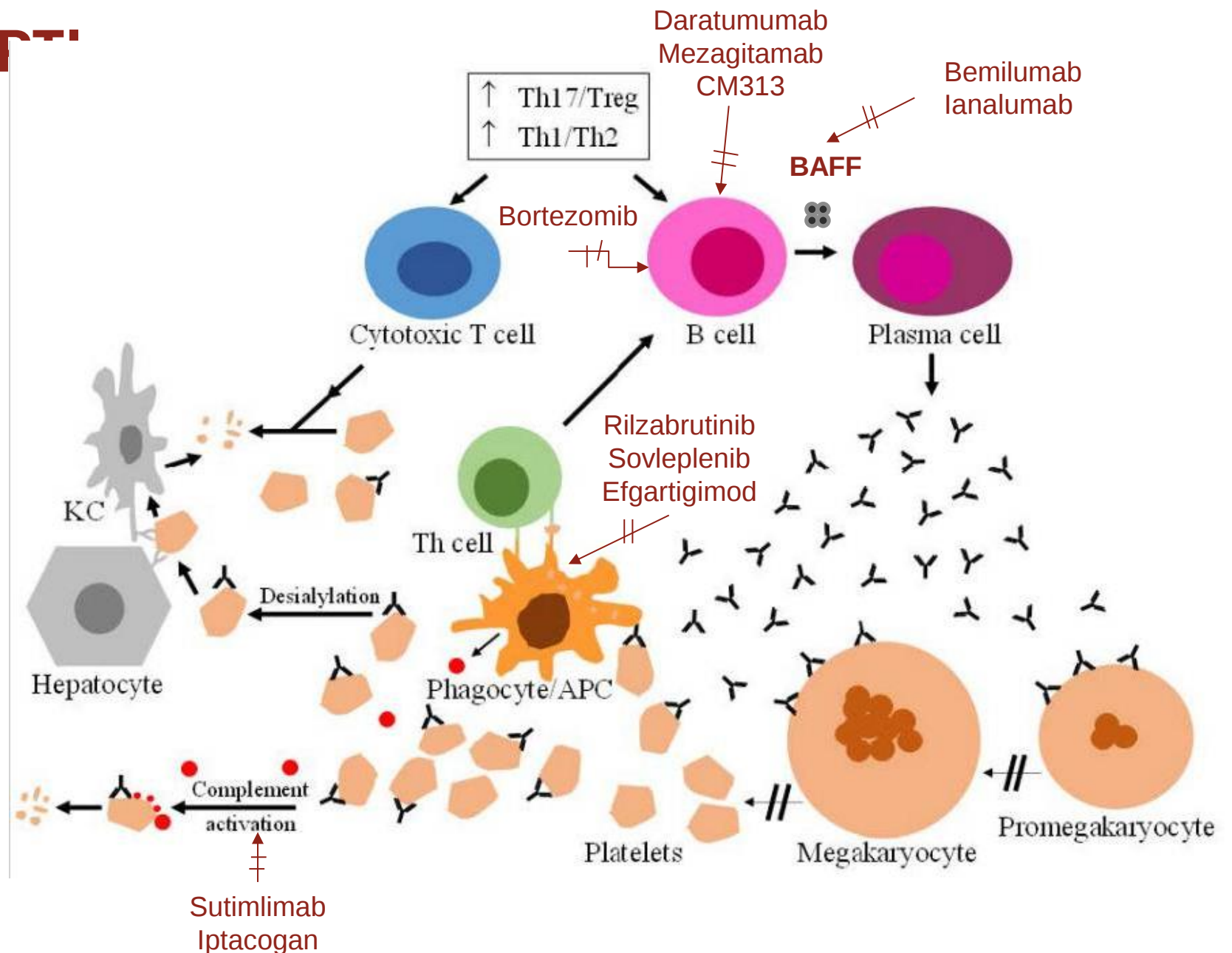
- Inhibición fagocitosis
 - Inhibidor BTK
 - Inhibidor de SIK
 - Inhibidor FcRn
- ↓ producción de AutoAbs
 - Anti-CD38:
 - Bortezomib
 - Anti-BAFF:



Fisiopatología de la RMT

Nuevos fármacos (selección)

- Inhibición fagocitosis
 - Inhibidor BTK
 - Inhibidor de SIK
 - Inhibidor FcRn
- ↓ producción de AutoAcs
 - Anti-CD38:
 - Bortezomib
 - Anti-BAFF:
- Anti-complemento



Estudios iniciales en pacientes con sospecha de PTI

Less is more !!!

ASH, 2011	ICR, 2019	GEPTI , 2023
Hemograma	Hemograma, reticulocitos	Hemograma, reticulocitos
Frotis de sangre periférica	Frotis de sangre periférica	Frotis de sangre periférica
	Cuantificación de Inmunoglobulinas	Cuantificación de Inmunoglobulinas
	Grupo sanguíneo (Rh)	
VIH, VHC, VHB	VIH, VHC, VHB	VIH, VHC, VHB
	Helicobacter pilori*	
		Bioquímica básica con función hepática

* En aquellas zonas geográficas de alta prevalencia
Investigaciones adicionales deben estar motivadas por hallazgos clínicos y los resultados del frotis de sangre periférica

