

## **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SEPTIEMBRE-OCTUBRE**

*Haemostasis alterations in immune thrombocytopenia and their clinical significance.*

*Pincez T, Mathews N, Bonnefoy A.*

*Res Pract Thromb Haemost. 2025 Oct 6;9(7):103210. doi: 10.1016/j.rpth.2025.103210.*

*eCollection 2025 Oct.PMID: 41216430*

Este trabajo revisa las alteraciones de la hemostasia en la trombocitopatía inmune (ITP) y su relevancia clínica.

La ITP es un trastorno autoinmune caracterizado por una disminución aislada del recuento de plaquetas, con una presentación clínica heterogénea que incluye desde hemorragias leves hasta hemorragias severas. Aunque el recuento de plaquetas es un mal predictor de hemorragias, se ha observado un riesgo paradójico de trombosis en pacientes con ITP. Las alteraciones en la hemostasia incluyen una activación basal de las plaquetas, reactividad plaquetaria reducida y un estado procoagulante que contrarresta la tendencia a sangrar asociada a la trombocitopenia.

Los estudios de agregación plaquetaria han mostrado resultados contradictorios, con un 25% de los pacientes presentando anomalías funcionales.

Se ha observado un aumento en la formación de micropartículas plaquetarias, que tienen un efecto procoagulante mayor que las plaquetas.

Los ensayos de hemostasia global han indicado una formación de coágulos reducida y una resistencia aumentada a la fibrinólisis, independientemente del recuento de plaquetas. Se han encontrado niveles elevados de factores de coagulación y un perfil de coagulopatía leve en algunos pacientes, lo que puede contrarrestar el riesgo de hemorragia.

Los niveles elevados de marcadores como el factor von Willebrand y el PAI-1, sugieren disfunción endotelial que pueden ser desencadenados por los autoanticuerpos y las citoquinas proinflamatorias presentes en la ITP.

Se ha encontrado que la activación basal de plaquetas está correlacionada con puntuaciones de hemorragia más altas, mientras que una mayor reactividad inducida por agonistas puede ser protectora.

*Eltrombopag for Newly Diagnosed Pediatric Immune Thrombocytopenia Requiring Treatment: The PINES Randomized Clinical Trial.*

*Shimano KA, Grimes AB, Kaicker S, Shah SJ, Gunn E, Bhat RV, Kochhar M, Rothman JA, Rose MJ, Briones M, Nakano TA, Lebensburger JD, Lambert MP, Fritch Lilla SA, Jesudas R, Lee-Miller CA, Thompson AA, Rifkin-Zenenberg S, Majumdar S, Crary SE, Hege K, Ford JB, Bies JJ, Fort J, Wynn TT, Hsieh L, Ruiz ME, Dinu B, Wong JMW, Kao PC, Kim TO, Arnold SD, Bennett CM, Despotovic JM, Klaassen RJ, Neufeld EJ, Neunert CE, London WB, Grace RF.*

*JAMA. 2025 Oct 22:e2518168. doi: 10.1001/jama.2025.18168. Online ahead of print.*

*PMID: 41123939*

Ensayo clínico que evalúa la eficacia del eltrombopag en niños con trombocitopatía inmune primaria recién diagnosticada en comparación con la terapia estándar.

Eltrombopag es un agonista del receptor de trombopoyetina aprobado para niños con trombocitopatía inmune crónica.

El objetivo del estudio fue determinar si eltrombopag produce una respuesta plaquetaria sostenida mayor que la terapia estándar (glucocorticoides, inmunoglobulinas intravenosas o anti-D).

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado en 23 centros de EE. UU. entre mayo de 2019 y enero de 2024.



El estudio mostró que eltrombopag es más efectivo que la terapia estándar en la respuesta plaquetaria.

De 71 pacientes tratados con eltrombopag, 46 (65%) lograron una respuesta plaquetaria sostenida. En comparación, solo 13 de 37 pacientes (35%) en el grupo de terapia estándar lograron la misma respuesta. La diferencia entre grupos fue del 30% ( $P = .002$ ), lo que indica una eficacia significativa.

Se evaluaron otros resultados como la calidad de vida y la necesidad de terapia de rescate.

El 17% de los pacientes en el grupo de eltrombopag requirieron terapia de rescate, en comparación con el 38% en el grupo de terapia estándar.

La puntuación de calidad de vida mejoró significativamente en el grupo de eltrombopag, con un cambio medio de 14.2 puntos a las 12 semanas.

Se observó una disminución en los puntajes de sangrado en ambos grupos, pero no hubo diferencias significativas.

Se registraron eventos adversos en ambos grupos, pero no hubo diferencias significativas en la gravedad.

Se reportaron 14 eventos adversos de grado 3 o superior en el grupo de eltrombopag, frente a 6 en el grupo de terapia estándar.

