



BIBLIOGRAFIA MARZO-ABRIL 2025

Entre los meses de marzo y abril se han publicado algunos trabajos interesantes sobre PTI. Os adjunto los más relevantes desde mi punto de vista, basándome principalmente en criterios de utilidad práctica

Sobre Rilzabrutinib, ha habido tres trabajos.

- Cooper N, Jansen AJG, Bird R, Mayer J, Sholzberg M, Tarantino MD, Garg M, Ypma PF, McDonald V, Percy C, Košťál M, Goncalves I, Bogdanov LH, Gernsheimer TB, Diab R, Yao M, Daak A, Kuter DJ. Efficacy and Safety Results With Rilzabrutinib, an Oral Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Immune Thrombocytopenia: Phase 2 Part B Study. *Am J Hematol.* 2025 Mar;100(3):439-449. doi: 10.1002/ajh.27539. Epub 2025 Jan 22. PMID: 39844469; PMCID: PMC11803537. (Link a acceso libre: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11803537/>)
- Kuter DJ, Ghanima W, Cooper N, Liebman HA, Zhang L, Hu Y, Miyakawa Y, Homenda W, Morales Galindo LEE MD, Basquiera AL, Tan CW, Saydam G Prof Dr, Hütter-Krönke ML, Chai-Adisaksopha C, Gomez-Almaguer D, Tran H, Shin HJ, Dantas da Cunha Junior A, Lazar Z, Pascual-Izquierdo C, Kirgner I, Lucchini E, Kuzmina G, Fillitz M, Audia S, Taparia M, Cordoba M, Diab R, Yao M, Gouia I Dr, Lee M, Daak AAA. Safety and efficacy of rilzabrutinib vs placebo in adults with immune thrombocytopenia: the phase 3 LUNA3 study. *Blood.* 2025 Mar 16: blood.2024027336. doi: 10.1182/blood.2024027336. Epub ahead of print. PMID: 40090011. (Acceso a través de la SEHH en su sección de revistas disponibles)
- Labanca C, Martino EA, Vigna E, Bruzzese A, Mendicino F, Caridà G, Lucia E, Olivito V, Manicardi V, Amodio N, Neri A, Morabito F, Gentile M. Rilzabrutinib for the Treatment of Immune Thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2025 Apr 13. doi: 10.1111/ejh.14425. Epub ahead of print. PMID: 40222822.

Rilzabrutinib es un inhibidor oral, reversible y selectivo de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), diseñado para modular tanto la activación de linfocitos B como la fagocitosis plaquetaria mediada por receptores Fcγ, preservando simultáneamente la función plaquetaria. Se posiciona como una estrategia terapéutica innovadora en la PTI refractaria.

El estudio de fase 1/2 LUNA 2 parte B (AJH, 2024) evaluó la eficacia de rilzabrutinib (400 mg BID) en 46 pacientes adultos con PTI persistente o crónica tras al menos dos líneas previas de tratamiento. La tasa de respuesta plaquetaria sostenida (≥ 2 recuentos $> 50 \times 10^9/L$ separados al menos 5 días) fue del 35%. El tratamiento fue bien tolerado, con un perfil de seguridad dominado por eventos grado 1–2; no se observaron hemorragias graves ni toxicidades hepáticas o cardíacas relevantes.

El ensayo pivotal LUNA 3 (fase 3, Blood, 2025) incluyó 202 pacientes con PTI refractaria, aleatorizados a rilzabrutinib o placebo. La respuesta sostenida (≥ 2 recuentos $\geq 50 \times 10^9/L$ sin terapias de rescate) fue significativamente mayor con rilzabrutinib: 23% vs. 0% ($p < 0.0001$). Además, los pacientes tratados necesitaron menos terapias de rescate, mostraron menor puntuación de sangrado (ITP-BAT) y reportaron mejoría significativa en la escala de fatiga (FACIT-F). El perfil de seguridad fue consistente con estudios previos: la mayoría de los eventos fueron grado 1–2, sin incremento en riesgo hemorrágico.