La importancia del frotis en el diagnóstico de la PTI

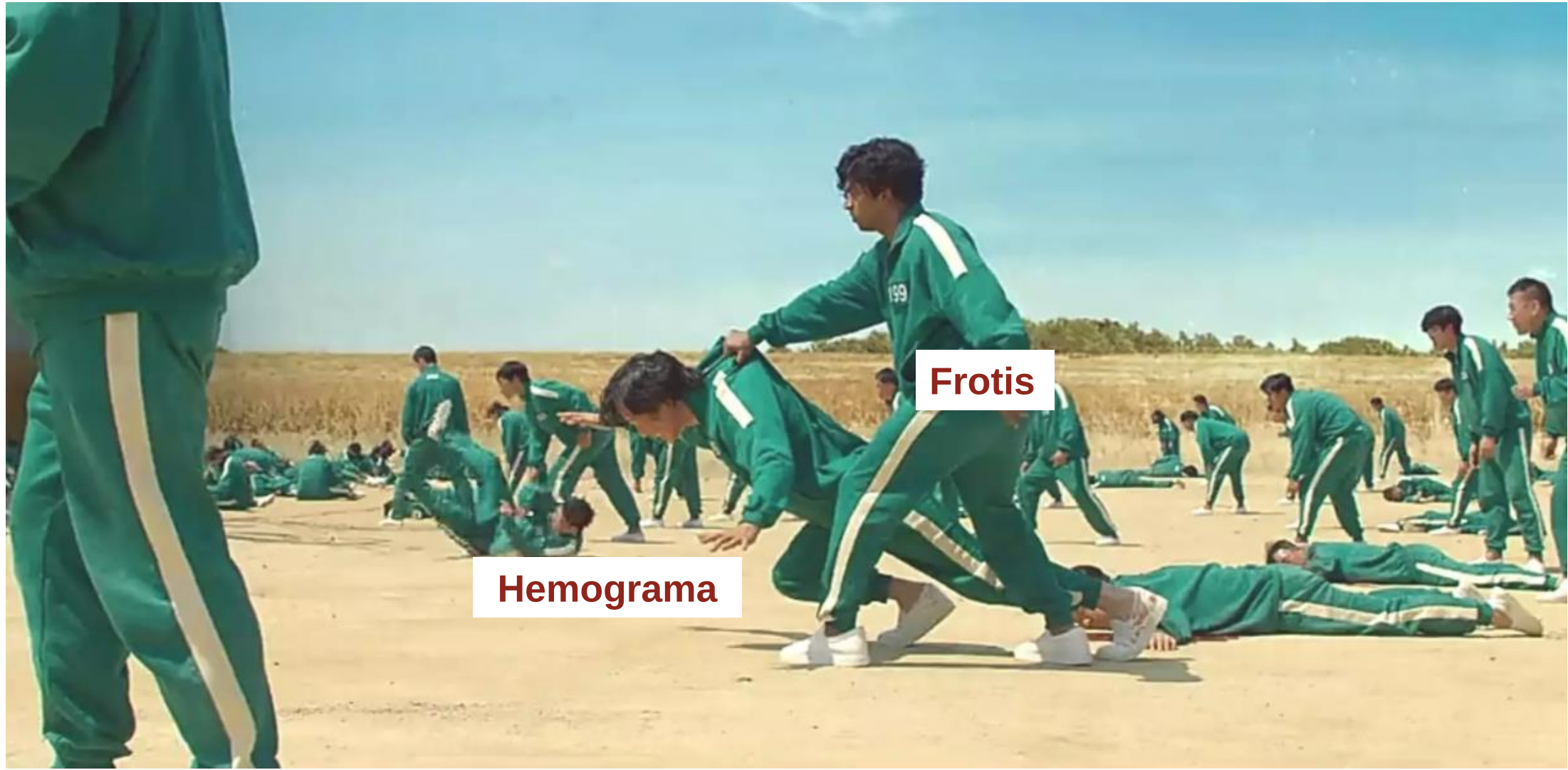
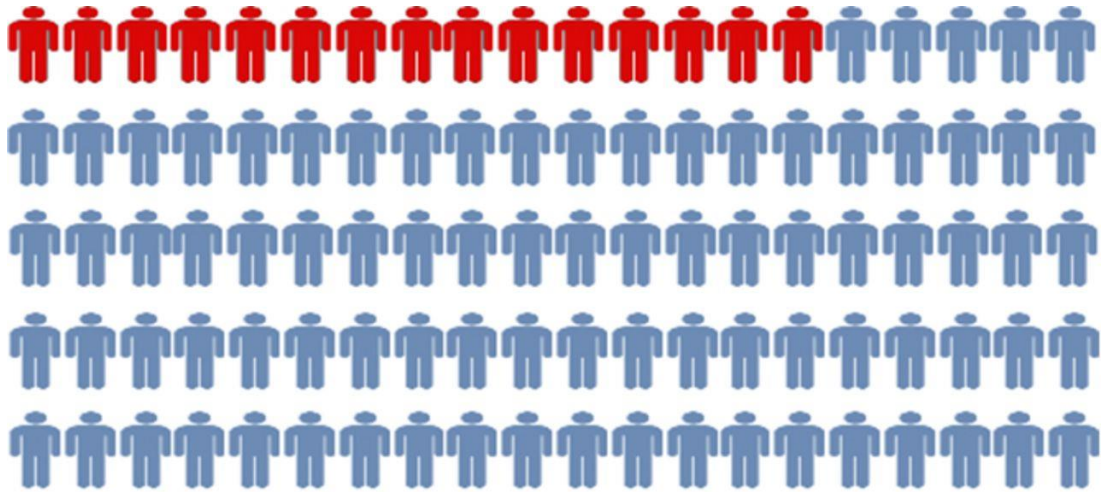


Imagen de "El juego del Calamar": T1E2

Diagnóstico erróneo de PTI

Registro McMaster ITP



Misdiagnosis of primary ITP

1 de cada 7 diagnósticos de PTI son erróneos

- SMD, n = 7
- TPH, n = 4;
- Hiperesplenismo , n = 3;
- Enfermedad hepática, n = 3;
- Pseudotrombocitopenia, n = 2
- Síndrome de Bernard-Soulier, n = 1
- Trombocitopenia asociada con malignidad, n = 1
- PTI inducida por fármacos, n = 2
- Infección por H. pylori, n = 2
- SAF n = 1
- Artritis reumatoide, n = 1
- LES, n = 1
- Inmunodeficiencia variable común. n = 1
- Enfermedad mixta del tejido conectivo, n = 1
- Síndrome de Evans, n = 1
- Sepsis, n = 1
- Neuritis óptica autoinmune con trombocitopenia, n = 1
- Trombocitopenia leve solamente, n = 1
- Trombocitopenia cíclica, n = 1
- Trombocitopenia desconocida, n = 1

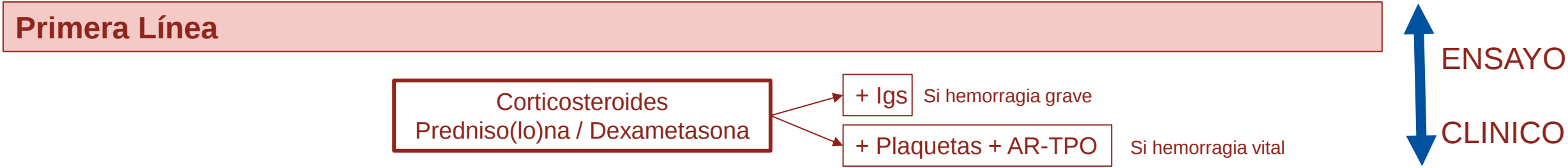
Objetivos en el tratamiento de la PTI

Recomendaciones del GEPTI

- Los objetivos principales en el tratamiento de la PTI son:
 - **Prevenir hemorragias** graves mediante la consecución y el mantenimiento de un recuento de plaquetas hemostáticamente «seguro» y estable con una toxicidad mínima,
 - **Mejorar la calidad de vida** relacionada con la salud (CVRS) y,
 - Siempre que sea posible, inducir una **remisión duradera sin tratamiento**

Enfoque actual en el tratamiento de la PTI

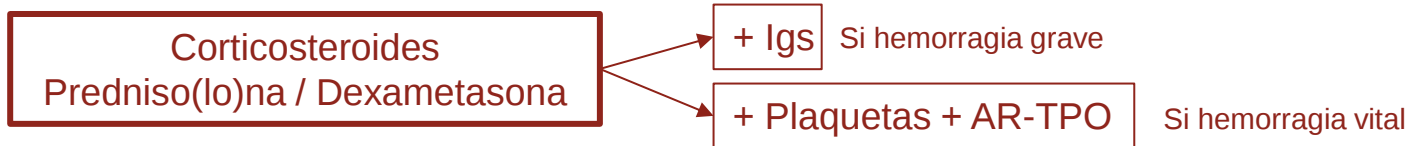
Primera línea en PTI



Enfoque actual en el tratamiento de la PTI

Primera línea en PTI

Primera Línea



↕
ENSAYO
CLINICO

- Inicio de tratamiento basado en síntomas hemorrágicos y recuentos plaquetarios ($<20 \times 10^9/L$)
- Prednisona (0.5-1 mg/kg) o Dexametasona (40 mg/día x 4 días)
- Tratamiento con PRED < 8 semanas o DEXA < 4 ciclos
 - Tasa de respuesta: 60-80% (en 2 semanas)
 - Tasa de respuesta mantenida: 30-50%
- Si contraindicación absoluta a esteroideos: IgsIV
 - Tasa de respuesta: 75-92%
 - Tasa de respuesta mantenida: 30-55%