Un evento adverso grave relacionado con el fármaco ocurrió en un paciente del grupo de terapia estándar. La mayoría de los eventos adversos fueron leves, como dolor de cabeza y epistaxis.

#### Conclusiones del Estudio

Eltrombopag se presenta como una opción efectiva para el tratamiento de la trombocitopatía inmune en niños, especialmente en pacientes sin síntomas graves.

*A design for an efficient functional panel that determines platelet exhaustion levels to differentiate responder and non-responder ITP patients.*

*Heidari N, Hosseini E, Faranoush M, Pezeshki SMS, Teimourpour A, Gardiner EE, Ghasemzadeh M.*

*Sci Rep. 2025 Oct 31;15(1):38271. doi: 10.1038/s41598-025-25196-w. PMID: 41174012*

El estudio investiga la competencia funcional de las plaquetas de pacientes con trombocitopenia inmune primaria crónica (PTI) para diferenciar entre pacientes respondedores (R) y no respondedores (NR) al tratamiento. La PTI es un trastorno autoinmune caracterizado por una disminución en el conteo de plaquetas y un mayor riesgo de sangrado. La investigación se centra en la evaluación de marcadores de activación plaquetaria (expresión de P-selectina, unión de PAC-1) y generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) mediante citometría de flujo.

Los hallazgos principales incluyen:

Los pacientes con PTI presentan niveles elevados de activación plaquetaria basal (P-selectina y PAC-1) en comparación con controles sanos, pero una respuesta disminuida a la estimulación con PMA.

Los niveles de ROS también son significativamente diferentes entre pacientes con PTI y controles, con una generación reducida de ROS en respuesta a PMA en pacientes con PTI.

Los pacientes clasificados como "no respondedores" (NR) mostraron niveles basales más altos de P-selectina y una activación disminuida inducida por PMA en comparación con los respondedores (R).

Los análisis de curvas ROC y modelos de regresión logística identificaron las respuestas de P-selectina y ROS inducidas por PMA como predictores sólidos de la gravedad del sangrado y la respuesta al tratamiento en pacientes con PTI.



El estudio propone un panel multifactorial de análisis funcional de plaquetas que incluye P-selectina, unión de PAC-1 y generación de ROS como herramienta diagnóstica y pronóstica para diferenciar entre pacientes respondedores y no respondedores. Este panel podría mejorar la precisión diagnóstica y guiar estrategias de manejo individualizadas para pacientes con PTI. Se sugiere realizar estudios adicionales con cohortes más grandes para validar estos hallazgos y explorar el uso del índice funcional de plaquetas como herramienta pronóstica en el seguimiento de pacientes con PTI.

*Azathioprine or mycophenolate mofetil for pediatric autoimmune cytopenia: A propensity score-matched study.*

*Pincez T, Fernandes H, Leverger G, Barlogis V, Fahd M, Garnier N, Paillard C, Guitton C, Abou Chahla W, Pasquet M, Jeziorski E, Castelle M, Bayart S, Pellier I, Thomas C, Pagnier A, Benadiba J, Li Thiao Te V, Cheikh N, Lejeune J, Deparis M, Marie-Cardine A, Chastagner P, Desplantes C, Millot F, Vic P, Thouvenin Doulet S, Piguët C, Pluchart C, Leblanc TM, Heritier S, Aladjidi N.*

Blood Adv. 2025 Oct 15;bloodadvances.2025017536. doi:

10.1182/bloodadvances.2025017536. Online ahead of print. PMID: 41092477

Este documento presenta un estudio sobre la supervivencia libre de fallos de los tratamientos con azatioprina y mofetilo de micofenolato en niños con PTI.

Se incluyeron 343 pacientes con PTI crónica, de los cuales 276 recibieron AZA y 104 MMF.

La supervivencia libre de fallo (FFS) a 1 año fue del 73% para AZA y del 76% para MMF.

En un análisis por puntuación de propensión, no se encontraron diferencias significativas en la FFS entre ambos tratamientos (razón de riesgo ajustada 0.91; p=0.71).

La edad del paciente influye en la eficacia de AZA y MMF. Los pacientes diagnosticados a partir de los 10 años mostraron una mayor FFS con AZA.

Los pacientes diagnosticados antes de los 10 años y aquellos con PTI secundaria mostraron una mayor FFS con MMF.

La FFS para AZA fue del 68% a 1 año en pacientes con ITP, 59% en AIHA y 68% en ES.

También se evaluaron los efectos adversos y la seguridad de AZA y MMF. La tasa de infecciones graves (grado  $\geq 3$ ) fue similar entre ambos tratamientos, aproximadamente 2% por año. Se reportaron 24 pacientes con infecciones graves, con 38 casos en total.

Dos pacientes fallecieron por infecciones durante el tratamiento, uno en cada grupo.

