



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia

Fundación Española de
Hematología y Hemoterapia

II JORNADA NACIONAL TROMBOCITOPENIA INMUNE (PTI)

MADRID | 24 DE MAYO DE 2023



Comunicaciones orales
Casos clínicos

Copyright de los textos: los autores

Copyright de la edición: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y Grupo Español de Trombocitopenia Inmune (GEPTI)

ISBN-13: 978-84-09-51720-6

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de producción, sin la autorización por escrito de los titulares del copyright.

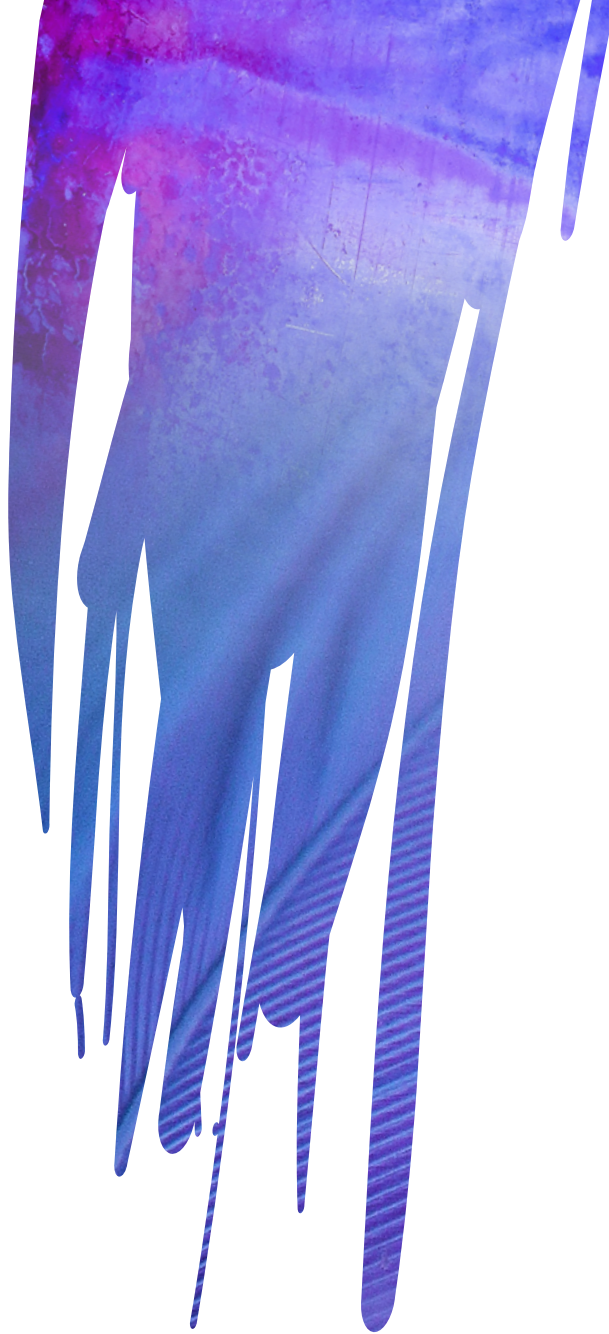
ÍNDICE DE CONTENIDOS

COMUNICACIONES ORALES

TRATAMIENTO CON AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA EN PACIENTES CON PTI DE RECIENTE DIAGNÓSTICO. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL	6
García de Antonio R, Pérez Corral AM, Moreno Carbonell M, Pascual Izquierdo C, Fernández Villalobos, MJ	
EVALUACIÓN DEL EFECTO QUELANTE EN PACIENTES TRATADOS CON ANÁLOGOS DE LA TROMBOPOYETINA (ATPO)	9
Yeguas Bermejo A, Navarro García JM, Bastida Bermejo JM, Díez Campleo, M, González Porras JR, Avendaño Pita A, Jiménez Cabrera S, Cortés Rodríguez M, Alejo Alonso E, Alonso D, Gómez Úbeda S, Hernández Sánchez A, Puertas Martínez B, García Jaén P, Zapata Tapia E, Puerta Vázquez C	
EXPERIENCIA DE LAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA PRIMARIA INMUNE EN UN ÚNICO CENTRO (2022-2023)	12
Díaz Roldán B, Gil Barroso C	
ESQUEMA DE 'TAPERING' Y TASA DE RESPUESTA SOSTENIDA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE PTI EN TRATAMIENTO CON FOSTAMATINIB	16
García-Donás Gabaldón G, Campos Álvarez RM, Pedrote Amador B, Luis Navarro J, Yera Cobo M, Gloria Moreno Carrasco G, Jiménez R, Mingot Castellano MA; en nombre del GACC	
IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON AGONISTAS DE TPO EN LOS ESTUDIOS DE CINÉTICA PLAQUETARIA	19
Álvarez Román MT, Rivas Pollmar I, García Arias-Salgado E, Acuña P, E Monzón Manzano E, Martín Salces M, García Serrano L, Martín de Bustamante González-Iglesias JM, Martínez de Miguel B, Martínez Montalbán E, Jiménez Yuste V, Butta Coll N, Mendoza Martínez A	
REGULACIÓN DEL ÁCIDO SIÁLICO Y DEL RECUENTO DE PLAQUETAS: IMPLICACIÓN EN LA TROMBOCITOPENIA INMUNE	23
Auria Caballero C	
ABORDANDO LA PTI GRAVE REFRACTARIA CON FOSTAMATINIB: AVANCES TERAPÉUTICOS Y UN CASO EXITOSO	27
Gómez Llobell M, Viñas J, Moreno Carbonell M, Llácer Ferrandis MJ, López Esteban M, Pérez Corral A, Pascual Izquierdo C	
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN UN PACIENTE CON TROMBOCITOPENIA INMUNE	29
Pablos López A, Alonso D, González Porras JR, Mendoza Sánchez MC, Bastida Bermejo MM, González Prieto A, Riesco Riesco S, Martín López-Pardo BM	
PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA TROMBOCITOPENIA INMUNE EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y MODELO PREDICTIVO PARA EVALUAR SU RIESGO DE APARICIÓN	34
Carión Barber Sánchez, Vázquez Montes de Oca S, García Pallarols F, Salman Monte TC, Sánchez González B	
PERFIL PROCOAGULANTE DE PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE	38
Álvarez Román MT, García Arias-Salgado E, Acuña P, Rivas Pollmar MI, Martín Salces M, García Barcenilla S, Jiménez Yuste V, Butta Coll NV, Monzón Manzano E	
VALIDACIÓN DE LA PUNTUACIÓN DE PREDICCIÓN CLÍNICA PARA LA TROMBOCITOPENIA INMUNITARIA INFANTIL TRANSITORIA VERSUS PERSISTENTE	43
Molina YL, González J, Sevilla J, Sebastián E	
USO DE ROMIPLOSTIM EN PACIENTES CON PTI DE RECIENTE DIAGNÓSTICO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE TERCER NIVEL	49
García de Antonio R, Carbonell Moreno, Pérez Corral AM, Pascual Izquierdo C, Fernández Villalobos MJ	

CASOS CLÍNICOS

MIELOFIBROSIS ASOCIADA A CITOPENIAS INMUNES	53
Molina YL, Gómez P, Colmenero I, Sanz A, Zubicaray J, Iriondo J, González de Pablo J, Sevilla J, Sebastián E	
MUJER DE 71 AÑOS CON TROMBOCITOPENIA Y POSTERIOR TROMBOCITOSIS	60
Rivas Pollmar I, Mendoza Martínez A, García-Serrano L, García Pérez E, Rusu D, Martín Salces M, Butta Coll NV, Gutiérrez Álvarez M, Jiménez Yuste V, Álvarez Román MT, Martín de Bustamante González-Iglesias JM	
DIAGNÓSTICO DE TROMBOCITOPENIA INMUNE EN EL PUERPERIO	64
Alonso Carballo A, Canaro Hirnyk M	
MUJER DE 22 AÑOS CON TROMBOCITOPENIA Y UNA PRESENTACIÓN ATÍPICA	66
García Pérez E, Butta Coll NV, Rivas Pollmar I, Martín Salces M, Zagrean D, García Arias-Salgado E, Acuña P, Monzón Manzano E, García Serrano L, Martín de Bustamante González Iglesias JM, Jiménez Yuste V, Álvarez Román MT, Mendoza Martínez A	
TROMBOCITOPENIA INMUNE E INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE, UN RETO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO	70
González Resina R, Obregón Membreño J, Ordás Miguélez MS, Herrero Gutiérrez M, López Gómez P, Etxebarria Bahillo L, Villarroya Martínez L, Monleón Gil R, Rodríguez Lefler C, López Peña A, Caballero Navarro G, Fernández Cuezva L	
TROMBOCITOPENIA DURANTE EL EMBARAZO CON TROMBOCITOPENIA FETAL AÑADIDA	74
López Peña A, Fernández Cuezva A, Herrero Gutiérrez M, López Gómez PE, Rodríguez Lefler C, Obregón Membreño JE, González Resina R, Etxebarria Bahillo L, Villarroya Martínez L, Monleón Gil R, Caballero Navarro G, Ordás Miguélez MS	
MANEJO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE EN PACIENTE MAYOR	78
Auria Caballero C	
MIELOFIBROSIS SECUNDARIA EN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA. A PROPÓSITO DE UN CASO	82
Manasa González Arias A, Jacome Yerovi C, García Laro S, Rodríguez González R, Balo Pérez L, Díaz Goizueta MM, Bengochea Casado ML, Requena Rodríguez MJ, Berberana Fernández de Murias M, Ríaza Grau R, Sánchez Godoy P, Herrero Carrasco C	
NEUTROPENIA Y TROMBOCITOPENIA EN PACIENTE CON CELIAQUÍA	85
Leal A	
DOS GESTACIONES Y UNA PACIENTE DIAGNOSTICADA DE TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA	88
Moreno Carbonell M, Pérez Corral A, Pascual Izquierdo C, Llácer Ferrandis MJ	
CUANDO EL FENOTIPO HEMORRÁGICO ES MÁS IMPORTANTE QUE LA CIFRA DE PLAQUETAS	91
Marcellini Antonio S, Valencia Castillo S, Torres Tienza A, Mosquera Tapia M, Jiménez Montero P, Osorio Manyari MA, Alonso Castronuño D, García Mateo A, Galán Álvarez P, González Porras JR, Queizán Hernández JA, Bastida JM	
TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA REFRACTARIA: UN RETO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO ...	97
Rivas Pollmar I, Fernández Artazcoz M, Facal Giuliani MG, Rusu D, Martín Salces M, Gutiérrez Álvarez M, García E, Butta Coll NV, Martín de Bustamante González-Iglesias JM, Mendoza A, Gómez Serrano L, Álvarez Román MT, Jiménez Yuste V, González Marugán P	
TROMBOSIS ARTERIAL RECURRENTE RELACIONADA CON ELTROMBOPAG EN UN PACIENTE CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA: A PROPÓSITO DE UN CASO	101
Cortina Giner V, Valcárcel Ferreira D, Olivera Sumire, P, Serra Carrera M	
TROMBOCITOPENIA INMUNE MULTIRREFRACTARIA	105
Gómez Fernández P, Canaro Hirnyk M	
SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN PACIENTE CON PTI EN TRATAMIENTO CON AVATROMBOPAG Y NECESIDAD DE DOBLE ANTIAGREGACIÓN	108
Galí Sampalo M, Canaro Hirnyk M	



Comunicaciones orales

TRATAMIENTO CON AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA EN PACIENTES CON PTI DE RECIENTE DIAGNÓSTICO. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

García de Antonio R, Pérez Corral AM, Moreno Carbonell M, Pascual Izquierdo C, Fernández Villalobos, MJ

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

INTRODUCCIÓN

Los agonistas de los receptores de la trombopoyetina (TPO-Ras) están aprobados e indicados en los casos trombocitopenia inmune (PTI) crónica (entendiendo por crónica aquellas de más de 6 meses desde el diagnóstico) que son corticorrefractarios o corticodependientes.