El artículo de Labanca et al. (2025, Eur J Haematol) ofrece una revisión crítica de la evidencia emergente. Destaca que rilzabrutinib, al ser reversible y preservar la agregación plaquetaria, se diferencia de otros inhibidores de BTK irreversibles. Reporta una mediana de tiempo de respuesta de 11.5 días y una tasa de respuesta duradera del 40% en LUNA 2, con buena tolerancia. El texto sitúa a rilzabrutinib dentro del panorama terapéutico actual, destacando su potencial frente a agonistas del receptor de TPO, rituximab,



BIBLIOGRAFIA MARZO-ABRIL 2025

fostamatinib e inmunosupresores. La revisión también incorpora datos preliminares del estudio LUNA 3 presentados en ASH 2024, reforzando su eficacia y seguridad a largo plazo.

En conjunto, los tres trabajos posicionan a rilzabrutinib como una opción prometedora para pacientes con PTI refractaria, con un inicio de acción rápido, tolerancia favorable y un mecanismo dual dirigido al eje autoinmune, lo que podría redefinir algoritmos terapéuticos en PTI.

Trabajos con potencial implicación clínica

- **Everhardt T, Julian K, Benefield R, Wilson A, Wilson N, Parker CJ, Parks A, Gilreath JA. Platelet response following dexamethasone in obese vs nonobese patients with primary, acute immune-mediated thrombocytopenia. Res Pract Thromb Haemost. 2025 Mar 30;9(3):102844. doi: 10.1016/j.rpth.2025.102844. PMID: 40330272; PMCID: PMC12051142. (Disponible gratis en: el link <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12051142/>)**

Este estudio retrospectivo evaluó el impacto de la obesidad sobre la respuesta a dexametasona (DEX) en pacientes con PTI aguda primaria. Se observó una menor tasa de respuesta inicial en pacientes obesos comparados con no obesos (71% vs. 93%; $p = 0.04$) y una tendencia a menor respuesta completa (48% vs. 68%). El uso de cursos repetidos de DEX fue escaso en ambos grupos, a pesar de su posible utilidad. Los autores concluyen que la obesidad podría afectar negativamente la eficacia de DEX, subrayando la necesidad de ajustar dosis o estrategias según índice de masa corporal.

- **Khalife R, Niu B, Perelman I, El-Chaâr D, Fergusson D, Karovitch A, Mack J, Tokessy M, Webert KE, Tinnmouth A. Predictors of platelet count response following intravenous immunoglobulin use for maternal thrombocytopenia. Transfus Apher Sci. 2025 Apr 25;64(3):104125. doi: 10.1016/j.transci.2025.104125. Epub ahead of print. PMID: 40286641. (Disponible gratis en el siguiente link: [https://www.trasci.com/action/showPdf?pii=S1473-0502\(25\)00059-X](https://www.trasci.com/action/showPdf?pii=S1473-0502(25)00059-X))**

Este estudio retrospectivo analizó la eficacia de la inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en 79 embarazadas con trombocitopenia moderada o severa ($PLT < 100 \times 10^9/L$). Aproximadamente la mitad alcanzó un recuento plaquetario $\geq 80 \times 10^9/L$ tras IVIG, y un 46.8% logró un incremento $\geq 20 \times 10^9/L$. Los predictores independientes de buena respuesta fueron un nadir plaquetario $< 30 \times 10^9/L$, un IPF $< 16\%$ y un recuento pre-IVIG $< 50 \times 10^9/L$. En cambio, recuentos pre-IVIG de $70-100 \times 10^9/L$ se asociaron con menor probabilidad de respuesta significativa. Estos hallazgos apoyan el uso dirigido de IVIG en casos más graves, optimizando recursos y resultados clínicos.

- **Ezveci H, Dođru Ş, Karanfil Yaman F, Bergama S. Severe thrombocytopenia in pregnancy: a cross-sectional analysis of perinatal and neonatal outcomes across different platelet count categories. J Perinat Med. 2025 Apr 14. doi: 10.1515/jpm-2024-0528. Epub ahead of print. PMID: 40219986. (Disponible gratis en el enlace: <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/jpm-2024-0528/pdf?licenseType=open-access>)**

Este estudio transversal analizó los resultados perinatales y neonatales en 195 embarazadas con trombocitopenia severa ($< 50 \times 10^9/L$), divididas en dos grupos según recuentos plaquetarios ($0-30$ vs. $30-50 \times 10^9/L$). La causa más común fue la PTI (56,6%). Se observaron mayores tasas de parto pretérmino antes de las 34 semanas y mayor necesidad de ingreso neonatal (NICU) en el grupo con $< 30 \times 10^9/L$ ($p=0.035$ y $p=0.05$, respectivamente). No hubo diferencias significativas en hemorragia posparto, tipo de anestesia ni resultados neonatales graves. Los autores subrayan la importancia de la monitorización estrecha y manejo individualizado en estos casos.