La duración media del tratamiento fue de 11.3 meses, con un rango de 0.01 a 149 meses.

Se observó que 148 pacientes experimentaron fallo al tratamiento, siendo 112 de AZA y 36 de MMF.

La FFS a 1 y 2 años fue del 75% y 64% para AZA, y del 88% y 83% para MMF en pacientes tratados por al menos 3 meses.

#### Conclusiones del Estudio

El estudio concluye que AZA y MMF tienen eficacia comparable, pero con diferencias según la edad y el tipo de PTI.

AZA puede ser más beneficioso en niños diagnosticados a partir de los 10 años.

MMF puede ser más efectivo en niños diagnosticados antes de los 10 años y en aquellos con citopenia autoinmune secundaria.

Se sugiere que se necesitan más estudios para entender mejor los mecanismos detrás de estas diferencias en eficacia.

#### Limitaciones del Estudio

La falta de datos detallados sobre ajustes de dosis y farmacocinética es una limitación importante.



Solo se disponía de datos de farmacocinética para 60 pacientes, lo que podría haber afectado la dosis óptima recibida.

La monitorización farmacocinética podría haber mejorado la FFS reportada.

La duración óptima del tratamiento con AZA o MMF sigue siendo incierta.

Se demostró que la interrupción del tratamiento es factible en el 46-60% de los pacientes sin necesidad de terapias no de primera línea adicionales.

*Anti-CD38 monoclonal antibody CM313 for primary immune thrombocytopenia: multicentre, randomised, placebo controlled, phase 2 trial.*

*Chen Y, Xu Y, Dai J, Sun T, Li H, Hua Z, Zhou Z, Zhou H, Yan Z, Zhao X, Xue F, Liu W, Liu X, Fu R, Wang W, Chi Y, Dong H, Ju M, Dai X, Gu W, Pei X, Yang R, Zhang L.*

*BMJ. 2025 Oct 21;391:e084314. doi: 10.1136/bmj-2025-084314. PMID: 41120215*

Este documento sintetiza los hallazgos de un ensayo clínico de fase 2, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, que evalúa la eficacia y seguridad del CM313, un anticuerpo monoclonal anti-CD38, en adultos con trombocitopenia inmune (PTI) primaria persistente o crónica. El estudio demuestra de manera concluyente que el CM313 induce un aumento rápido y sostenido del recuento de plaquetas, mostrando una eficacia superior al placebo y un perfil de seguridad favorable. El criterio de valoración principal, la tasa de respuesta global a la semana 8, fue significativamente mayor en el grupo de CM313 (83%) en comparación con el grupo de placebo (20%). Además, el CM313 redujo los episodios de sangrado y la necesidad de tratamientos de rescate. Estos resultados posicionan al CM313 como una opción terapéutica prometedora para pacientes que han fracasado o recaído tras tratamientos de primera línea, abordando la necesidad de terapias que ofrezcan respuestas rápidas y duraderas.

#### Diseño y Metodología del Estudio

- Diseño del Ensayo: Ensayo de fase 2, iniciado por investigadores, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego.
- Ámbito: Cinco hospitales en China, entre el 16 de enero y el 11 de junio de 2024.
- Participantes: Se aleatorizaron 45 pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con PTI persistente o crónica que no respondieron o recayeron después del tratamiento con glucocorticoides, pero que habían respondido previamente a un tratamiento de primera línea.
- Intervención: Los participantes fueron asignados en una proporción de 2:1 para recibir CM313 (16 mg/kg) por vía intravenosa ( $n=30$ ) o un placebo ( $n=15$ ) semanalmente durante ocho semanas. El período de tratamiento fue seguido por 16 semanas de seguimiento.
- Criterio de Valoración Principal: La tasa de respuesta global (definida como al menos dos recuentos de plaquetas consecutivos  $\geq 30 \times 10^9/L$ , con un mínimo del doble del valor basal y sin sangrado) en la semana 8.
- Criterios de Valoración Secundarios Clave: Tasas de respuesta completa, tiempo hasta la respuesta, duración acumulada de la respuesta y necesidad de tratamientos de rescate.

#### Resultados Clave: Eficacia

- Respuesta a la Semana 8: La tasa de respuesta global en la semana 8 fue del 83% (25 de 30) en el grupo de CM313, en comparación con el 20% (3 de 15) en el grupo de placebo. La diferencia fue de 63.3% (IC 95% 33.7% a 81.3%;  $P < 0.001$ ).
- Respuesta Completa: La tasa de respuesta completa (recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ ) dentro de las ocho semanas fue del 73% (22 de 30) para CM313, frente al 7% (1 de 15) para el placebo ( $P < 0.001$ ).