Actualmente, estos fármacos son considerados la referencia en segunda línea de tratamiento. Sin embargo, su eficacia en PTI de reciente diagnóstico (de menos de 3 meses de evolución) no ha sido suficientemente estudiada y supone un vacío importante en la evidencia disponible.

OBJETIVOS

Describir y analizar las respuestas a TPO-RAs en pacientes con PTI de reciente diagnóstico en nuestro centro.

MÉTODOS

Para evaluar este asunto, se diseñó un estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico con pacientes de vida real de nuestro centro. Se incluyeron pacientes con PTI en los primeros 90 días desde su diagnóstico, que hubieran recibido tratamiento con TPO-Ras en el periodo comprendido entre 2011 y 2022. Los datos fueron recogidos en forma de porcentajes, medianas y rangos intercuartílicos. Para analizar las diferencias estadísticas entre grupos, se recurrió a los test de la χ^2 de Pearson y la U de Mann Whitney.

Además, se incluyó una cohorte histórica de pacientes con PTI persistente o crónica tratados con TPO-RAs en nuestro centro para comparar las respuestas al tratamiento.

RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes con PTI de nuevo diagnóstico tratados con TPO-RAs. Todos los pacientes fueron tratados en un primer momento con corticoides (39/40), Ig V (14/40) o

ambas (33/40). Los pacientes fueron separados según hubieran recibido eltrombopag (n = 27) y romiplostim (n = 13) para confrontar las diferentes variables en ambos subgrupos. Los pacientes en ambos grupos de tratamiento eran equiparables en cuanto a sus variables basales demográficas y en cuanto a la presencia de comorbilidades

La causa más importante de iniciación de TPO-RAs fue la corticodependencia o corticorrefractoriedad. Además, un paciente estaba sangrando activamente pese a la primera línea y un paciente precisó ahorro inmediato de corticoides debido a comorbilidades activas. La mediana de tratamiento desde el inicio de la primera línea hasta el inicio del TPO-RA fue de 29 días (8-76). Las dosis medianas empleadas de inicio fueron de 50 mg para eltrombopag (sólo uno empezó con 75 mg) y 3 µg/kg para romiplostim (rango intercuartílico: 1-5).

La tasa de respuestas globales, respuestas completas y respuesta parciales fue de 87,5%, 67,5% y 20%, respectivamente. No se encontraron diferencias en cuanto a la tasa respuestas entre los grupos tratados con eltrombopag y romiplostim. Sin embargo, sí hubo una diferencia en cuanto a tiempo hasta respuesta que favorecía a romiplostim (mediana de días hasta respuesta 21 vs 7 días). Ambos fármacos fueron seguros. Los principales efectos adversos reportados fueron transaminitis en 2 pacientes (5%), hemorragia mucocutánea en 5 (12,5%) y no se reportaron episodios de trombosis (**Tabla 1**).

Tabla 1. Tasa de respuestas y tiempo hasta respuesta

Tasa de respuestas	Tipo de AR-TPO			
	Variables	Romiplostim N = 13	Eltrombopag N = 27	Valor de p
Tasa de respuestas, n (%)				
Respuestas globales	12 (92%)	23 (85%)	p = 0,47	
Respuesta completa	10 (77%)	17 (63%)	p = 0,31	
Respuesta parcial	2 (15%)	6 (22%)		
Días en obtener la respuesta, mediana (Q1, Q3)	7 (5, 17)	21 (14, 44)	p = 0,074*	
Plaquetas obtenidas en la respuesta (×10⁹/L, mediana (Q1, Q3))	115 (54, 171)	143 (50, 200)	ns	

Asimismo, se utilizó una cohorte histórica conformada por 46 pacientes de PTI crónica como comparador. Las características basales fueron comparables entre grupos. No se encontraron diferencias en cuanto a respuestas completas (71% en PTI crónica vs 68% en PTI de diagnóstico reciente) ni en tiempo hasta las respuesta (19,5 días vs 14 días). No se encontraron diferencias respecto a la tasa de respuestas ni en tiempo hasta las respuestas. El hallazgo más significativo fue la presencia de un menor tiempo de exposición a esteroides en la cohorte de PTI de diagnóstico reciente (57 días vs 15 días).

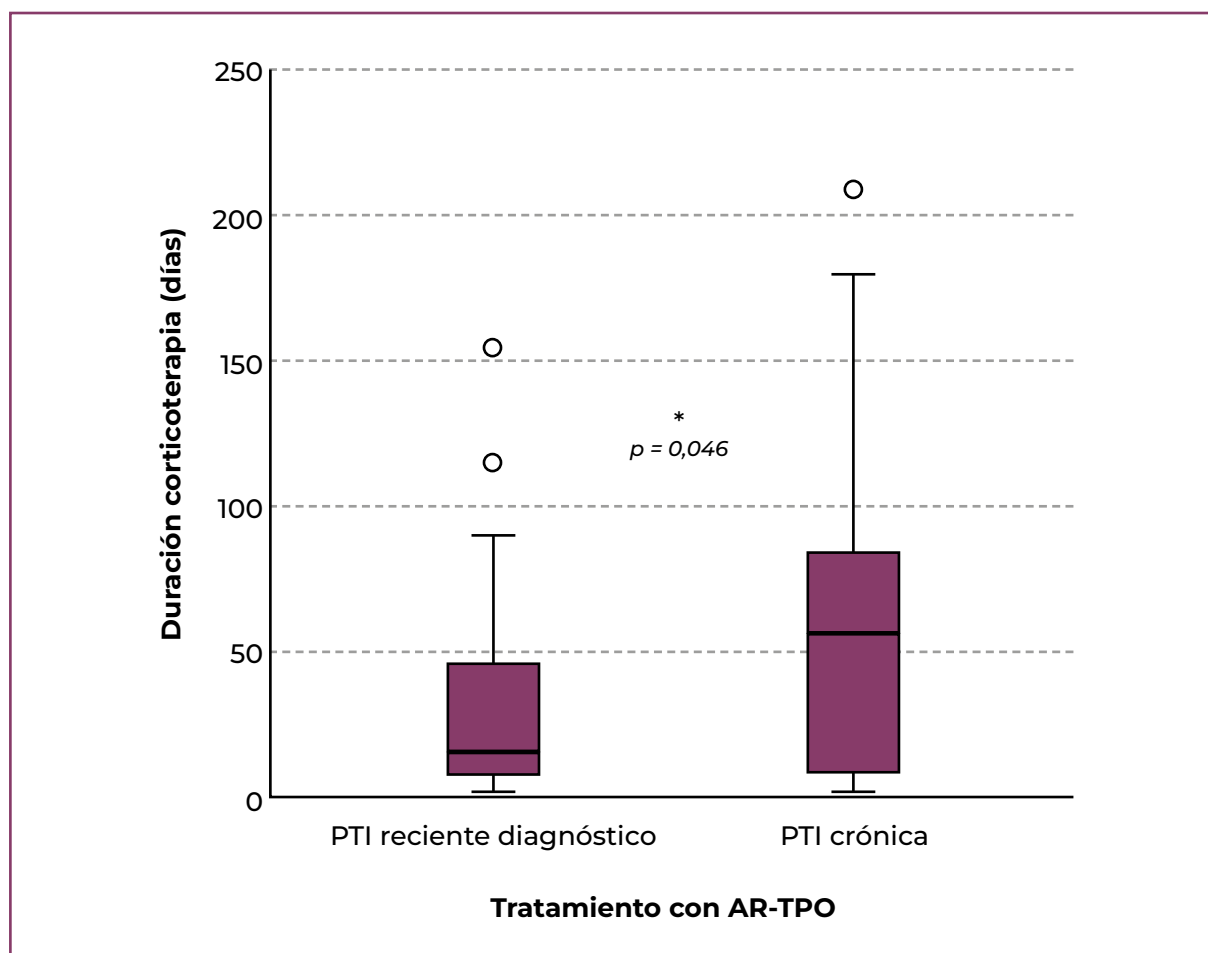


Figura 1. Tiempo de exposición a esteroides entre cohortes

CONCLUSIONES

- De acuerdo con nuestro estudio, el tratamiento con TPO-RAs en PTI de reciente diagnóstico es tan efectivo como en pacientes con PTI crónica, además, reduce el tiempo de exposición a esteroides.
- Por tanto, puede intuirse un beneficio en cuanto a la potencial reducción de la toxicidad asociada a esteroides. Se necesita de nuevos estudios con mayores tamaños muestrales para consolidar estos resultados.

EVALUACIÓN DEL EFECTO QUELANTE EN PACIENTES TRATADOS CON ANÁLOGOS DE LA TROMBOPOYETINA (ATPO)

Yeguas Bermejo A, Navarro García JM, Bastida Bermejo JM, Díez Campleo, M, González Porras JR, Avendaño Pita A, Jiménez Cabrera S, Cortés Rodríguez M, Alejo Alonso E, Alonso D, Gómez Úbeda S, Hernández Sánchez A, Puertas Martínez B, García Jaén P, Zapata Tapia E, Puerta Vázquez C

Complejo Asistencia Universitario de Salamanca

INTRODUCCIÓN

El romiplostim (ROM) y eltrombopag (EPAG) son aTPO aprobados para el tratamiento de la PTI crónica refractaria, con actividad prometedora para el tratamiento de la trombocitopenia grave en los síndromes mielodisplásicos y las citopenias post-aloTPH. Una propiedad inesperada del EPAG es la capacidad para quelar el hierro con afinidad similar a la del deferasirox (DFX), pero con mayor captación intracelular, lo que moviliza más fácilmente el hierro lábil al plasma.

Dicha depleción se hace clínicamente relevante con el mantenimiento del tratamiento, llegando incluso a necesitar algunos pacientes ferroterapia por un déficit de hierro manifiesto. Este efecto no está descrito con ROM. El objetivo de nuestro estudio es describir el efecto quelante de ambos aTPO en pacientes tratados por citopenias graves.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo y descriptivo de pacientes tratados con los aTPO por trombopenia/citopenias 2.ª a PTI, SMD/LMMC y fallo de injerto post-aloTPH en el Hospital Universitario de Salamanca en los últimos 10 años. El efecto quelante se definió por la disminución de la ferritina al final del tratamiento respecto al inicio del mismo. La respuesta plaquetar se definió por alcanzar ≥ 20.000 y ≥ 50.000 plaquetas en los pacientes post-aloTPH, así como ≥ 50.000 plaquetas en PTI o cumplir criterios del IWG 2006 y 2018 para los SMD/LMMC.

RESULTADOS

Se obtuvieron datos de 41 pacientes (20 post-aloTPH, 16 PTI y 5 SMD/LMMC), de los cuales 10 (2 PTI, 10 post-aloTPH) fueron evaluables por disponer los datos de ferritina al inicio y al final del tratamiento. Las características generales y del análisis del efecto quelante de los mismos están registradas en la **Tabla 1** y **Figura 1**, respectivamente.

Tabla 1. Datos descriptivos de los pacientes evaluables

Sexo	3 mujeres/7 hombres
Mediada edad (años)	55 (1-76)
Indicación de aTPO	2 PTI/8 post-aloTPH
Post-aloTPH · Distribución de patologías · Situación de la enfermedad al aloTPH · Origen de PH · Tipo de donantes	· 2 LMA · 2 mielofibrosis · 1 SMD DM · 1 SMD EB 2 · 1 LMC · 1 LLA-B común · 2 Enfermedad estable · 2 RC con EMR+ · 3 RC con EMR- · 1 RE · 1 MO/7 SP · 5 DE (2 haploidénticos) · 1 DNE



Figura 1. Análisis del efecto quelante de los pacientes evaluables

Las 2 PTI recibieron EPAG durante una mediana de 16,76 meses (16,07-17,46). En ninguno se observó efecto quelante, pero obtuvieron respuesta plaquetar. Uno de ellos vive, mantiene el tratamiento, no se ha modificado la ferritina, no ha precisado transfusión y tuvo clínica hemorrágica. Al otro paciente se le suspendió el aTPO por comorbilidad asociada, tuvo sobrecarga férrica (SF), clínica hemorrágica y recibió 14 concentrados de hematíes (CH).