Tratamientos anti-PTI en segunda línea

- El objetivo del tratamiento en la PTI es proporcionar un recuento de plaquetas seguro para prevenir hemorragias clínicamente importantes, en lugar de normalizar el recuento de plaquetas.
- A menudo iniciamos la terapia de segunda línea con un recuento de plaquetas ligeramente más bajo que el utilizado para la terapia inicial

Tratamientos anti-PTI en segunda línea

- El objetivo del tratamiento en la PTI es proporcionar un recuento de plaquetas seguro para prevenir hemorragias clínicamente importantes, en lugar de normalizar el recuento de plaquetas.
- A menudo iniciamos la terapia de segunda línea con un recuento de plaquetas ligeramente más bajo que el utilizado para la terapia inicial

Tratamientos anti-PTI en segunda línea

- El objetivo del tratamiento en la PTI es proporcionar un recuento de plaquetas seguro para prevenir hemorragias clínicamente importantes, en lugar de normalizar el recuento de plaquetas.
- A menudo iniciamos la terapia de segunda línea con un recuento de plaquetas ligeramente más bajo que el utilizado para la terapia inicial

Clase/terapia	Agentes	Uso / aprobación EMA
Esplenectomía	-	Primer uso en 1916
Anti-CD20	Rituximab*	Primer estudio prospectivo en 2001
AR-TPO	Eltrombopag Romiplostim Avatrombopag	Aprobación en 2008 Aprobación en 2008 Aprobación en 2019
Inhibidor de Syk	Fostamatinib	Aprobación en 2018
Inhibidor de BTK	Rilzabrutinib	No aprobado aún (estimación Nov 2025)

* No aprobado para PTI por la FDA-EMA

AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina
Syk: tirosina cinasa del bazo
BTK: tirosina cinasa de Bruton

Factores que determinan la elección del tratamiento en 2L

Categoría principal	Factores específicos
Factores clínicos	Presencia de hemorragia, riesgo de hemorragia, tromboembolismo e infección
Acceso al tratamiento	Disponibilidad de medicamentos/experiencia, restricciones normativas, etiqueta y precio
Perfil del paciente	Edad, medicación concomitante (p. ej., anticoagulantes), comorbilidades, deseo de embarazo en mujeres en edad fértil.
Propiedades de los fármacos	Inicio de acción, eficacia, perfiles de seguridad, efecto sobre la CVRS e inducción de la RMLT
Preferencias del paciente	Terapias de mantenimiento o inductoras de remisión, cumplimiento, estilo de vida y aficiones

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; RMLT: respuesta mantenida libre de tratamiento.

AR-TPO disponibles en España

	Romiplostim	Eltrombopag	Avatrombopag
Unión a R-TPO	Distal	Transmembrana	Transmembrana
Quelante férrico	-	+	No
Efectos off targets	+?	+++	?
Potencia en sujetos sanos	+++++++	+	++++
Vía de administración	SC / IV	Oral	Oral
Efecto de los alimentos	No	Si	No
Interacción con cationes	-	++	-
↓ dosis en asiáticos	No	Si	No
↓ dosis si hepatopatía	No	Si	No
Aumento de las PFH	-	+	-
Uso en insuficiencia renal	OK	Probablemente OK	Probablemente OK
Uso en embarazo	No?	No	No

AR-TPO: Agonista del receptor de la trombopoyetina; PFH: pruebas de función hepática; SC: subcutáneo; IV: intravenosos;

Resumen de la eficacia de los AR-TPO

Romiplostim y eltrombopag

- Eficacia prolongada (> 10 años)
- Dosis estable, sin taquifilaxia
- Reduce el sangrado y la necesidad de tratamientos de rescate
- Puede reducir o eliminar otros tratamientos concomitantes
 - Sinergia con prednisona
- Los recuentos plaquetarios varían semana a semana
- No es una cura, muchos recaen si AR-TPO se paran
 - Pero, > 50% mantienen remisión tras interrumpir AR-TPO

Resumen de la seguridad de los AR-TPO

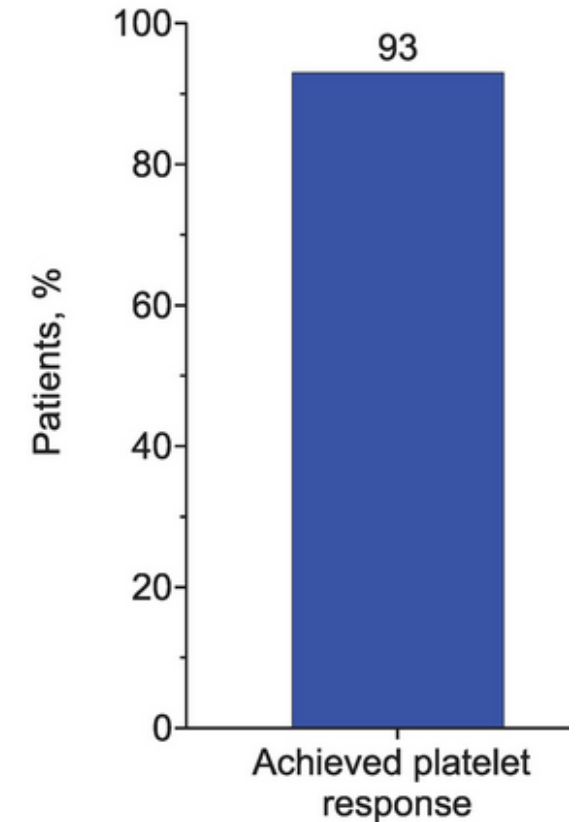
Romiplostim y eltrombopag

- Son seguros (> 10 años)
- No se observan nueva clase de efectos adversos con su uso
- Temas de preocupación
 - Baja tasa de tromboembolismo (5%), no relacionado con la cifra de plaquetas, igual que la tasa con placebo
 - Baja tasa de formación de reticulina (<5%)
 - Reaparición de la trombocitopenia con la interrupción del AR-TPO (65-90%)
 - Trombocitopenia de rebote si el ART-TPO se interrumpe bruscamente (< 20%)
 - Rara formación de autoanticuerpos (romiplostim)
 - Alteración en las pruebas de función hepática (< 13%) (eltrombopag)