BIBLIOGRAFIA MARZO-ABRIL 2025

- Cooper N, Guterres S, Pochopień M, Wilson K, James S, Toumi M, Tytuła A, Rich C, Eriksson D. **The Cost-Effectiveness of Avatrombopag Versus Eltrombopag and Romiplostim in the Treatment of Patients with Immune Thrombocytopenia in the UK.** *J Mark Access Health Policy.* 2025 Mar 24;13(2):11. doi: 10.3390/jmahp13020011. PMID: 40276091; PMCID: PMC12015888. (Disponible gratis en el siguiente enlace: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12015888/pdf/jmahp-13-00011.pdf>).

Con la cautela necesaria al tratarse de un estudio realizado en un país distinto lo que puede implicar ciertas diferencias pienso que este trabajo puede ser interesante. El evaluó la coste-efectividad de avatrombopag frente a eltrombopag y romiplostim en pacientes adultos con PTI en el Reino Unido. Utilizando un modelo de Markov basado en datos de eficacia de un metaanálisis en red, se estimó que avatrombopag proporcionó más años de vida ajustados por calidad (QALY) que eltrombopag (10.979 vs. 10.085) y romiplostim (10.628). Además, fue menos costoso que romiplostim (£319,334 vs. £406,361) y solo ligeramente más caro que eltrombopag (£319,334 vs. £313,987), lo que lo posiciona como tratamiento dominante frente a romiplostim y coste-efectivo frente a eltrombopag (ICER: £5,982/QALY). Los análisis de sensibilidad confirmaron la robustez de estos resultados

- Damian L, Langlois V, Jardin F, Kerleau JM, Grall M, Levesque H, Benhamou Y, Sauvetre G. **Predictors of progression to chronicity in newly diagnosed primary immune thrombocytopenia: a retrospective multicenter French study.** *Expert Rev Hematol.* 2025 Apr 24:1-7. doi: 10.1080/17474086.2025.2495669. Epub ahead of print. PMID: 40259850.

Este estudio retrospectivo multicéntrico francés analizó factores predictivos de evolución a PTI crónica en 219 adultos con diagnóstico reciente. Un total de 109 pacientes desarrollaron enfermedad crónica al año. La ausencia de un evento infeccioso previo, la falta de manifestaciones hemorrágicas y un recuento plaquetario inicial $>10 \times 10^9/L$ se asociaron significativamente con mayor riesgo de cronicidad. Asimismo, la dependencia o resistencia a corticoides en la fase inicial también predijeron evolución desfavorable. Estos hallazgos podrían ayudar a estratificar precozmente a los pacientes y personalizar su seguimiento

- Schifferli A. **Immune thrombocytopenia in adolescents and young adults.** *Front Med (Lausanne).* 2025 Mar 26;12:1553936. doi: 10.3389/fmed.2025.1553936. PMID: 40206467; PMCID: PMC11979193. (Disponible online gratis en: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2025.1553936/pdf>).

Este artículo analiza en profundidad la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) en adolescentes y adultos jóvenes (AYAs), una población con características clínicas únicas que no encajan del todo en los modelos pediátrico o adulto. A partir de cuatro análisis de cohortes europeas, se describe que los AYAs presentan una forma de inicio similar a los niños (abrupta, con sangrado y trombocitopenia grave), pero con un mayor riesgo de cronicidad. Aproximadamente el 50% de los AYAs desarrollan PTI crónica, aunque una proporción significativa logra remisiones sostenidas a largo plazo. La enfermedad refractaria afecta a un 14% de los casos crónicos, y un 20% corresponde a formas secundarias, principalmente asociadas a enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencias. El estudio destaca la necesidad de estrategias terapéuticas adaptadas a esta edad, evitando el uso prolongado de corticoides y favoreciendo la inmunomodulación temprana. Se propone redefinir a los AYAs como un subgrupo independiente con enfoques diagnósticos y terapéuticos propios.