De los 8 post-aloTPH, 4 recibieron EPAG durante una mediana de 1,52 meses (0,23-7,23). Sólo en 1 se observa efecto quelante sin tener asociado DFX; alcanzó respuesta plaquetar que se suspendió por pérdida de respuesta y sigue vivo. Dos tuvieron SF, tenían DFX, no obtuvieron respuesta plaquetar ni hemorragia, ambos están vivos y uno precisó CH. Y el paciente restante no tuvo cambios en la ferritina, no tomaba DFX, precisó CH, no tuvo clínica hemorrágica ni respuesta plaquetar y falleció por complicación infecciosa.

Y los 4 restantes, recibieron ROM, con una mediana de duración de 7,24 meses (1,02-14,09). En 3 de estos pacientes se objetivó efecto quelante, y de ellos sólo 1 tenía DFX. Los 3 obtuvieron respuesta plaquetar motivo por el que lo suspendieron, ninguno tuvo hemorragia, y todos están vivos. El paciente restante, tuvo clínica hemorrágica, no recibió DFX, precisó transfusión de CH, no obtuvo respuesta plaquetar, se suspendió el tratamiento y falleció por shock séptico.

CONCLUSIONES

- Es importante incorporar en la práctica clínica el seguimiento analítico del efecto quelante de los aTPO.
- En nuestra serie de 10 pacientes, se ha objetivado más casos de efecto quelante con el ROM, no pudiéndose extraer conclusiones al analizarse pocos sujetos. Se continuarán reclutando datos para optimizar el análisis.

EXPERIENCIA DE LAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA PRIMARIA INMUNE EN UN ÚNICO CENTRO (2022-2023)

Díaz Roldán B, Gil Barroso C

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia primaria inmune (PTI) se produce por una pérdida de la tolerancia inmunológica a los antígenos específicos plaquetarios, provocando una disminución del número de plaquetas con cifras inferiores a $100 \times 10^9/L$.

OBJETIVO

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

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de un total de 87 pacientes diagnosticados de PTI recogidos mediante un muestreo consecutivo no aleatorio en nuestra consulta en el último año (2022-2023), con una media de edad de 50 años y una desviación estándar de 26,12. Se han empleado 11 esquemas de tratamiento, obteniendo 172 eventos diferentes.

RESULTADOS

Un 21,83% del total de la muestra no precisa tratamiento de 1.ª línea (1L). El tratamiento de **1L** más empleado han sido los corticoides (CC) con un 55% de respuesta completa (RC) y un 30% de respuesta parcial (RP), seguido de la combinación de gammaglobulina IV + corticoides (GM + CC) con la que hemos obtenido un 64,71% de RC y un 11,76% de RP y, gammaglobulina IV (GM) en monoterapia con una tasa de RC del 50% y RP del 40%. Eltrombopag (EPG) ha sido empleado en un único paciente en 1L, alcanzando la RC sin retirada del fármaco y sin precisar una 2.ª línea (2L).

Un 52,88% de los pacientes han precisado tratamiento de **2L**. De nuevo, el esquema más empleado han sido los CC, con una RC de 38,09% y RP del 52,38%. EPG ha sido empleado en un 10,34%, logrando un 55,55% de RC y un 33,33% de RP. La combinación GM+CC presenta muy buena RC (71,42%), aunque poco duradera en el tiempo. En un único caso ha sido empleado romiplostim con una RC del 100%; sin embargo, no se ha podido retirar el fármaco.

II JORNADA NACIONAL TROMBOCITOPENIA INMUNE (PTI)

Un 36,78% de pacientes han recibido tratamiento de **3L**. Como novedad, el esquema más utilizado ha sido EPG, con una RC del 73,32% y una RP del 19,99%. Su combinación con rituximab ha conseguido la RC en el único caso empleado. Los CC han obtenido un 75% de respuestas globales (RG). Por otro lado, con la GM se han obtenido un 66,66% de RC.

Un 17,25% del total han requerido una **4L**, siendo EPG, de nuevo, el esquema más empleado con un 100% de RG. El romiplostim, usado en 3 pacientes, también ha logrado un 100% de RG.

Finalmente, de los pacientes que han llegado a 5.ª línea (**5L**) y 6.ª línea (**6L**), romiplostim ha alcanzado una RC del 100%. En cuanto al fostamatinib, empleado en 2 pacientes, no ha alcanzado la RC en ninguno de los casos.

Para observar la tasa de respuestas detalladas por línea y progresión a cada esquema de tratamiento, ver [Tabla 1](#).

Para observar la tasa de respuestas globales, ver [Figura 1](#).

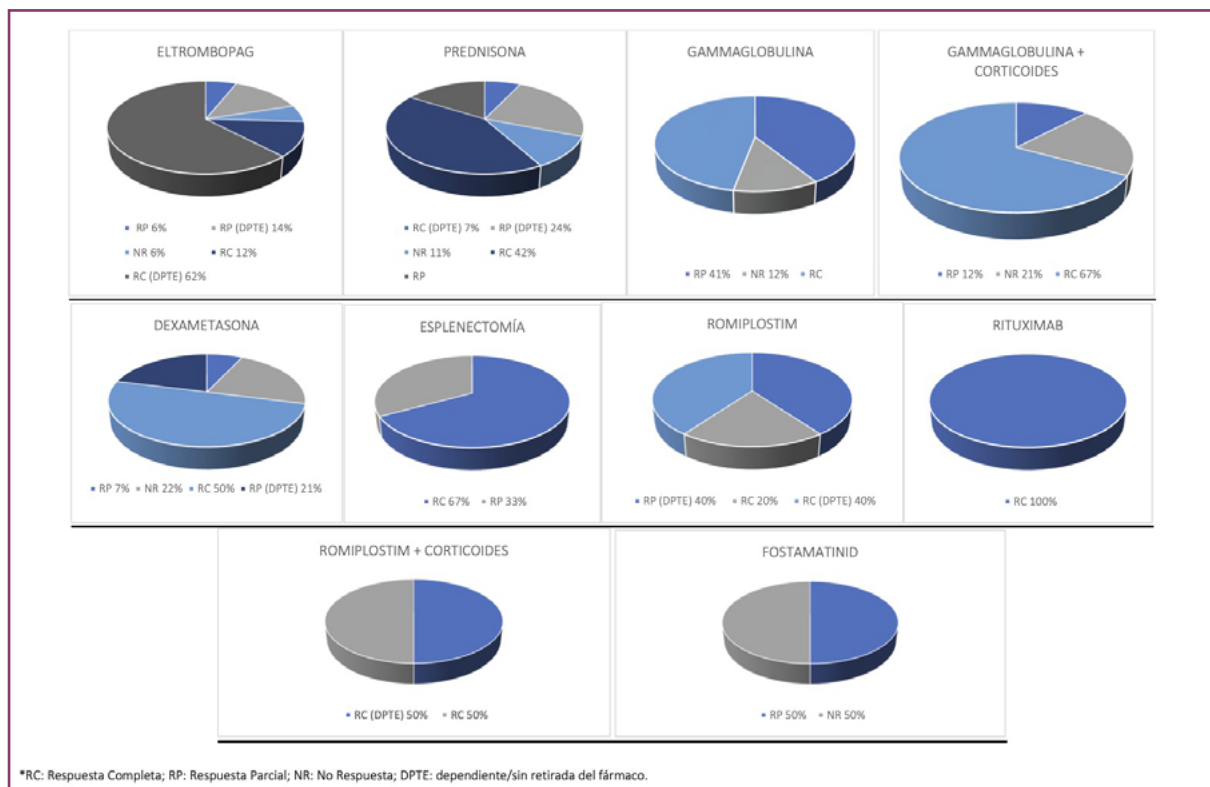


Figura 1. Resultados de los diferentes esquemas de tratamiento independientemente de en qué línea se emplearon

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

ESQUEMA DE 1ª LÍNEA TTO	% PACIENTES TRATADOS	RC CON 1ª LÍNEA	RP CON 1ª LÍNEA	NR CON 1ª LÍNEA	DEPENDIENTE DE 1ª LÍNEA	% REQUIERE 2ª LÍNEA
CORTICOIDES	45.97%	55%	30%	15%	27.5%	65%
ELTROMBOPAG	1.15%	100%	0%	0%	100%	0%
GAMMAGLOBULINA	11.49%	50%	40%	10%	0%	80%
GM + CC	19.54%	64.71%	11.76%	23.53%	0%	70.59%
NO PRECISA	21.83%	-	-	-	-	-

ESQUEMA DE 2ª LÍNEA TTO	% PACIENTES TRATADOS	RC CON 2ª LÍNEA	RP CON 2ª LÍNEA	NR CON 2ª LÍNEA	DEPENDIENTE DE 2ª LÍNEA	% REQUIERE 3ª LÍNEA
CORTICOIDES	24.13%	38.09%	52.38%	9.52%	28.55%	61.90%
ELTROMBOPAG	10.34%	55.55%	33.33%	11.11%	55.55%	44.44%
ESPLENECTOMÍA	3.45%	66.67%	33.33%	0%	0%	100%
GAMMAGLOBULINA	5.75%	40%	60%	0%	0%	100%
GM + CC	8.04%	71.42%	14.28%	14.28%	0%	85.71%
NO PRECISA	47.12%	-	-	-	-	-
ROMIPILOSTIM	1.15%	100%	0%	0%	100%	0%

ESQUEMA DE 3ª LÍNEA TTO	% PACIENTES TRATADOS	RC CON 3ª LÍNEA	RP CON 3ª LÍNEA	NR CON 3ª LÍNEA	DEPENDIENTE DE 3ª LÍNEA	% REQUIERE 4ª LÍNEA
CORTICOIDES	9.19%	50%	25%	25%	25%	75%
ELTROMBOPAG	17.24%	73.32%	19.99%	6.66%	79.99%	20%
EPG + CC	1.15%	0%	100%	0%	100%	100%
GAMMAGLOBULINA	3.44%	66.66%	0%	33.33%	0%	66.66%
GM + CC	2.29%	100%	0%	0%	50%	50%
NO PRECISA	63.22%	-	-	-	-	-
RITUXIMAB	2.30%	100%	0%	0%	0%	100%
RITUXIMAB + EPG	1.15%	100%	0%	0%	100%	0%

ESQUEMA DE 4ª LÍNEA TTO	% PACIENTES TRATADOS	RC CON 4ª LÍNEA	RP CON 4ª LÍNEA	NR CON 4ª LÍNEA	DEPENDIENTE DE 4ª LÍNEA	% REQUIERE 5ª LÍNEA
CORTICOIDES	2.29%	100%	0%	0%	50%	100%
ELTROMBOPAG	10.34%	88.88%	11.11%	0%	88.88%	33.33%
GM + CC	1.15%	0%	100%	0%	100%	100%
NO PRECISA	82.75%	-	-	-	-	-
ROMIPILOSTIM	3.45%	33.33%	66.67%	0%	66.67%	66.66%

ESQUEMA DE 5ª LÍNEA TTO	% PACIENTES TRATADOS	RC CON 5ª LÍNEA	RP CON 5ª LÍNEA	NR CON 5ª LÍNEA	DEPENDIENTE DE 5ª LÍNEA	% REQUIERE 6ª LÍNEA
CORTICOIDES	1.15%	100%	0%	0%	0%	100%
ELTROMBOPAG	1.15%	100%	0%	0%	100%	0%
EPG + PREDNISONA	1.15%	0%	100%	0%	100%	0%
FOSTAMATINIB	1.15%	0%	0%	100%	0%	100%
NO PRECISA	90.80%	-	-	-	-	-
ROMIPILOSTIM	1.15%	100%	0%	0%	100%	0%
ROMIPILOSTIM + CC	3.44%	33.33%	33.33%	33.33%	33.33%	33.33%

ESQUEMA DE 6ª LÍNEA DE TTO	% PACIENTES TRATADOS	RC CON 6ª LÍNEA	RP CON 6ª LÍNEA	NR CON 6ª LÍNEA	DEPENDIENTE DE 6ª LÍNEA
CORTICOIDES	1.15%	100%	0%	0%	0%
FOSTAMATINIB	1.15%	0%	100%	0%	0%
NO PRECISA	96.55%	-	-	-	-
ROMIPILOSTIM	1.15%	100%	0%	0%	0%

*RC: Respuesta Completa; RP: Respuesta Parcial; NR: No Respuesta.