“Early use” de AR-TPO

Romiplostim in early use

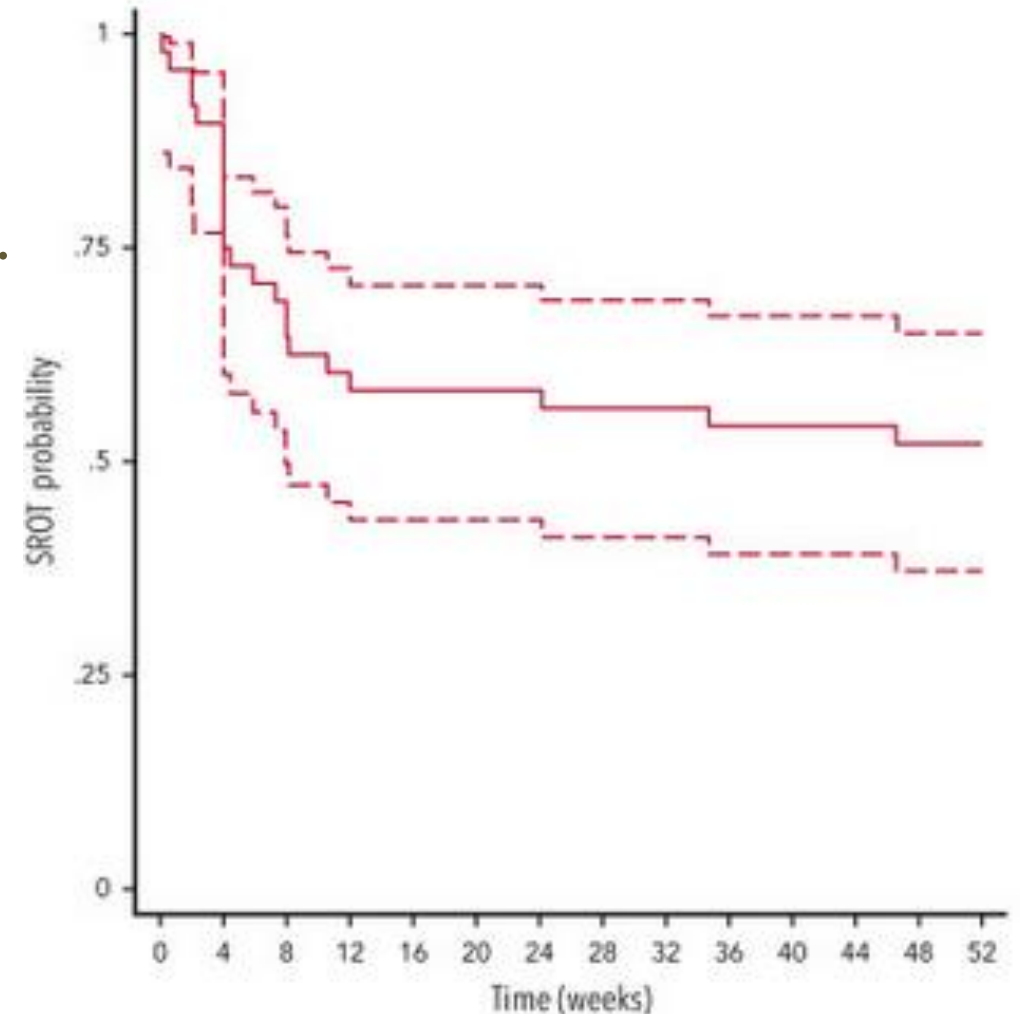
- Ensayo fase 2, intervencionista de brazo único
- N = 75 diagnóstico $\leq$ 6 meses
 - Mediana de duración de la PTI: 2.2 meses (0.9 - 4.3)
- Dosis inicial de ROMI: 1 μ g/kg
- Respuesta plaquetaria 70/75 (93 %)
 - Mediana del número de meses con respuesta plaquetaria: 11 (8-12)
- EA graves 14 (19%);
 - 3 (4%) episodios de sangrado relacionados con el tratamiento



Respuesta libre de tratamiento tras suspensión del AR-TPO

Estudio STOPAGO (NCT03119974)

- Estudio prospectivo, multicéntrico e intervencionista
- 49 adultos con PTI primaria persistente o crónica y respuesta completa a AR-TPO durante al menos 3 meses.
- Protocolo de disminución progresiva
 - de 25 mg cada 2 semanas con EPAG
 - 1 µg/kg por semana con ROMI
 - hasta interrupción completa de AR-TPO en 10 sem
- Objetivo primario
 - Proporción de pacientes que alcanzaron recuento de plaquetas $>30 \times 10^9/L$ y ausencia de hemorragias) en la semana 24 sin otra medicación específica para la PTI.



Avatrombopag

Ensayo clínico pivotal

- Estudio pivotal, Fase 3, doble ciego, controlado con placebo (n=49)¹
- Objetivo primario de eficacia
 - Mediana de semanas más prolongada con $\geq 50 \times 10^9/L$ PLQ durante las primeras 25 semanas
- Resultados de eficacia
 - AVA 12.4 semanas *versus* Placebo 0 semanas (p<0.0001)
 - En el día +8 Tasa de respuesta con AVA = 65.63%
 - Respuesta plaquetaria ($\geq 30 \times 10^9/L$ y al menos x2 el valor basal sin sangrado): 56%
- Resultados de seguridad
 - Cefalea (37.5%), trombosis (9.4%), artralgia, fatiga y diarrea
- Fase de extensión abierta (90 semanas)²
 - 83.3% mantuvieron la respuesta durante el tratamiento con AVA
 - 52.3% nunca experimento pérdida de respuestas

* número acumulado de semanas en respuesta plaquetaria (recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$) sin tratamiento de rescate por hemorragia

1.- Jurczak W. Br. J. Haematol. 2018;183:479-90; 2.- Jain S. Platelets. 2023;34:2195016

Avatrombopag

Vida real

- Estudio multicéntrico, español, retrospectivo
- 268 pacientes con PTI
- Eficacia:
 - 92% alcanzaron recuentos plaquetarios $\geq 50 \times 10^9/L$ durante AVA
 - El 90% de los que continuaron con AVA en la última visita mantuvieron recuentos plaquetarios $\geq 50 \times 10^9/L$
 - la eficacia del AVA no disminuyó cuando el cambio se debió al fracaso del tratamiento anterior
- Seguridad
 - Trombocitosis (n=32)
 - Trombosis (n= 9)