#### Rapidez y Duración de la Respuesta

- Inicio Rápido: El CM313 indujo un aumento del recuento de plaquetas tan pronto como el día 3. El tiempo mediano para alcanzar un recuento de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$  fue de una semana en el grupo de CM313, mientras que no se alcanzó en el grupo de placebo ( $P < 0.001$ ).



- Respuesta Sostenida: La respuesta se mantuvo durante el período de seguimiento. En la semana 24, el 57% (17 de 30) de los pacientes tratados con CM313 mantenían una respuesta global, en comparación con solo el 7% (1 de 15) en el grupo de placebo (P=0.001).

- Duración Acumulada: La duración acumulada mediana de un recuento de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$  durante el estudio de 24 semanas fue significativamente mayor en el grupo de CM313 (18 semanas) que en el grupo de placebo (3 semanas) (P=0.004).

#### Resultados Clínicos Adicionales

- Reducción del Sangrado: La proporción de pacientes con sangrado en el grupo de CM313 disminuyó del 37% al inicio al 10% en la semana 8 y al 13% en la semana 24. En contraste, en el grupo de placebo, el sangrado aumentó del 27% al inicio al 47% en la semana 8.

- Menor Necesidad de Tratamiento de Rescate: Solo el 10% (3 de 30) de los pacientes con CM313 necesitaron medicamentos de rescate en las primeras ocho semanas, en comparación con el 53% (8 de 15) de los pacientes con placebo.

- Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento (EAET): Se reportaron EAET en el 87% (26 de 30) de los pacientes en el grupo de CM313 y en el 80% (12 de 15) en el grupo de placebo.

- Eventos Adversos Más Comunes:

- Reacciones relacionadas con la infusión: 30% en el grupo CM313 vs. 13% en el placebo.

Todas se resolvieron el mismo día con medidas de manejo estándar.

- Petequias: 27% en el grupo CM313 vs. 67% en el placebo, lo que refleja un mejor control de la enfermedad con CM313.

- Infecciones del tracto respiratorio superior: 13% en ambos grupos.

- COVID-19: 13% en el grupo CM313 vs. 7% en el placebo.

- Eventos Adversos Graves (EAG): Se observaron dos EAG en el grupo de CM313: un caso de inflamación del sistema nervioso central de grado 3 y un caso de infarto cerebral de grado 3.

#### Perspectivas sobre el Mecanismo de Acción

El estudio proporcionó información sobre los múltiples mecanismos a través de los cuales el CM313 ejerce su efecto terapéutico:

1. Agotamiento de Células Plasmáticas: El tratamiento con CM313 indujo una reducción pronunciada y sostenida de las células secretoras de anticuerpos y de las inmunoglobulinas séricas, suprimiendo así la producción de autoanticuerpos patógenos.

2. Agotamiento de Células Asesinas Naturales (NK): Se observó una rápida depleción de las células NK, lo que puede contribuir a reducir la destrucción de plaquetas mediada por estas células.

3. Modulación de Macrófagos: El CM313 redujo la expresión de los receptores Fcγ (FcγRI y FcγRIIb) en los monocitos, lo que probablemente inhibe la fagocitosis de plaquetas mediada por macrófagos.

Aunque el estudio tiene limitaciones como un tamaño de muestra pequeño y una población exclusivamente china, los resultados son sólidos y respaldan el potencial del CM313 como una nueva opción terapéutica importante. Se justifica la realización de futuras investigaciones para evaluar la seguridad a largo plazo, optimizar las pautas de dosificación y confirmar su eficacia en poblaciones más diversas.

*Dysfunctional T cells due to the abnormal glucose metabolism in patients with primary immune thrombocytopenia. Tang M, Li B, Zhuang J, Zhan Y, Xie F, Ye H, Li Z, Pang W, Cheng Y, Ji L. Br J Haematol. 2025 Nov 7. doi: 10.1111/bjh.70229. Online ahead of print. PMID: 41201304*

Esta investigación identifica una desregulación del metabolismo de la glucosa en las células T como un factor central en la patogénesis de la PTI. Específicamente, tanto las células T efectoras (Teffs) como las células T reguladoras (Tregs) de pacientes con PTI muestran una glucólisis significativamente elevada. Esta alteración metabólica está impulsada por la hiperactivación de la vía de señalización mTORC1.



Las consecuencias de esta disfunción metabólica son dobles: en las Tregs, la glucólisis elevada se correlaciona directamente con una función inmunosupresora deficiente, mientras que en las Teffs, contribuye a su hiperactivación, impulsando el ataque autoinmune. El estudio demuestra de manera concluyente que la inhibición farmacológica de mTORC1 con rapamicina puede restaurar la capacidad supresora de las Tregs de pacientes con PTI. Estos hallazgos sugieren que dirigir la señalización de mTORC1 representa una nueva y prometedora estrategia terapéutica para la PTI, con el potencial de corregir el defecto inmunitario subyacente y lograr respuestas más sostenidas.