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

CONCLUSIONES

- En nuestra experiencia, los pacientes con PTI requieren una media de 1,97 líneas de tratamiento. De ellos, los CC son los más utilizados en 1L y 2L con un porcentaje importante de respuestas absolutas. Sin embargo, EPG, utilizado en líneas posteriores, tiene una tasa de respuestas globales superior.

II JORNADA NACIONAL TROMBOCITOPENIA INMUNE (PTI)

- Otros fármacos como romiplostim, GM, rituximab o fostamatinib son menos empleados y, en líneas más tardías, con una tasa de respuesta más heterogénea.
- Se necesitan estudios más amplios y con significación estadística para extraer conclusiones contrastadas.
- Probablemente, con la incorporación de los nuevos agentes en líneas de tratamiento más tempranas, obtengamos mejores resultados.

ESQUEMA DE 'TAPERING' Y TASA DE RESPUESTA SOSTENIDA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE PTI EN TRATAMIENTO CON FOSTAMATINIB

García-Donás Gabaldón G, Campos Álvarez RM, Pedrote Amador B, Luis Navarro J, Yera Cobo M, Gloria Moreno Carrasco G, Jiménez R, Mingot Castellano MA; en nombre del GACC

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. Hospital Universitario de Jerez, Cádiz. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Hospital de Río Tinto, Huelva. Hospital Puerta del Mar, Cádiz. Hospital de la Serranía de Ronda, Málaga; AAHH.

INTRODUCCIÓN

Fostamatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa esplénica (SYK), que actúa ralentizando la transducción de señales de los receptores de linfocitos B y los receptores activadores de Fc. Esto reduce la destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos. Es un fármaco de administración oral, que recientemente ha sido aprobado en nuestro país para el tratamiento de pacientes adultos con trombocitopenia inmune crónica (PTI) resistente a otros tratamientos.

OBJETIVOS

Hay poca información sobre la reducción gradual y la remisión sostenida en pacientes tratados con fostamatinib por diagnóstico de PTI. Solo se han publicado informes de casos individuales, presentamos la experiencia de la serie de casos del GACC (Grupo Andaluz de Coagulopatías Congénitas) de Andalucía.

El objetivo es describir las características de los pacientes en los que se ha realizado, su metodología de reducción gradual y tasa de respuesta sostenida.

MÉTODO

Fostasur es un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de fostamatinib en pacientes con PTI primaria y secundaria, mayores de 18 años. Se han analizado las características demográficas de los sujetos, tasas y tiempos de respuesta, necesidad de tratamiento de rescate o combinado, disminución gradual y tasa de respuestas sostenidas, tasa de recaídas y toxicidad. La definición de PTI y los criterios de respuesta son los descritos por Provan *et al.* La reducción gradual se realizó en sujetos que lograron una respuesta completa (RC) durante al menos 6 meses, con una reducción progresiva del 30 % de la dosis semanal cada 4 semanas si el recuento de plaquetas permanecía por encima de $100 \times 10^9/L$ después de 4 semanas.

RESULTADOS

Se han registrado un total de 44 pacientes en 12 centros de referencia, entre octubre de 2021 y febrero de 2023. En la **Tabla 1** se describen las características globales de la serie global y de los pacientes en los que se ha realizado tapering. Con una mediana de seguimiento desde el inicio de fostamatinib de 8 meses (RIC: 5-11), se ha conseguido una disminución gradual en el 22,7% (10/44) de los sujetos, suspendiendo el fármaco en el 50% de ellos (5/10).

Tabla 1. Característica de la serie

	Serie Global (n:44)	Serie Tapering (n:10)	Serie no tapering (n:34)	Significación estadística
Mujeres (n,%)	21/44 (47.7%)	6/10 (60%)	15/34 (44.1%)	ns
Edad en años (mediana, RIQ)	58 (43,5-68)	58 (41.8-58.3)	57.5 (43-68)	ns
Tipo PTI: (n,%)				p 0.02
• Crónica	• 35/44 (79.6%)	• 7/10 (70%)	• 28/34 (82.3%)	
• Persistente	• 6/44 (13.6%)	• 2/10 (20%)	• 4/34 (11.8%)	
• Nuevo diagnóstico	• 3/44 (6.8%)	• 1/10 (10%)	• 2/34 (5.9%)	
Tiempo del diagnóstico al inicio PTI (mediana, RIQ)	42.5 (11-115.8)	56 (6.3-232.2)	39.5 (10-126.5)	ns
Plaquetas al inicio de fostamatinib (mediana, RIQ)	16x10e9/L (9-31x10e9/L)	12x10e9/L (5.5-77.5x10e9/L)	16x10e9/L (7.7-46.2x10e9/L)	ns
3 o más líneas de tratamiento (n,%)	38/44 (86.4%)	7/10 (70%)	31/34 (91.2%)	ns
• Esteroides	• 44/44 (100%)	• 10/10 (100%)	• 34/34 (100%)	
• Romiplostin	• 26/44 (59%)	• 6/10 (60%)	• 20/34 (58.8%)	
• Eltrombopag	• 36/44 (81.8%)	• 7/10 (70%)	• 29/34 (85.3%)	
• Refractarios a análogos de trombopoietina	• 29/44 (66%)	• 4/10 (40%)	• 25/34 (73.5%)	
• Rituximab	• 11/44 (25%)	• 4/10 (40%)	• 7/34 (20.6%)	
• Esplenectomía	• 7/44 (15.9%)	• 3/10 (30%)	• 4/34 (11.8%)	
• Otros	• 12/44 (27.3%)	• 12/10 (27.3%)	• 12/34 (27.3%)	
Respuesta a fostamatinib (n,%)	31/44 (100%)	10/10 (100%)	21/34 (61.8%)	P 0.038
• No respuesta	• 13/44 (29.6%)	• 0/10 (0%)	• 13/34 (38.2%)	
• Respuesta	• 14/44 (31.8%)	• 0/10 (0%)	• 14/34 (41.2%)	
• Respuesta completa	• 17/44 (38.6%)	• 10/10 (100%)	• 7/34 (20.6%)	
• Pérdida de respuesta	• 3/31 (9.7%)	• 0/10 (0%)	• 3/31 (9.7%)	
Tiempo a respuesta en semanas (mediana, RIQ)	2 (1-4)	3 (1-4)	3 (1-4)	ns
Tiempo a respuesta complete en semanas (mediana, RIQ)	4 (2-4)	4 (1.3-5.5)	4 (1.3-6.3)	
Tiempo a pérdida de respuesta (mediana, RIQ)	2 (7-10)	0 (0-0)	8 (1.3-10)	
Tratamiento de rescate* o fostamatinib en combinación (n,%)	15/44 (34.1%)	0/10 (0%)	15/34 (44%)	p 0.034
Tapering (n,%)	10/44 (22.7%)	10/10 (100%)	0/34 (0%)	-
Tiempo al tapering (mediana, RIQ)				
Pacientes que logran la discontinuación (n,%)	5/44 (11.4%)	5/10 (50%)	0/34 (0%)	-

RIQ: Rango intercuartílico; ns: no significativo. *Tratamiento rescate: Tratamiento por recaída o necesidad de incremento cifra de plaqueta

En los sujetos que lograron suspender el fármaco, la mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la respuesta es de 3 semanas (RIQ: 1,3-4), el tiempo hasta la RC de 4 semanas (RIQ: 2,5-4), el tiempo para comenzar a disminuir de 16 semanas (RIQ: 3-20), duración de la puesta a punto 23 semanas (RIC: 14-28). La mediana del recuento de plaquetas al momento de la reducción fue de $276 \times 10^9/L$ (RIQ: $230-343 \times 10^9/L$) y al suspender el tratamiento fue de $241 \times 10^9/L$ (RIQ: $175-360 \times 10^9/L$). Con una mediana de seguimiento desde la interrupción de 11 semanas (rango: 3-22), solo un paciente ha recaído en la semana 11 después de la interrupción.

Al momento de la recaída, el paciente presentó plaquetas de $10 \times 10^9/L$ y la recaída no se relacionó con ningún evento concomitante. Se reinicia fostamatinib a dosis de 100 mg/12 horas, consiguiendo una nueva RC en 3 semanas sin tratamiento de rescate ni concomitante. La ausencia de RC, la PTI crónica y la necesidad de tratamiento de rescate son factores predictivos negativos para la reducción gradual y la suspensión.

CONCLUSIONES

- Fostamatinib es un fármaco seguro y eficaz en el tratamiento de la PTI. En nuestra experiencia, la tasa de respuesta sostenida a los 3 meses es del 11%.
- Encontramos que la falta de RC, la PTI crónica y las necesidades de tratamiento de rescate son factores predictivos negativos para obtener una reducción gradual y no predictores de una respuesta sostenida.
- No encontramos otros factores significativos, quizás por el escaso número de pacientes, pero la PTI no crónica y la no refractariedad a los análogos de trombopoyetina podrían estar relacionadas con la respuesta sostenida.

IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON AGONISTAS DE TPO EN LOS ESTUDIOS DE CINÉTICA PLAQUETARIA

Álvarez Román MT, Rivas Pollmar I, García Arias-Salgado E, Acuña P, E Monzón Manzano E, Martín Salces M, García Serrano L, Martín de Bustamante González-Iglesias JM, Martínez de Miguel B, Martínez Montalbán E*, Jiménez Yuste V, Butta Coll N, Mendoza Martínez A

Servicios de Hematología y *Radiofarmacia, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente un 50% de los pacientes adultos con trombocitopenia inmune (PTI) primaria no responden o recaen tras el tratamiento de primera línea¹. La esplenectomía es una opción terapéutica convencional con una tasa de respuestas de hasta el 80%, aunque debido al riesgo de complicaciones las guías internacionales y nacionales retrasan su indicación para aquellos pacientes con PTI crónica en los que haya fracasado al menos una terapia de segunda línea^{2,3}.

Para optimizar su indicación se han estudiado distintos factores predictivos de respuesta, como la cinética de eliminación plaquetaria determinada mediante la gammagrafía con plaquetas autólogas marcadas con Indio¹¹¹ (In¹¹¹)⁴. El patrón de secuestro esplénico ha demostrado asociarse con una mayor tasa de respuestas a la esplenectomía, motivo por el que se recomienda su realización previa a la misma^{5,6}. En la era de las nuevas terapias el tratamiento de esta enfermedad ha variado sustancialmente. Debido a la eficacia y seguridad de los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-R), la indicación de la esplenectomía ha disminuido significativamente y la mayoría de los pacientes esplenectomizados ha recibido tratamiento previo con agonistas del TPO-R. La evidencia en cuanto a la utilidad del estudio de la cinética plaquetaria para predecir la respuesta a la esplenectomía en pacientes tratados con agonistas del TPO-R es escasa, con algunos estudios que sugieren que no altera el patrón de secuestro de plaquetas^{7,8}.