Qué hacer si el AR-TPO no funciona o deja de funcionar

Recomendaciones de expertos

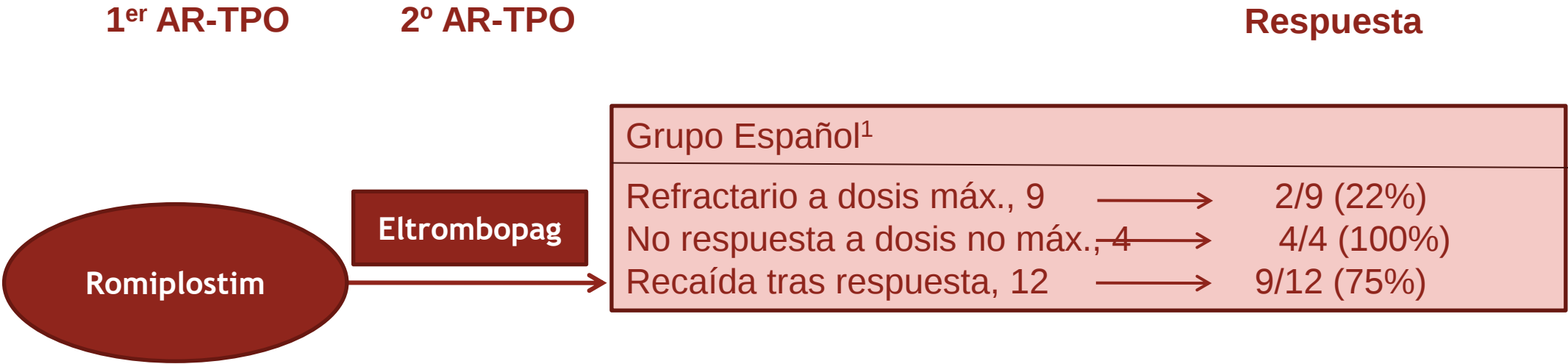
- Revisar el cumplimiento terapéutico
- Revisar el cumplimiento de las restricciones dietéticas (EPAG)
- Comprobar la técnica de inyección (ROMI)
- Revisar potenciales interacciones farmacológicas
 - La mayoría de interacciones incrementan niveles de AR-TPO
 - Anticomiciales pueden reducir niveles de AVA
- Considerar aumento de reticulina en Médula ósea
 - Biopsia médula ósea
 - Suspender 3 meses (terapia puente si necesario)
 - Reintroducir AR-TPO a una dosis inferior

Switch entre AR-TPO

- ROMI y EPAG tienen propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas distintas
- Pueden tener diferente tolerabilidad y eficacia
- Los estudios retrospectivos mostraron que > 75% de los pacientes que cambiaron al AR-TPO mantuvieron o lograron una respuesta con el nuevo agonista

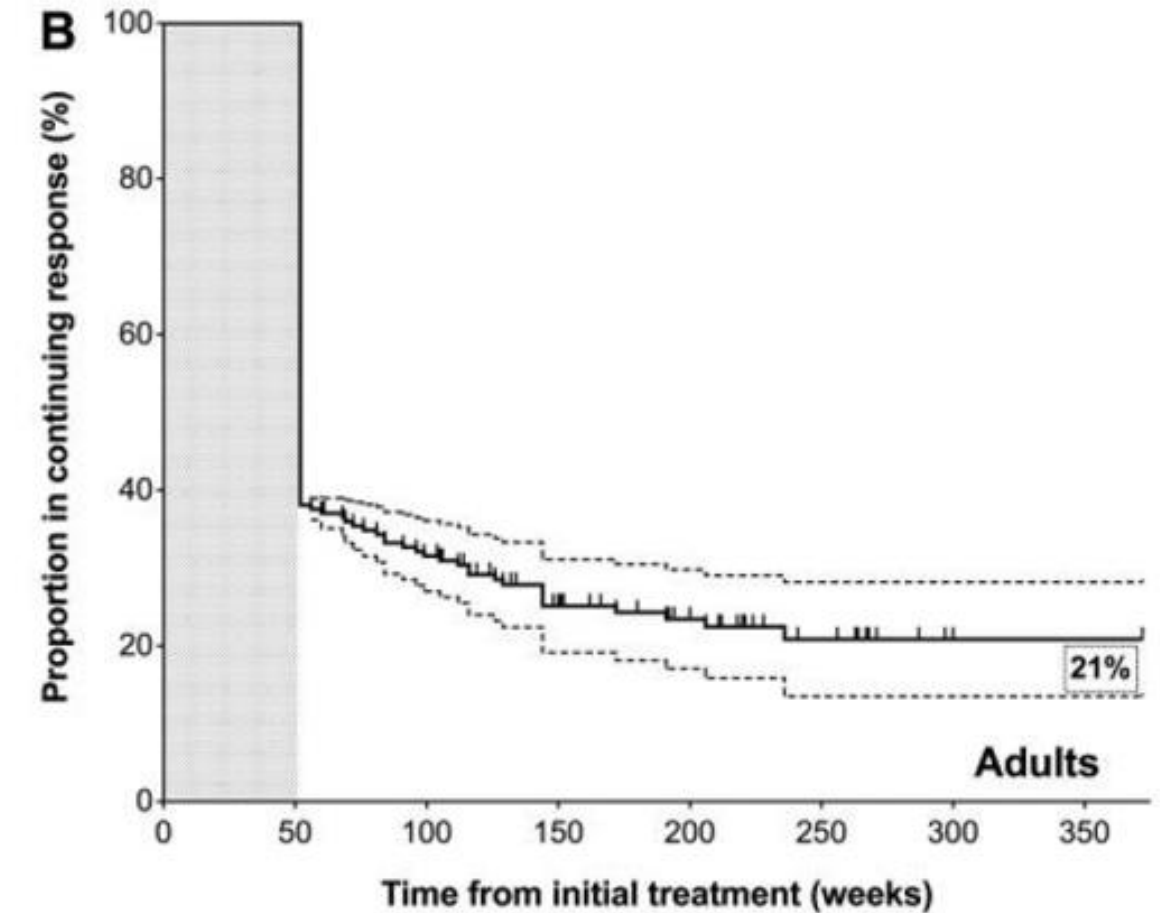
Switch entre AR-TPO

- ROMI y EPAG tienen propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas distintas
- Pueden tener diferente tolerabilidad y eficacia
- Los estudios retrospectivos mostraron que > 75% de los pacientes que cambiaron al AR-TPO mantuvieron o lograron una respuesta con el nuevo agonista



Rituximab en PTI

- Respuesta inicial: 60%
- Respuesta duradera (> 3-5 años): 20%
- Régimen
 - 375 mg/m² semanal x 4
 - 1000 mg días 1 & 15
 - 100 mg semanal x 4
- Predictores de respuesta
 - Mujeres
 - Jóvenes
 - Duración de la PTI
 - Autoinmunidad subyacente
- Virus
 - Vacunación previa encapsulados
 - Descartar infección activa o latente VHB
 - Evitar en pandemia COVID



Arnold DM. *Ann Intern Med.* 2007;146:25-33; Godeau B. *Blood.* 2008;112:994-1004; Ghanima W. *Lancet.* 2015;385:1653-1661; Patel VL. *Blood.* 2012;119:5989-95