- Fu L, Lin X, Chen Z, Wang Z, Liu Y, Wang L, Hu Y, Ma J, Wang N, Cheng X, Ma J, Wu R. **Stepwise response-guided treatment protocol superior to thrombopoietin receptor agonist-based second-line therapy for severe persistent/chronic immune thrombocytopenia: a multicenter prospective study from China.** *Res Pract Thromb Haemost.* 2025 Feb 11;9(2):102702. doi: 10.1016/j.rpth.2025.102702.



BIBLIOGRAFIA MARZO-ABRIL 2025

PMID: 40166709; PMCID: PMC11957504. (Disponible gratis online en el enlace: [https://www.rpthjournal.org/action/showPdf?pii=S2475-0379\(25\)00026-3](https://www.rpthjournal.org/action/showPdf?pii=S2475-0379(25)00026-3)).

Este estudio prospectivo multicéntrico en niños con PTI persistente/crónica severa comparó un protocolo escalonado guiado por la respuesta con el tratamiento estándar basado en agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA). Ambos enfoques mostraron eficacia similar en respuesta y control del sangrado, pero el protocolo escalonado permitió alcanzar una tasa de suspensión del tratamiento (SRoT) del 74%, frente al 0% del grupo TPO-RA. Además, presentó menor incidencia de efectos adversos (9% vs. 39%) y costos significativamente inferiores (68 vs. 374–395 USD/kg). El protocolo escalonado se perfila como una estrategia más eficaz, segura y coste-efectiva para niños con PTI severa. Es un estudio interesante en cuanto a que hace un acercamiento diferente al que se propone en la mayor parte de las guías, aunque se ha de tener en cuenta las limitaciones inherentes al diseño (no había una segunda línea directa solamente con análogos) y el hecho de que esté realizado en población pediátrica.

Algunos artículos de investigación traslacional

- **Liu Q, Wästerlid T, Smedby KE, Xue H, Boberg E, Fang F, Liu X. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and risk of immune thrombocytopenia. J Intern Med. 2025 Apr 29. doi: 10.1111/joim.20092. Epub ahead of print. PMID: 40302051.**

Este estudio prospectivo, publicado en Journal of Internal Medicine en abril de 2025, analizó la asociación entre la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) y el riesgo de desarrollar púrpura trombocitopénica inmune (PTI). Utilizando datos del UK Biobank, se evaluaron 466,064 participantes mediante secuenciación del exoma completo. Se observó que los individuos con CHIP presentaban un riesgo significativamente mayor de desarrollar PTI (HR 2.33). Este riesgo fue especialmente elevado en portadores de mutaciones en JAK2 (HR 54.31) y SRSF2 (HR 20.11). Los hallazgos sugieren que CHIP podría ser un factor predisponente para PTI, destacando la importancia de la vigilancia clínica en estos pacientes.

- **Yao Z, Xu M, Wang Z, Feng S, Zhang F, Xue S, Cai C. Mendelian randomization reveals causal effect of Hashimoto's thyroiditis on immune thrombocytopenic purpura. Hematology. 2025 Dec;30(1):2484959. doi: 10.1080/16078454.2025.2484959. Epub 2025 Apr 2. PMID: 40173418. (Disponible gratis online en el siguiente enlace: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/16078454.2025.2484959?needAccess=true>)**

Este estudio utilizó análisis de randomización mendeliana para investigar la relación causal entre la tiroiditis de Hashimoto (HT) y la púrpura trombocitopénica inmune (PTI). A partir de datos GWAS europeos, se identificó un aumento significativo del riesgo de PTI en individuos con predisposición genética a HT (OR: 1.22; p = 0.046). Se hallaron 32 genes de riesgo compartidos, implicados en procesos de inmunidad humoral, fagocitosis y presentación antigénica. El análisis funcional reveló una fuerte asociación con vías de respuesta a infecciones virales. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de un vínculo inmunogenético entre ambas enfermedades autoinmunes