El objetivo de este estudio es analizar el impacto del tratamiento con agonistas del TPO-R en los resultados del estudio de cinética plaquetaria mediante la gammagrafía con In¹¹¹; y si esto se correlaciona con la respuesta a la esplenectomía.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseñamos un estudio de cohortes retrospectivo de pacientes con PTI en recaída o sin respuesta con indicación de esplenectomía o embolización esplénica como terapia de rescate según práctica clínica, en los que se realizó una gammagrafía con In¹¹¹ de forma rutinaria en el Hospital Universitario La Paz, entre enero de 2005 y diciembre de 2021. Se recogieron características clínicas de estos pacientes a través de la historia clínica electrónica. Los patrones de cinética plaquetaria obtenidos mediante la gammagrafía con In¹¹¹ se definieron en función

del ratio de eliminación bazo:hígado (B:H) en: esplénico (B:H > 2,0), predominantemente esplénico (B:H ≤ 2 y > 1,4), mixto (B:H ≤ 1,4 y > 0,8) y hepático (B:H ≤ 0,8).

Para el análisis de los datos los pacientes se dicotomizaron entre aquellos con patrón esplénico (si esplénico o predominantemente esplénico) o no esplénico (si mixto o hepático). La respuesta a la esplenectomía se evaluó a los 3, 6 y 12 meses de la misma, de acuerdo con los criterios de las guías del Grupo Español de PTI (GEPTI, 2020)³. Para el análisis de los datos se utilizaron pruebas de contraste univariante, Chi-cuadrado o test de Fisher según aplicara, con nivel de significación $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el paquete de datos IBM SPSS (versión 21).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 80 pacientes con PTI en los que se realizó el estudio gammagráfico. La mediana de líneas de tratamiento previa fue 3,5 (rango 2-6), con un 33,8% de pacientes ($n = 27$) tratados previamente con agonistas del TPO-R. Se analizaron las características demográficas de estos pacientes (edad, género, comorbilidad, número de líneas previas y respuesta a tratamiento previo), sin diferencias significativas en función del tratamiento o no con agonistas del TPO-R.

En cuanto al patrón de secuestro plaquetario, un 75% de la cohorte ($n = 60$) presentaba eliminación esplénica. En la **Tabla 1** se muestran las características de los pacientes en función del patrón de eliminación esplénico o no esplénico, incluido el tratamiento previo o no con agonistas del TPO-R, sin diferencias significativas entre subgrupos. La exposición previa a agonistas del TPO-R no modificó el patrón de secuestro plaquetario ($p = 0,495$).

Tabla 1. Características de los pacientes con gammagrafía In¹¹¹

		Todos (n = 80), n (%)	Secuestro esplénico (n = 60), n (%)	Secuestro no esplénico (n = 20), n (%)
Edad (años)	<40	38 (47,5%)	29 (48,3%)	9 (45%)
	40-70	38 (47,5%)	30 (50%)	8 (40%)
	>70	4 (5%)	1 (1,7%)	3 (15%)
Género	Mujer	49 (61,2%)	34 (56,7%)	15 (75%)
	Varón	31 (38,8%)	26 (43,3%)	5 (25%)
Comorbilidad^a	No	46 (57,5%)	33 (55%)	13 (65%)
	Sí	34 (42,5%)	27 (45%)	7 (35%)
Líneas de tratamiento previas	1-2	32 (40%)	24 (40%)	8 (40%)
	>2	48 (60%)	36 (60%)	12 (60%)
Tratamiento previo con agonistas del TPO-R	No	53 (66,3%)	41 (68,3%)	12 (60%)
	Sí	27 (33,7%)	19 (31,7%)	8 (40%)
Respuesta previa a otros tratamientos^b	No	26 (32,5%)	20 (33,4%)	6 (30%)
	Sí	54 (67,5%)	40 (66,6%)	14 (70%)

No se objetivaron diferencias significativas entre las características de los pacientes en base al patrón de secuestro ($p > 0,05$).

^aSe consideró comorbilidad la presencia de una o más comorbilidades sistémicas relevantes (enfermedad cardiovascular o pulmonar, enfermedad renal, malignidad o enfermedad autoinmune).

^bEntre los tratamientos previos se incluían corticoesteroides, inmunoglobulinas intravenosas, agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-R) o rituximab.

Del total de pacientes incluidos, finalmente se realizó esplenectomía en 51, con 40 de ellos con eliminación esplénica. En los 11 restantes con patrón no esplénico se realizó la esplenectomía por deseo del paciente. Un 86,3% de los pacientes respondieron a la esplenectomía, con el patrón de secuestro esplénico asociado de manera significativa con una mayor tasa de respuesta completa a los 3, 6 y 12 meses de la cirugía ($p = 0,001$).

Estas diferencias se mantuvieron significativas en el análisis por subgrupos entre los previamente tratados ($p = 0,006$) o no ($p = 0,000$) con agonistas del TPO-R. El patrón de eliminación en función del tratamiento previo con agonistas del TPO-R tampoco varió en esta cohorte de pacientes esplenectomizados ($p = 0,810$). El resto de las variables analizadas no se asociaron de manera significativa con la respuesta a la esplenectomía (**Tabla 2**).

Tabla 2. Características clínicas en los pacientes esplenectomizados

		Respuesta (n = 42, n (%))	No respuesta (n = 9, n (%))	p
Edad (años)	<40	23 (54,8%)	4 (44,4%)	0,451
	40-70	18 (42,9%)	4 (44,4%)	
	>70	1 (2,4%)	1 (11,1%)	
Comorbilidad	No	27 (64,3%)	5 (55,6%)	0,623
	Sí	15 (35,7%)	4 (44,4%)	
Líneas de tratamiento previas	1-2	16 (38,1%)	2 (22,2%)	0,366
	>2	26 (61,9%)	7 (77,8%)	
Tratamiento previo con agonistas del TPO-R	No	28 (66,7%)	7 (77,8%)	0,785
	Sí	14 (33,3%)	2 (22,2%)	
Respuesta previa a otros tratamientos	No	16 (38,1%)	5 (55,6%)	0,334
	Sí	26 (61,9%)	4 (44,4%)	
Patrón de eliminación ^a	Esplénico	38 (90,5%)	2 (22,2%)	0,000
	No esplénico	4 (9,5%)	7 (77,8%)	

No se objetivó asociación entre las características de los pacientes analizados y la respuesta a la esplenectomía ($p > 0,05$), salvo un mayor porcentaje de respuesta en aquellos con patrón de secuestro esplénico ($p < 0,05$).

^aSe mantiene la significación estadística en el análisis por subgrupos en función del tratamiento con agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-R): exposición previa ($p = 0,006$) vs no exposición previa ($p = 0,000$).

CONCLUSIONES

- En base a los resultados obtenidos, el tratamiento con agonistas del TPO-R no alteró los resultados del estudio de la cinética plaquetaria previo a la esplenectomía en pacientes con PTI, ni tampoco impactó en la respuesta a la misma en aquellos pacientes con patrón de secuestro esplénico.
- De cara a mejorar la eficacia y seguridad de la esplenectomía, es recomendable realizar previamente el estudio del aclaramiento plaquetario mediante gammagrafía con ^{111}In , siendo de utilidad también en aquellos pacientes expuestos a agonistas del TPO-R.
- La esplenectomía mantiene un papel en casos refractarios seleccionados, y para minimizar las posibles complicaciones asociadas es fundamental seleccionar adecuadamente aquellos pacientes potencialmente candidatos.

Trabajo financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)-Fondos FEDER (PI19/00772 and PI22/01489). Ninguno de los autores tiene conflictos de interés respecto a este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Provan D, Semple JW.** Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine*. 2022;76:e103820. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35074629/>
2. **Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al.** American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794604/>
3. **Lozano ML, Sanz MA, Vicente V; Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI.** Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH); 2021; pág. 148.
4. **Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN.** Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004;104(9):2623-34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217831/>
5. **Sarpawari A, Provan D, Erqou S, Sobnack R, David Tai FW, Newland AC.** Autologous ¹¹¹In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry. *Br J Haematol*. 2010;151(5):477-87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217831/>
6. **Amini SN, Nelson VS, Sobels A, Schoones JW, Zwaginga JJ, Schipperus MR.** Autologous platelet scintigraphy and clinical outcome of splenectomy in immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;153:e103040. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32712518/>
7. **Mageau A, Terriou L, Ebbo M, Souchaud-Debouverie O, Orvain C, Graveleau J, et al.** Splenectomy for primary immune thrombocytopenia revisited in the era of thrombopoietin receptor agonists: New insights for an old treatment. *Am J Hematol*. 2022;97(1):10-17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34661954/>
8. **Mahevas M, Van Eeckhoudt S, Moulis G, Limal N, Languille L, Bierling P, et al.** Autologous ¹¹¹In-dium-oxinate-labelled platelet sequestration study in patients with immune thrombocytopenia treated by thrombopoietin receptor-agonists. *Br J Haematol*. 2019;186(3):e44-e47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30950041/>

REGULACIÓN DEL ÁCIDO SIÁLICO Y DEL RECuento DE PLAQUETAS: IMPLICACIÓN EN LA TROMBOCITOPENIA INMUNE

Auria Caballero C

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Las plaquetas son componentes sanguíneos que sobreviven en circulación de 7 a 10 días en los hombres. La producción de plaquetas por los megacariocitos de la médula ósea y su eliminación de la circulación sanguínea se debe de realizar con precisión, para mantener un recuento de plaquetas adecuado.

Las anomalías en ambos procesos pueden provocar trombocitopenia (recuento bajo de plaquetas) o trombocitosis (recuento alto de plaquetas), a menudo asociadas con el riesgo de sangrado o formación de trombos respectivamente.

Los glicanos plaquetarios, ácidos particularmente siálicos, son indicadores del recuento de plaquetas, ya que la pérdida de ácidos siálicos plaquetarios conduce al aumento de su aclaramiento. La desialilación es una característica prominente en la trombocitopenia, especialmente en la presentación de la PTI.

La última bibliografía publicada sobre el papel de los ácidos siálicos y los glicanos en la regulación del recuento de plaquetas es muy interesante. Defiende que la trombopoyesis alterada se atribuye a la activación de células inmunes (células dendríticas plasmocitoides) y la regulación al alza de los anticuerpos contra el antígeno TF (antígeno presente en la superficie de los megacariocitos) en pacientes con trombocitopenia inmune (PTI), postulando que las alteraciones del glicano como la asialilación de los megacariocitos pueden conducir a respuestas de las células inmunes.

OBJETIVOS

Aumentar el conocimiento sobre los mecanismos subyacentes de la PTI y otras formas de trombocitopenia para enfocar el manejo del tratamiento cada vez más personalizado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han revisado los artículos y la literatura más relevante (incluidos los presentados en formatos digitales o web) según los datos de database PubMed de los últimos cinco años. Las palabras clave buscadas fueron: ácido siálico, trombocitopenia inmune, ITP, glicanos, megacariocitos, plaquetas, oseltamivir.

RESULTADOS

El recuento de plaquetas en los hombres oscila entre 150 000 y 450 000/ μ L.

Los mecanismos responsables de mantener el recuento medio de plaquetas son complejos y están sujetos a una intensa investigación.

La trombocitopenia inmune (PTI) es un trastorno heterogéneo que se presenta con un recuento plaquetario bajo ($< 100.000/\mu$ L) para el cual se han excluido otras causas de trombocitopenia.

La PTI se considera un trastorno autoinmune adquirido caracterizado por trombocitopenia persistente resultante de una combinación de aumento de la destrucción plaquetaria, alteración de la producción plaquetaria (trombopoyesis) y pérdida de tolerancia autoinmune. A pesar de los considerables avances en la terapia, la etiología precisa y los fenómenos fisiopatológicos que impulsan el desarrollo de la enfermedad y la evolución a la cronicidad permanecen sin estar claros.