Fostamatinib, inhibidor oral de Syk

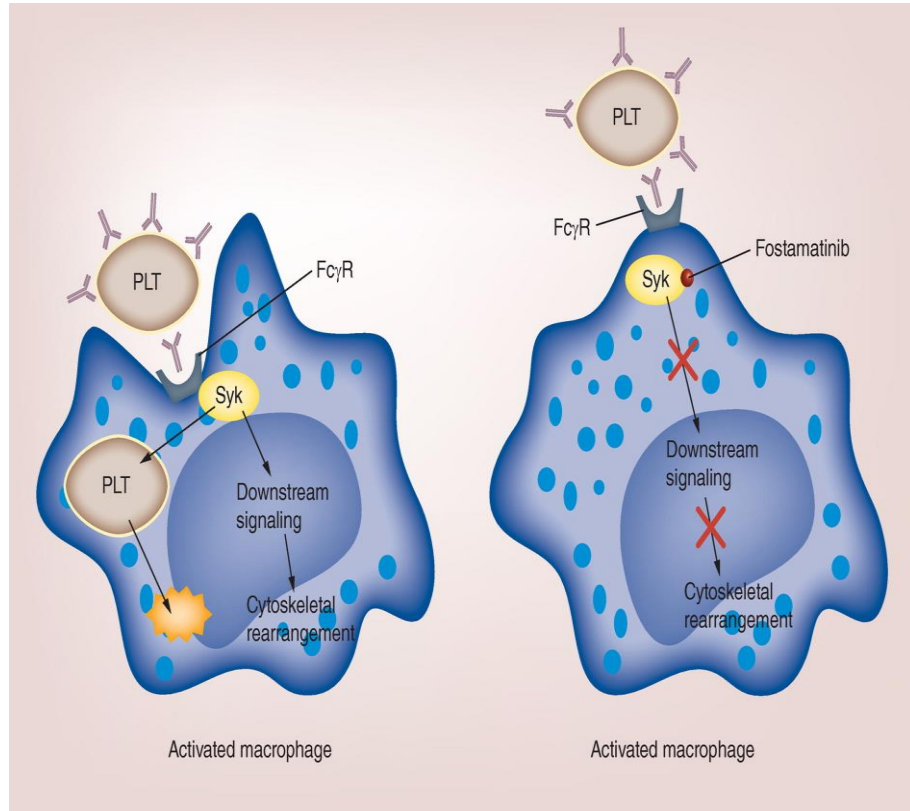


Imagen de: Newland A. Immunotherapy. 2018;10:9-25

1.- Bussel JB. Am J Hematol. 2018;93:921; 2.- Bussel JB. Am. J. Hematol. 2019, 94, 546-553; 3.- Boccia R. Br. J. Haematol. 2020, 190, 933-938

Fostamatinib, inhibidor oral de Syk

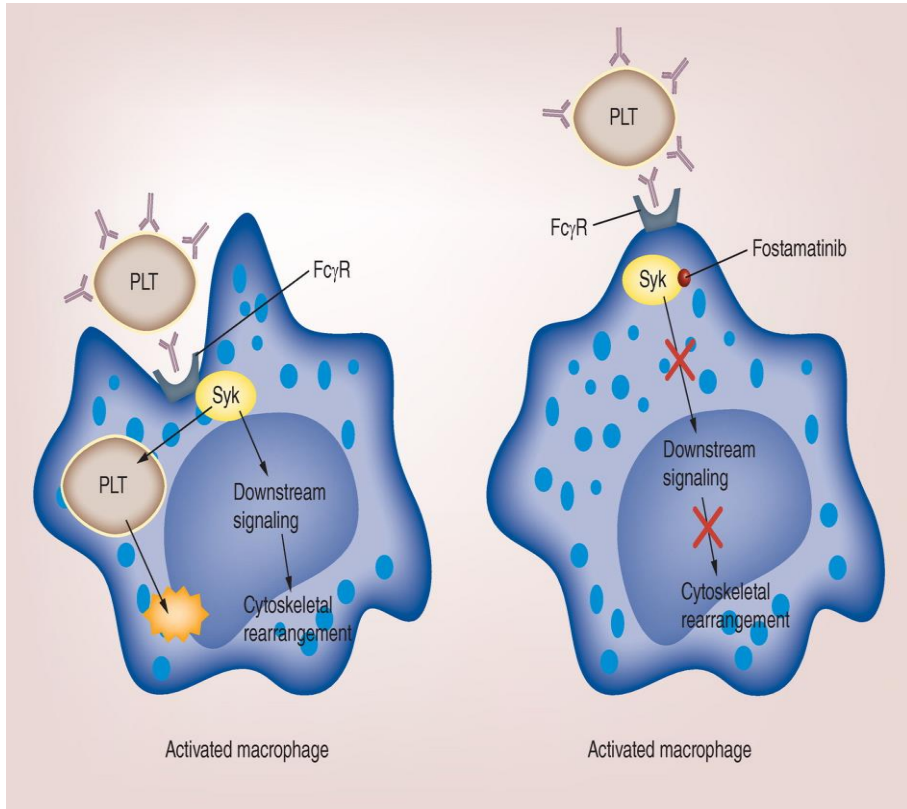


Imagen de: Newland A. Immunotherapy. 2018;10:9-25

FIT-1 y FIT-2 (estudios fase III)

N = 150; fostamatinib 150 mg/12h V.O. (F) versus placebo (P)

Respuesta global*: 43% (F) vs. 14% (P); $p = .0006$

Respuesta estable**: 18 % (F) vs. 2 % (P); $p = .0003$

Seguridad: diarrea (31%), hipertensión (29%), náusea (19%), trombosis (<1%)

FIT-3 (estudio de extensión abierto)²

21 (78%) mantuvieron la respuesta durante 1 año

15 (56%) durante 2 años

Análisis post-hoc ³de los estudios FIT

Fostamatinib como 2^a línea más tasa de respuesta (78%)

* ≥ 1 Recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ en las primeras 12 semanas de tratamiento.

** Plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ en ≥ 4 de 6 visitas quincenales, semanas 14-24, sin terapia de rescate.

Fostamatinib en vida real

- Estudio multicéntrico, español, ambipespectivo
- 138 pacientes con PTI (primaria y secundaria)
 - Mediana de edad 66 años, RIQ: 56-80
 - Mediana de meses desde el diagnóstico de PTI: 51 (RIQ: 10-166)
 - Mediana de líneas de tratamiento previo: 4 (RIQ: 2 - 5)
 - EPAG previo (76.1%)
 - ROMI previo (57%)
- Eficacia
 - 79 pacientes respondieron* (53% Respuesta completa**)
 - Mediana de tiempo hasta la respuesta: 11 días
 - Tiempo en respuesta con 27 meses de seguimiento: 83%
- Seguridad
 - 67 pacientes (48.5%) presentaron efectos adversos, la mayoría grado 1 o 2
 - Diarrea (n = 28), HTA (n= 21), Trombosis (n=2)

* > 30x10⁹/L y duplicación del recuento basal de plaquetas

** > 100 x10⁹/L

Esplenectomía en PTI

Experiencia CyL pre AR-TPO

Respuesta a la esplenectomía

RC * 176 (81%)

R ** 18 (8%)

RC + R 194 (89%)

Refractariedad 24 (11%)