La PTI se debe principalmente a la unión de autoanticuerpos IgG a las plaquetas, lo que lleva a la destrucción de las mismas a través de la fagocitosis y la destrucción sobre todo en el bazo. Las altas concentraciones de anticuerpos inducen la activación/desialilación plaquetaria y la agregación, lo que lleva a la eliminación de agregados plaquetarios por macrófagos residentes en el hígado y a la eliminación de plaquetas desialiladas por hepatocitos.

Identificar mecanismos específicos que causan la PTI, como el papel de la pérdida del ácido siálico en el control de la producción y destrucción de plaquetas, podría ayudar a guiar unos tratamientos más personalizados.

En la actualidad se cree que, por lo menos en un porcentaje de casos, existe afectación en la megacariocitopoyesis, lo que explicaría la ausencia de hiperplasia megacariocítica que se observa en algunos pacientes y la respuesta al tratamiento con análogos de la trombopoyetina. Estudios recientes apoyan que son las células inmunes en el médula ósea las que podrían vigilar el estatus de sialilación en los megacariocitos y regular la respuesta inmune. La pérdida de una fracción específica de ácido siálico exponiendo el antígeno Thomsen-Friedenreich (TF) en los megacariocitos activa las células de la medula ósea, pudiendo inducir trombocitopenia.

El mecanismo que causa alteraciones del ácido siálico en estos pacientes no está claro y se necesita información adicional sobre cómo la presencia o pérdida de ácido siálico plaquetario contribuye al desarrollo de la PTI.

La neuraminidasa (N) es una enzima que degrada residuos de ácido siálico. Si bien es razonable que la actividad de la neuraminidasa cause pérdida de ácido siálico durante el almacenamiento, el papel definitivo de la actividad de la neuraminidasa *in vivo* sigue siendo objeto de debate.

El antiviral oseltamivir es una molécula pequeña administrada por vía oral con actividad inhibidora de la neuraminidasa, que está aprobada para el tratamiento de la gripe.

Existen estudios en los que el oseltamivir es capaz de mejorar los recuentos plaquetarios en ratones tratados con anti-GPIIb. A pesar de su escasa actividad inhibitoria contra la neuraminidasa hepática, hubo varios informes anecdóticos que demostraron su éxito en el tratamiento de la PTI.

Estos hallazgos preliminares condujeron al diseño de un estudio prospectivo de fase 2 cuyos resultados publicados recientemente fueron relevantes y alentadores. A los pacientes recién diagnosticados con PTI se les administró 40 mg de dexametasona al día durante cuatro días, solo o con 75 mg de oseltamivir al día durante 10 días. La respuesta global (recuento plaquetario $> 30 \times 10^9/L$ y al menos doble recuento plaquetario basal) fue del 66% al día 14 en el brazo de dexametasona y 86% en el brazo de los que también recibieron oseltamivir. Después de seis meses, la respuesta general se mantuvo en el 30% de los pacientes de dexametasona y en el 53% de oseltamivir más dexametasona, respectivamente. La diferencia entre los grupos se perdió a los 12 y a los 18 meses. Los autores afirmaron que múltiples ciclos de oseltamivir podrían ser más efectivos en el mantenimiento de la respuesta plaquetaria.

Actualmente se está llevando a cabo un ensayo de fase 3 con pacientes con PTI utilizando una pauta de 75 mg dos veces al día durante cinco días consecutivos. Un resultado positivo podría allanar el camino hacia un tratamiento de PTI personalizado que podría sustituir a terapias inmunosupresoras.

CONCLUSIONES

- Las nuevas evidencias discutidas en esta revisión demuestran que los anticuerpos específicos contra los asialoglicanos aumentan en un grupo de pacientes con PTI y pueden contribuir al aclaramiento plaquetario en la PTI. El mecanismo que causa alteraciones del ácido siálico en estos pacientes no está claro.
- Es necesario más información adicional sobre cómo la presencia o pérdida de ácido siálico plaquetario contribuye al desarrollo de la PTI, ya que no queda claro si la asialilación plaquetaria y megacariocítica es una consecuencia o causa de la disfunción de las células inmunes.
- Las células inmunes en la médula ósea podrían vigilar el status de sialilación en los megacariocitos y regular la respuesta inmune. La pérdida de ácido siálico, exponiendo el antígeno TF en los megacariocitos, activa las células inmunes de la médula ósea para inducir trombocitopenia. Esta observación arroja la posibilidad de que las células inmunes vigilen el estado de sialilación de los megacariocitos y formen una respuesta inmune que afecte la trombopoyesis.

BIBLIOGRAFÍA

Bigot P, Auffret M, Gautier S, Weinborn M, Ettahar NK, Coupe P. Unexpected platelets elevation in a patient with idiopathic thrombocytopenia treated with oseltamivir for influenza infection. *Fundam Clin Pharmacol.* 2016;30:483-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27343486/>

Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2019;381(10):945-95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31483965/>

Falet H, Rivadeneyra L, Karin M. Hoffmeister. Clinical impact of glycans in platelet and megakaryocyte biology. *Blood.* 2022; 139 (22): 3255-63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35015813/>

Giannini S, Lee-Sundlov MM, Rivadeneyra L, et al. β 4GALT1 controls β 1 integrin function to govern thrombopoiesis and hematopoietic stem cell homeostasis. *Nat Commun.* 2020;11:356. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6968998/>

Greenberg J, Packham MA, Cazenave JP, Reimers HJ, Mustard JF. Effects on platelet function of removal of platelet sialic acid by neuraminidase. *Lab Invest.* 1975;32(4):476-84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1127870/>

Kanaji T. pDC as a modulator of platelet production. *Blood.* 2021;138(23):2307-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34882216/>

Kauskot A, Pascreau T, Adam F, et al. A mutation in the gene coding for the sialic acid transporter SLC35A1 is required for platelet life span but not proplatelet formation. *Haematologica.* 2018;103(12):e613-e617. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30115659/>

Lee-Sundlov MM, Burns RT, Kim TO, et al. Immune cells surveil aberrantly sialylated O-glycans on megakaryocytes to regulate platelet count. *Blood.* 2021;138(23):2408-24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34324649/>

Lee-Sundlov MM, Rivadeneyra L, Falet H, Hoffmeister KM. Sialic acid and platelet count regulation: Implications in immune thrombocytopenia. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6:e12691. doi:10.1002/rth2.12691. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35425875/>

Reusswig F, Fazel Modares N, Brechtenkamp M, et al. Efficiently restored thrombopoietin production by Ashwell- Morell receptor and IL-6R induced Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription signaling early after partial hep- atectomy. *Hepatology.* 2021;74(1):411-27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33369745/>

Shaim H McCaffrey P, Trieu JA, DeAnda A, Yates SG. Evaluating the effects of oseltamivir phosphate on platelet counts: a retrospective review. *Platelets* 2020;31:108-114. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31931672/>

Shao L, Wu Y, Zhou H, Qin P, Ni H, Peng J, et al. Successful treatment with oseltamivir phosphate in a patient with chronic 594 immune thrombocytopenia positive for anti-GPIIb/IX autoantibody. *Platelets* 2015;26:495-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25166956/>

Stanley P, Cummings RD. Structures common to different glycans. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al, eds. *Essentials of Glycobiology.* Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015:161-78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301230/>

Sun LU, Wang J, Shao L, Yuan C, Zhao H, Li D, et al. Dexamethasone plus oseltamivir versus dexamethasone in treatment- naive primary immune thrombocytopenia: a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2021;8:e289-599 e298. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33770484/>

ABORDANDO LA PTI GRAVE REFRACTARIA CON FOSTAMATINIB: AVANCES TERAPÉUTICOS Y UN CASO EXITOSO

Gómez Llobell M, Viñas J, Moreno Carbonell M, Llácer Ferrandis MJ, López Esteban M, Pérez Corral A, Pascual Izquierdo C

Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM). Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la trombocitopenia inmune (PTI) se centra en casos con trombocitopenia grave, sangrado activo y compromiso vital, como la hemorragia intracraneal. La primera línea de tratamiento incluye esteroides e inmunoglobulina (IVIg). Sin embargo, muchos pacientes requieren terapias de segunda línea, como agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RAs), rituximab, agentes inmunosupresores y nuevas terapias, como fostamatinib, un inhibidor de Syk que reduce la destrucción de plaquetas al inhibir la transducción de señales mediada por FcγR y disminuir la fagocitosis de plaquetas.

En casos graves de PTI, es importante considerar la anticipación de tratamientos de segunda línea, como los análogos de trombopoyetina, para mejorar la respuesta terapéutica.

OBJETIVOS

El presente estudio tiene como objetivo destacar los avances en las opciones terapéuticas para el tratamiento de la PTI grave refractaria, como fostamatinib, y mostrar un ejemplo práctico que demuestre estos avances en el manejo de pacientes con esta patología. Se busca resaltar la importancia de adaptar y personalizar el tratamiento en función de la gravedad y la respuesta del paciente, y evidenciar el papel de las nuevas herramientas terapéuticas en el abordaje de la PTI refractaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presenta el caso de una mujer de 43 años con antecedentes de hipertensión arterial, que presentó un recuento de plaquetas de $2 \times 10^9/L$ y hemorragia intracraneal en febrero de 2021. Se trató con metilprednisolona (1 mg/kg/d), IVIg (1 g/kg/d x 2 d), romiplostim (3 µg/kg) y soporte transfusional debido al sangrado cerebral activo. A pesar de lograr respuesta inicial, experimentó dos episodios adicionales de PTI entre marzo de 2021 y septiembre de 2021.

Tras cambiar a otro TPO-RAs, eltrombopag, se produjo una nueva recaída en enero de 2022. La paciente fue incluida en un ensayo de iptacopan (200 mg/12 h) en febrero de 2022, pero no respondió. En abril de 2022, se inició el tratamiento con fostamatinib (100 mg/12 h), aumentando posteriormente la dosis a 150 mg/12 h, y se agregó terapia inmunosupresora con micofenolato (1 g/12 h) debido al riesgo de hemorragia intracraneal recurrente.

RESULTADOS

Tras un año de evolución, la paciente alcanzó una respuesta completa, con un recuento de plaquetas de hasta $198 \times 10^9/L$, retirada de la inmunosupresión asociada y sin toxicidades relacionadas, sin aumento de hipertensión arterial ni diarrea.

CONCLUSIONES

- Este caso ilustra la importancia de considerar la anticipación de la segunda línea de tratamiento con análogos de trombopoyetina en casos severos de PTI y de explorar opciones terapéuticas innovadoras, como fostamatinib, para pacientes con PTI refractaria.
- La administración concomitante de la primera y segunda línea de tratamiento puede mejorar la respuesta terapéutica en pacientes con PTI grave y refractaria.
- Nuevos agentes, como fostamatinib, se encuentran en desarrollo y podrían beneficiar a pacientes con PTI intratable, como en nuestro caso.

BIBLIOGRAFÍA

Lozano ML, Sanz Alonso MA, Vicente García V. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: recomendaciones del Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. <https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf>

Newland A, Lee EJ, McDonald V, Bussel JB. Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. *Immunotherapy*. 2018;10:9-25. <https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf>

Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, 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) 113:2386-93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19005182/>

Song F, Al-Samkari H. Management of adult patients with immune thrombocytopenia (Itp): A review on current guidance and experience from clinical practice. *J Blood Med*. 2021;12:653-664. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34345191/>

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN UN PACIENTE CON TROMBOCITOPENIA INMUNE

Pablos López A, Alonso D, González Porras JR, Mendoza Sánchez MC, Bastida Bermejo MM, González Prieto A, Riesco Riesco S, Martín López-Pardo BM

Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida sin causa identificable, caracterizada por una reducción transitoria o persistente del número de plaquetas, con consecuente aumento del riesgo de sangrado. La mayoría de los niños con PTI no presentarán síntomas hemorrágicos significativos y experimentarán una resolución espontánea de la trombocitopenia en los 12 meses posteriores al diagnóstico.