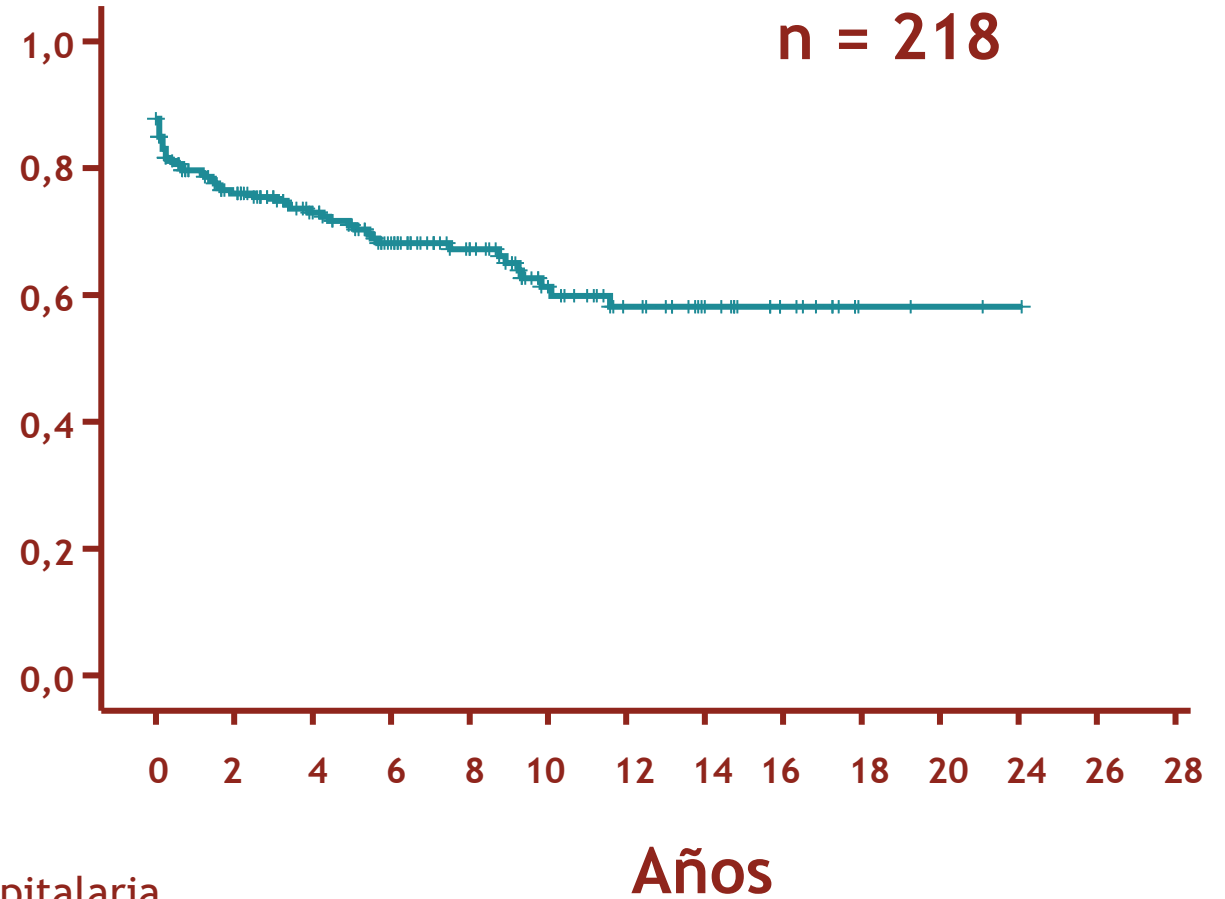
> 65 años:

- Respuesta: 79%
- Seguridad: Mortalidad (1.6%), sangrado y estancia hospitalaria

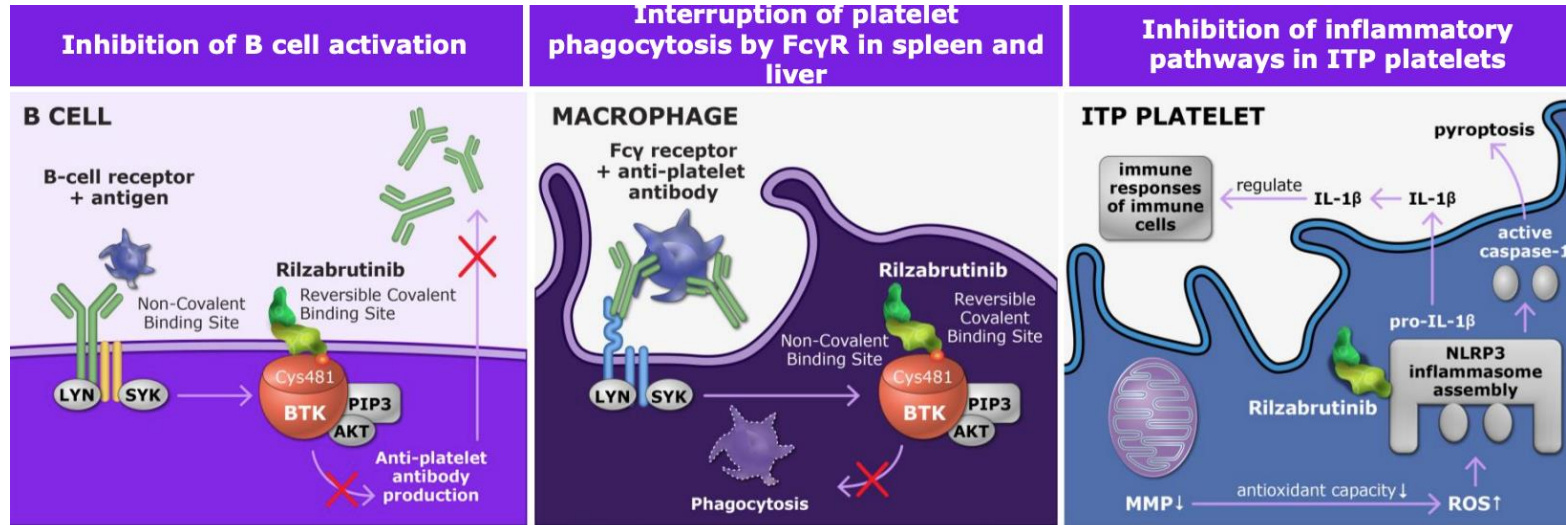
* > $30 \times 10^9/L$ y duplicación del recuento basal de plaquetas

** > $100 \times 10^9/L$

Supervivencia libre de trombocitopenia



Rilzabrutinib, inhibidor oral, reversible y selectivo de BTK



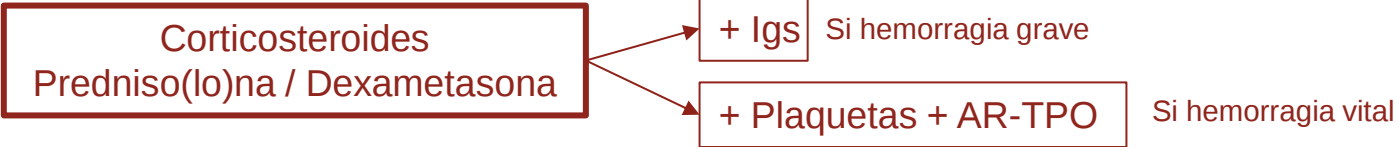
- LUNA (FIII) (n=202) aleatorizado, doble ciego: 2:1 vs placebo (133 vs 69) → 5L (46%)
 - Respuesta plaquetaria*: 65% vs 33% (mediana hasta respuesta 15 días)
 - Respuesta mantenida**: 23% vs 0% (p<0.0001)
 - Tratamiento concomitante ↓ 52% vs placebo (p=0.0007)
 - Mejora significativa en la fatiga física con rilza en comparación con placebo
 - Eventos adversos similares en ambos grupos
 - Rilza: diarrea (23%), náuseas (17%), cefalea (8%), trombosis (0.8%)

* Recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ o 30 - $50 \times 10^9/L$ y doble de la cifra basal, en las primeras 13 semanas de tratamiento.