En estos pacientes se ha descrito, de manera paradójica, un incremento del riesgo de eventos tromboembólicos venosos (ETEV) y tromboembolismo arterial¹. Entre los mecanismos patogénicos se describe el incremento de micropartículas circulantes procoagulantes, un estado proinflamatorio, plaquetas más inmaduras y apoptóticas², una mayor prevalencia de factores clínicos predisponentes de trombosis, al igual que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y el incremento de trampas extra-celulares de neutrófilos pueden estar relacionados^{3,4}.

Este riesgo se ve incrementado en relación con algunos tratamientos que a menudo se administran a los pacientes, como las inmunoglobulinas intravenosas y corticoides sistémicos. Se cree que evitando un tratamiento prolongado con corticoides puede descender el riesgo de trombosis⁵. Se ha descrito también el incremento de riesgo de eventos tromboembólicos asociado al uso de agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO), sin embargo, algunos pacientes presentaban factores de riesgo adicionales, incluida la inmovilización por fractura, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y el uso de anticonceptivos que contienen estrógeno⁶.

En pacientes con factores de riesgo adicionales de trombosis, como tabaquismo, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, fibrilación auricular, hipercolesterolemia, tratamiento prolongado con corticoides o inmovilización se deben realizar esfuerzos para modificarlos⁷. Asimismo, estos eventos son más frecuentes en otras enfermedades autoinmunes, como la enfermedad celíaca, especialmente los tromboembolismos venosos, que mejoran con la instauración de una dieta sin gluten⁸.

El manejo de la terapia antitrombótica supone un reto para el clínico, puesto que no existe evidencia de calidad que sustente el manejo de dicho tratamiento. Grupos de expertos proponen cifras mínimas de plaquetas entre $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ – $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ para iniciarla, basados en

pequeñas series de casos⁹. Sin embargo, esta decisión debe ser individualizada dado que, en función de los antecedentes de sangrado y la gravedad de los mismos, el recuento mínimo de plaquetas sugerido es superior¹⁰. La falta de consenso y estudios dirigidos al análisis de la terapia antitrombótica no permite hacer recomendaciones universales que permitan un manejo estandarizado de estos pacientes.

OBJETIVO

El objetivo del trabajo es describir las características clínico-analíticas, el proceso diagnóstico y tratamiento de un paciente con enfermedad tromboembólica venosa con trombocitopenia inmune.

MATERIAL Y MÉTODO

Presentamos el caso de un varón de 12 años diagnosticado de bicitopenia inmune al detectarse en el hemograma una neutropenia grave ($0 \times 10^3/\mu\text{L}$; $4-13,5 \times 10^3/\mu\text{L}$) y trombocitopenia grave ($7.000 \times 10^3/\mu\text{L}$; $150-400 \times 10^3/\mu\text{L}$), en el año 2012. Entre las pruebas realizadas destacaron la positividad de los anticuerpos antiendomisio IgA y antitransglutaminasa tisular. En el estudio de médula ósea se observó una hiperplasia megacariocítica con línea mieloide normal, sin evidencia de blastos. Además, el estudio endoscópico y anatomopatológico confirmó la enfermedad celíaca.

Se inició tratamiento con prednisona oral (4 mg/kg/día durante 4 días, 2 mg/kg/día durante 3 días y suspensión posterior) sin respuesta, por lo que se administraron seis ciclos de dexametasona (40 mg/día durante 4 días) e inmunoglobulina (1 g/kg iv) con respuesta transitoria. Dada la refractariedad de la trombocitopenia y evolución crónica se inició tratamiento con eltrombopag a 50 mg/día a los 18 meses del diagnóstico, con respuesta parcial al mismo.

Dos meses después del inicio acudió a Urgencias con dolor de inicio e intensidad moderada en miembro inferior izquierdo y sensación de mareo en bipedestación. El paciente presentaba buen estado general, con constantes en rango (TA 108/66 mmHg, FC 73 lpm, saturación periférica del 96%), así como una exploración física anodina a excepción de tumefacción dolorosa en el miembro inferior izquierdo. Ante la clínica sugerente de trombosis venosa profunda (TVP) se decidió realizar analítica con estudio de coagulación, eco-doppler, angioTC y ecocardiograma.

RESULTADOS

La bioquímica era normal, en el hemograma destacaba una trombocitopenia de $56 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutropenia de $0,29 \times 10^3/\mu\text{L}$ con estudio de coagulación básica normal a excepción de dímero D mayor de $20 \mu\text{g/mL}$ ($< 0,5 \mu\text{g/mL}$). El estudio de trombofilia no mostraba mutaciones en factor V Leyden ni factor II 20.210, con normalidad en la determinación del resto de parámetros analíticos: homocisteína $13,6 \mu\text{mol/L}$ ($0-15 \mu\text{mol/L}$), antitrombina III funcional 98% (80-120%), PC-CROM 82% (60-120%) y RPCa 2.3% (2,3-7%).

Se realizó eco-doppler de miembros inferiores en la que se objetivó trombosis de la vena iliaca externa, vena femoral común, femoral superficial, poplítea y troncos infrapoplíteos así como safena mayor en su porción más craneal. Se completó el estudio con angioTC, en el que se evidenciaron múltiples defectos de repleción en la arteria pulmonar principal derecha, arteria interlobar descendente, lobar de lóbulo medio y lobar inferior izquierda, compatibles con tromboembolismo pulmonar (TEP) bilateral. En el electrocardiograma presentaba bloqueo de rama derecha y en el ecocardiograma realizado para estratificación de riesgo no se objetivaron datos indirectos de hipertensión pulmonar ni datos de sobrecarga de cavidades derechas.

Ante el diagnóstico de TVP y TEP bilateral, en un paciente con PTI crónica en tratamiento con eltrombopag, se decidió suspender el tratamiento ante la posible relación con el evento trombótico y se inició perfusión de heparina no fraccionada a 18 UI/kg/h durante 10 días con buena evolución clínica, con cambio a heparina de bajo peso molecular (HBPM), Hibor 10.000 UI/día. Debido a la trombocitopenia, se administraron dos dosis de inmunoglobulinas para poder continuar el tratamiento anticoagulante manteniendo cifra de $55 \times 10^3/\mu\text{L}$. Tras la resolución de TVP y TEP (gammagrafía de perfusión pulmonar y en la eco-doppler) de control a los 2-4 meses, se suspendió la HBPM a los 6 meses del inicio del tratamiento.

Dada la ausencia de respuesta con los tratamientos de PTI, persistencia de la trombopenia, 15 meses después del TEP, se realizó esplenectomía laparoscópica programada alcanzando respuesta completa (RC). Además, se administró HBPM profiláctica postoperatoria, sin complicaciones asociadas. Durante el seguimiento, 3 años de ETEV, acude de nuevo a urgencias por TVP con hipotrofia de sistema iliaco izquierdo. En ese momento se encontraba en RC. Se inició HBPM a dosis terapéuticas y posterior anticoagulación oral indefinida con rivaroxabán 20 mg/día. En el momento actual no presenta ninguna complicación hemorrágica ni trombotica.

CONCLUSIONES

- Los pacientes con PTI presentan mayor predisposición a padecer eventos hemorrágicos potencialmente mortales, aunque también son susceptibles de desarrollar eventos tromboembólicos. Un metaanálisis reciente revela que estos episodios pueden ocurrir en cualquier momento de la enfermedad, siendo la fase de PTI persistente la de menor riesgo, tanto en pacientes que se manejaron con tratamiento como en aquellos en los que se mantuvo una actitud expectante. Además, se han descrito segundos eventos trombóticos hasta en un 16,7% de los pacientes¹¹.
- Los AR-TPO suponen una alternativa terapéutica con mayor eficacia y menor toxicidad en pacientes con PTI refractaria a esteroides e inmunosupresores. Son factores de crecimiento plaquetario que actúan sobre los megacariocitos y los precursores de estos, del mismo modo que la peroxidasa tiroidea endógena (TPO), potenciando su crecimiento y diferenciación y aumentando la producción de plaquetas¹². Varios estudios han relacionado el uso de Eltrombopag con un aumento de riesgo de trombosis venosa y arterial¹³, describiéndose eventos de TVP y TEP bilateral desde 3 semanas después del inicio de tratamiento, de

forma similar a nuestro paciente¹⁴. Sin embargo, los mecanismos por los que esto se produce son desconocidos. Un trabajo multicéntrico de cohortes realizado por van Dijk *WEM et al.*¹⁵ reportó que los pacientes con PTI presentaban un estado de hipercoagulabilidad, con plaquetas preactivadas, aumento del potencial de generación de trombina y de los niveles de factor VIII y factor Von Willebrand. Además, se pudo comprobar que el tratamiento con Eltrombopag aumentó el potencial plasmático de generación de trombina.

- El uso prolongado de esteroides y de inmunoglobulinas también se ha asociado con un incremento del riesgo de trombosis, estas últimas relacionadas con la hiperviscosidad. Por otra parte, la esplenectomía laparoscópica es un procedimiento que, por sí mismo, también incrementa el riesgo de tromboembolismo, especialmente en pacientes de mayor edad o con otras comorbilidades¹⁶.
- El tratamiento anticoagulante en pacientes con trombocitopenia supone un reto¹⁷. Gran parte de los protocolos actuales recomiendan administrar anticoagulación a dosis plenas si el recuento plaquetario es superior a $50 \times 10^3/\mu\text{L}$. Si este se mantiene entre $20\text{-}50 \times 10^3/\mu\text{L}$ puede recomendarse una reducción del 50% de la dosis de heparina. En aquellos pacientes con recuentos inferiores a $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ y ausencia de respuesta al tratamiento para la PTI, el abordaje debe ser individualizado.
- Para finalizar, la trombocitopenia inmune primaria constituye un trastorno hemorrágico con riesgo concomitante incrementado de eventos trombóticos. El manejo clínico terapéutico es complejo siendo necesario el despistaje de causas secundarias y/o posible relación con fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Rodeghiero F.** ITP and thrombosis: an intriguing association. *Blood Adv* [Internet]. 2017 Nov 14 [cited 2023 Apr 13];1(24):2280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29296876/>
2. **Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, Jensen AØ, Nørgaard M, Zhao S, et al.** Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2023 Apr 13];152(3):360-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20955411/>
3. **Justo Sanz R, Monzón Manzano E, Fernández Bello I, Teresa Álvarez Román M, Martín Salces M, Rivas Pollmar MI, et al.** Platelet Apoptosis and PAI-1 are Involved in the Pro-Coagulant State of Immune Thrombocytopenia Patients Treated with Thrombopoietin Receptor Agonists. *Thromb Haemost* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 13];119(4):645-59. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30743272/>
4. **Lozano ML, Garabet L, Fernandez-Perez MP, De Los Reyes-García AM, Diaz-Lozano P, Garcia-Barbera N, et al.** Platelet activation and neutrophil extracellular trap (NET) formation in immune thrombocytopenia: is there an association? *Platelets* [Internet]. 2020 Oct 2 [cited 2023 Apr 13];31(7):906-12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31762368/>
5. **Tărniceriu CC, Hurjui LL, Florea ID, Hurjui I, Gradinaru I, Tanase DM, et al.** Immune Thrombocytopenic Purpura as a Hemorrhagic Versus Thrombotic Disease: An Updated Insight into Pathophysiological Mechanisms. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Apr 14];58(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35208534/>