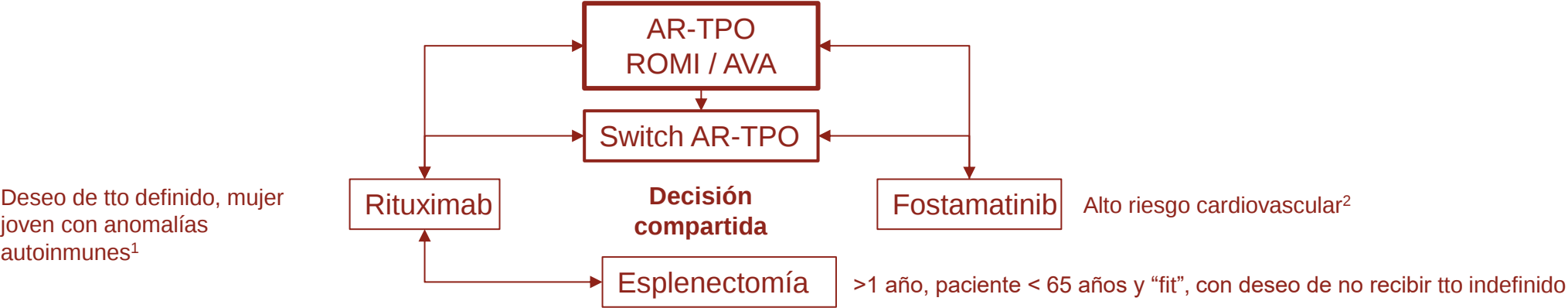
** Plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ en $\geq$ dos tercios de las últimas 12 visitas semanales de la semana 25 sin terapia de rescate

Enfoque actual del tratamiento de la PTI en 2L

Primera Línea



Opciones de Segunda Línea



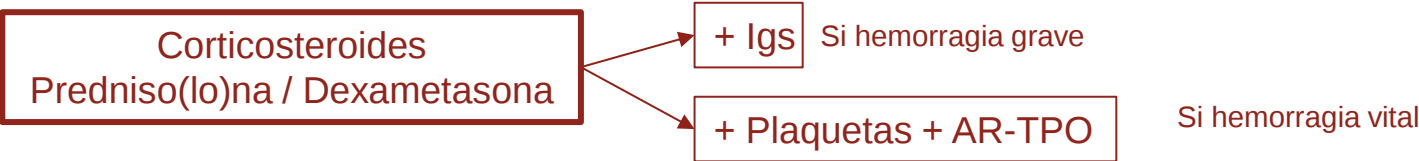
E
N
S
A
Y
O

C
L
I
N
I
C
O

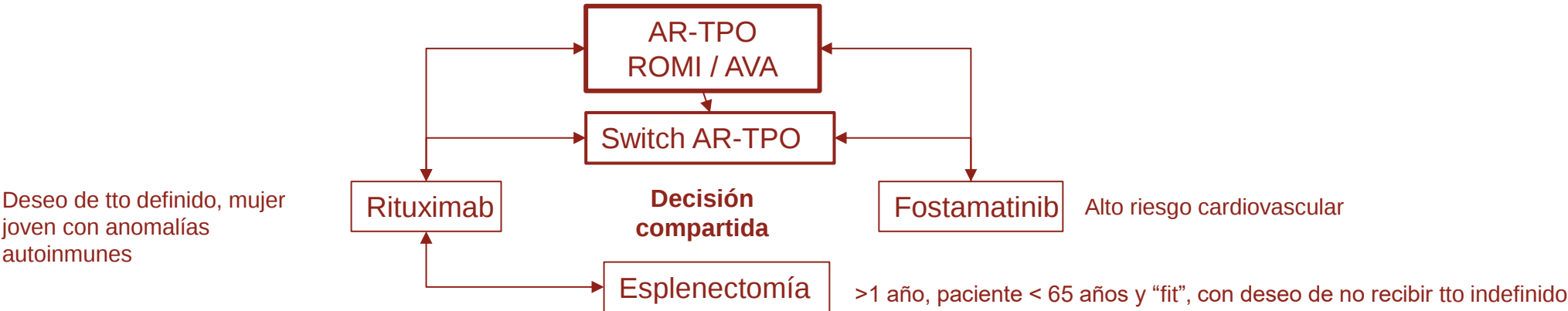
1. Hipotiroidismo autoinmune, síndrome antifosfolípido, Lupus eritematoso sistémico
2. Edad avanzada con múltiples factores de riesgo de trombosis, antecedentes de trombosis venosa o arterial sin tratamiento antitrombótico o fuerte positividad para anticuerpos antifosfolípido

Enfoque actual del tratamiento de la PTI en 3L

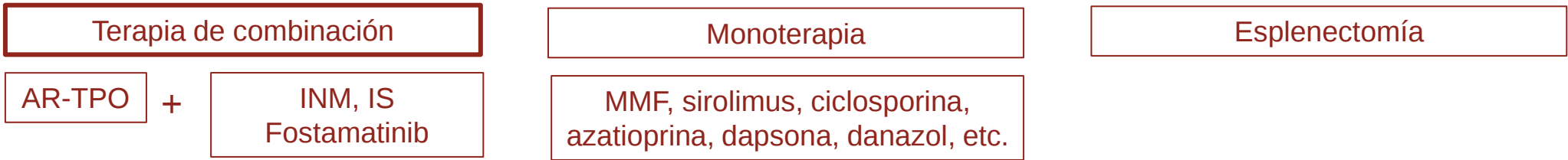
Primera Línea



Opciones de Segunda Línea



Opciones de Tercera Línea



E
N
S
A
Y
O

C
L
I
N
I
C
O

MMF: Mofetil micofenolato; INM: inmunomodulador; IS: inmunosupresión

Modificado de: Mingot-Castellano ME. Pharmaceuticals (Basel). 2022;15:779
Ghanima W. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2024;2024:678-84

Conclusiones

- El tratamiento de la PTI evoluciona continuamente
 - El desarrollo de nuevos tratamientos y mejor conocimiento de la enfermedad.
- Los corticosteroides siguen siendo la piedra angular del tratamiento de 1ªL.
- A partir de 2L
 - AR-TPO (preferencial), fostamatinib, rituximab (no aprobado), “o rilzabrutinib (pendiente aprobación)”
 - Participación del paciente en la toma de decisiones
- < 10% no responderán o intolerantes a múltiples opciones de 2ª línea
 - Terapia combinada (AR-TPO + otro mecanismo de acción)
- Necesario mejorar en la fisiopatología para predecir el mejor tratamiento
 - En fase actual de ensayo - error