6. **Kim TO, Despotovic J, Lambert MP.** Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv* [Internet]. 2018 Feb 27 [cited 2023 Apr 14];2(4):454-61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487060/>
7. **Rodeghiero F.** Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Hematol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Apr 14];91(1):39-45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26547507/>
8. **Pantic N, Pantic I, Jevtic D, Mogulla V, Oluic S, Durdevic M, et al.** Celiac Disease and Thrombotic Events: Systematic Review of Published Cases. 2022 [cited 2023 Apr 13]. <https://doi.org/10.3390/nu14102162>
9. **Matzdorff A, Beer JH.** Immune thrombocytopenia patients requiring anticoagulation-maneuvering between Scylla and Charybdis. *Semin Hematol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2023 Apr 14];50 Suppl 1(SUPPL.1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23664524/>
10. **Pishko AM, Misgav M, Cuker A, Cines DB, George JN, Vesely SK, et al.** Management of antithrombotic therapy in adults with immune thrombocytopenia (ITP): a survey of ITP specialists and general hematologist-oncologists. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Apr 14];46(1):24-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29582213/>
11. **Ali EA, Rasheed M, Al-sadi A, Awadelkarim AM, Saad EA, Yassin MA.** Immune Thrombocytopenic Purpura and Paradoxical Thrombosis: A Systematic Review of Case Reports. *Cureus* [Internet]. 2022 Oct 14 [cited 2023 Apr 22];14(10). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36407259/>
12. **Wong RSM, Yavaşoğlu İ, Yassin MA, Tarkun P, Yoon SS, Wei X, et al.** Eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia in Asia-Pacific, Middle East, and Turkey: final analysis of CITE. *Blood Adv* [Internet]. 2022 Sep 14 [cited 2023 Apr 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36103340/>
13. **Catalá-López F, Corrales I, De La Fuente-Honrubia C, González-Bermejo D, Martín-Serrano G, Montero D, et al.** Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2015 Dec 21 [cited 2023 Apr 13];145(12):511-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26051432/>
14. **Ghumman GM, Fatima H, Singh G, Khalid T, Ayoubi M.** Risk of Thromboembolism With Eltrombopag: A Case Report of Deep Vein Thrombosis and Bilateral Pulmonary Embolism. *Cureus* [Internet]. 2023 Jan 10 [cited 2023 Apr 22];15(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36788875/>
15. **van Dijk WEM, Poolen GC, Huisman A, Koene HR, Fijnheer R, Thielen N, et al.** Evaluation of the procoagulant state in chronic immune thrombocytopenia before and after eltrombopag treatment-a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2023 Apr [cited 2023 Apr 22];21(4). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36696209/>
16. **Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al.** Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 22];3(22):3780-817. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770441/>
17. **Weber E, Moulis G, Mahévas M, Guy C, Lioger B, Durieu I, et al.** [Thrombosis during thrombopoietin receptor agonist treatment for immune thrombocytopenia. A French multicentric observational study]. *La Rev Med interne* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Apr 22];38(3):167-75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27793553/>

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA TROMBOCITOPENIA INMUNE EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y MODELO PREDICTIVO PARA EVALUAR SU RIESGO DE APARICIÓN

Carrión Barber Sánchez¹, Vázquez Montes de Oca S², García Pallarols F³, Salman Monte TC¹, Sánchez González B³

¹Servicio de Reumatología, Hospital del Mar, Barcelona. ²Grupo de Investigación Informática Biomédica, IMIM, Barcelona. ³Servicio de Hematología, Hospital del Mar, Barcelona.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con gran variedad de manifestaciones, entre las cuales se encuentra la trombocitopenia inmune (PTI). La presencia de PTI en LES es de un 7-40%.

OBJETIVOS

Determinar la prevalencia de PTI en la cohorte de pacientes con LES del Hospital del Mar, identificar aquellos factores de riesgo asociados a su desarrollo y construir un modelo predictivo capaz de evaluar el riesgo de padecer PTI en estos pacientes.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos-controles y se revisaron 407 historias clínicas de pacientes con LES: 34 habían desarrollado PTI (casos) y fueron apareados por sexo y edad con 2 controles con LES sin PTI. Para construir el modelo se seleccionaron los casos cuya PTI fue posterior al diagnóstico del LES y sus controles. El modelo consiste en un Random Forest corrido sobre una cohorte de 66 pacientes. Las variables utilizadas fueron aquellas que mostraron más disparidad de frecuencia de aparición entre casos y controles. El modelo se entrenó con el 70% de la cohorte y se testeó con el 30% restante. Las puntuaciones obtenidas se calcularon mediante la media de los resultados obtenidos tras 1.000 ejecuciones.

RESULTADOS (Tablas 1 y 2)

La prevalencia de PTI fue de 8,35%, a la edad de $43,14 \pm 17,11$ años. No se hallaron diferencias significativas en variables demográficas entre grupos. Al diagnóstico del LES, los controles presentaban una mayor prevalencia de artritis ($p\text{-val} = 0,02$), mientras que los casos presentaron una mayor proporción de anemia hemolítica ($p\text{-val} = 0,04$). A lo largo de la enfermedad,

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

VARIABLES	CASOS (34)	CONTROLES (68)	P-VAL
Sexo			1,00
Hombre	4/34 (11,76%)	8/68 (11,76%)	
Mujer	30/34 (88,24%)	60/68 (88,24%)	
Edad al diagnóstico LES ^a	43,14±17,11	43,32±17,06	0,77
Parámetros clínicos y bioquímicos al diagnóstico del LES			
Fotosensibilidad	13/34 (38,24%)	37/68 (54,44%)	0,14
Úlceras orales	6/34 (17,64%)	18/68 (26,47%)	0,45
Artritis	17/34 (50,00%)	50/68 (73,53%)	0,02 (*)
Pericarditis	2/34 (5,71%)	2/68 (2,94%)	0,59
Pleuritis	3/34 (8,82%)	3/68 (4,41%)	0,39
Proteinuria	7/34 (20,59%)	10/68 (14,71%)	0,57
Nefritis	5/34 (14,71%)	6/68 (8,82%)	0,49
Anemia hemolítica	4/34 (11,76%)	1/68 (1,47%)	0,04 (*)
Leucopenia	9/34 (26,47%)	18/67 (26,87%)	1,00
Linfopenia	17/34 (50,00%)	35/67 (52,24%)	1,00
Fenómeno de Raynaud	1/34 (2,94%)	10/68 (14,93%)	0,09
Complemento			
C3 Bajo	14/33 (42,42%)	14/64 (21,88%)	0,06
C4 Bajo	8/32 (25%)	6/64 (9,38%)	0,06
CH50 Bajo	6/32 (18,75%)	4/61 (6,56%)	0,09

Parámetros clínicos e inmunológicos a lo largo del LES			
Anticuerpos			
Anticuerpos Antinucleares	34/34 (100%)	68/68 (100%)	1,00
Anti-dsDNA	20/34 (58,82%)	41/68 (60,29%)	1,00
Anti-Sm	3/33 (9,09%)	11/67 (16,18%)	0,38
Anti-Ro0	10/33 (30,03%)	25/67 (37,31%)	0,51
Anti-Ro52	8/33 (24,24%)	19/66 (28,79%)	0,81
Anti-Ro60	12/33 (36,36%)	29/66 (43,94%)	0,52
Anti-La	5/33 (15,15%)	14/68 (20,59%)	0,60
Anti-RNP	5/33 (15,15%)	20/67 (29,85%)	0,14
DNA-Crithidia	8/33 (24,24%)	16/62 (25,81%)	0,49
Anticuerpos SAF			
Anticardiolipina	15/33 (45,45%)	17/68 (25,00%)	0,04 (*)
ACA IgG	9/33 (27,27%)	7/68 (10,29%)	0,04 (*)
ACA IgM	9/33 (27,27%)	8/68 (11,76%)	0,09
Anti-β2GPI	13/33 (39,39%)	8/66 (12,12%)	0,003(*)
β2GPI-IgG	10/33 (30,03%)	6/66 (9,09%)	0,01 (*)
β2GPI-IgM	7/33 (21,21%)	5/66 (7,56%)	0,10
Anticoagulante lúpico	10/33 (30,03%)	6/66 (9,09%)	0,01 (*)
SAF Clínico	6/34 (17,65%)	6/66 (9,09%)	0,33
Otra conectivopatía	8/34 (23,53%)	23/68 (33,82%)	0,36
SLEDAI Actual ^{a,b}	2,12±2,58	1,75±2,45	0,20
SLICC Actual ^a	1,12±1,72	0,41±0,79	0,02 (*)

Tratamientos a lo largo del LES			
Corticoides	23/34 (67,65%)	48/68 (70,59%)	0,82
Antimaláricos	29/34 (85,29%)	57/68 (83,82%)	1,00
Micofenolato	14/34 (41,18%)	12/68 (17,65%)	0,02 (*)
Azatioprina	9/34 (26,47%)	7/68 (10,29%)	0,045(*)
Leflunomida	3/33 (9,09%)	8/68 (11,76%)	1,00
Metotrexato	4/34 (11,76%)	16/68 (23,53%)	0,19
Belimumab	2/34 (5,88%)	3/68 (4,41%)	1,00
Rituximab	6/34 (17,65%)	3/68 (4,41%)	0,06

(*) Indica diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles (nivel de confianza del 95%). ^a Indica media y desviación típica. ^b SLEDAI-1 punto. PTI: trombocitopenia inmune. SAF: síndrome antifosfolípido. Anti-β2GPI: anticuerpo Anti-β2-Glicoproteína I. ACA: Anticuerpo Anticardiolipina. SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics damage Index.

Tabla 2. Características de la PTI

Variables	Frecuencia relativa
Edad al diagnóstico PTI*	43,35 ± 17,69
Tiempo al diagnóstico PTI^{a,b}	4,76 ± 99,70
PTI antes	11/34 (32,35%)
PTI en el diagnóstico	10/34 (29,41%)
PTI después	13/34 (38,24%)
Severidad PTI^c	
Leve	13/34 (38,24%)
Moderada	8/34 (23,53%)
Grave	13/34 (38,24%)
<10.000 plaquetas/mm ³ durante PTI	6/13 (46,15%)
Evento hemorrágico durante PTI	12/34 (35,30%)
Equimosis	5/34 (14,70%)
Hemorragia intracraneal	3/34 (8,82%)
Hemorragia pulmonar	2/34 (5,88%)
Hemorragia digestiva	1/34 (2,94%)
Hemorragia ginecológica	1/34 (2,94%)
Respuesta al tratamiento^d	13/34 (52,94%)
Recaída PTI	13/34 (52,94%)

^a Indica media ± desviación típica. ^b Tiempo en meses desde PTI al diagnóstico del LES. ^c PTI grave (<30.000 plaquetas/mm³); moderada (30.000-50.000 plaquetas/mm³); leve (>50.000 plaquetas/mm³). ^d Recuento plaquetario >100.000 plaquetas/mm³ en los primeros 45 días desde el inicio de tratamiento. PTI: trombocitopenia inmune.

los casos presentaron mayor presencia de anticoagulante lúpico (p-val = 0,01), anticardiolipina (p-val = 0,044) y anti-β2GP1 (p-val = 0,003). A su vez los casos obtuvieron un SLICC significativamente superior a los controles (p-val = 0,02).

En referencia al tratamiento, los casos recibieron micofenolato (p-val = 0,02) y azatioprina (p-val = 0,045) más frecuentemente que los controles. Las variables que mostraron más disparidad e importancia para el modelo fueron: anemia hemolítica, C4 bajo, C50 bajo, anticardiolipina y anti-β2GP1 más frecuentes en casos y úlceras orales, artritis y fenómeno de Raynaud más descritas en controles. El modelo presentó una sensibilidad del 87,53%, un valor predictivo positivo del 81,92%, una especificidad del 80,50%, un área bajo la curva (AUC) del 83,92% y una exactitud del 83,68% (**Figura 1**).

CONCLUSIONES

- Los pacientes con LES que desarrollan PTI presentan un fenotipo diferente a los que no la desarrollan, con menos artritis y más anemia hemolítica, y mayor positividad de los anticuerpos del síndrome antifosfolípido a lo largo de la enfermedad.
- Haber desarrollado PTI se asoció con un mayor SLICC y con recibir más tratamiento, indicando probablemente una enfermedad más grave.
- Nuestro modelo predictivo fue capaz de evaluar el riesgo de desarrollar PTI en pacientes con LES.
- Mediante la combinación de 8 variables el modelo predice correctamente y con gran exactitud a los pacientes con LES que padecerán PTI.

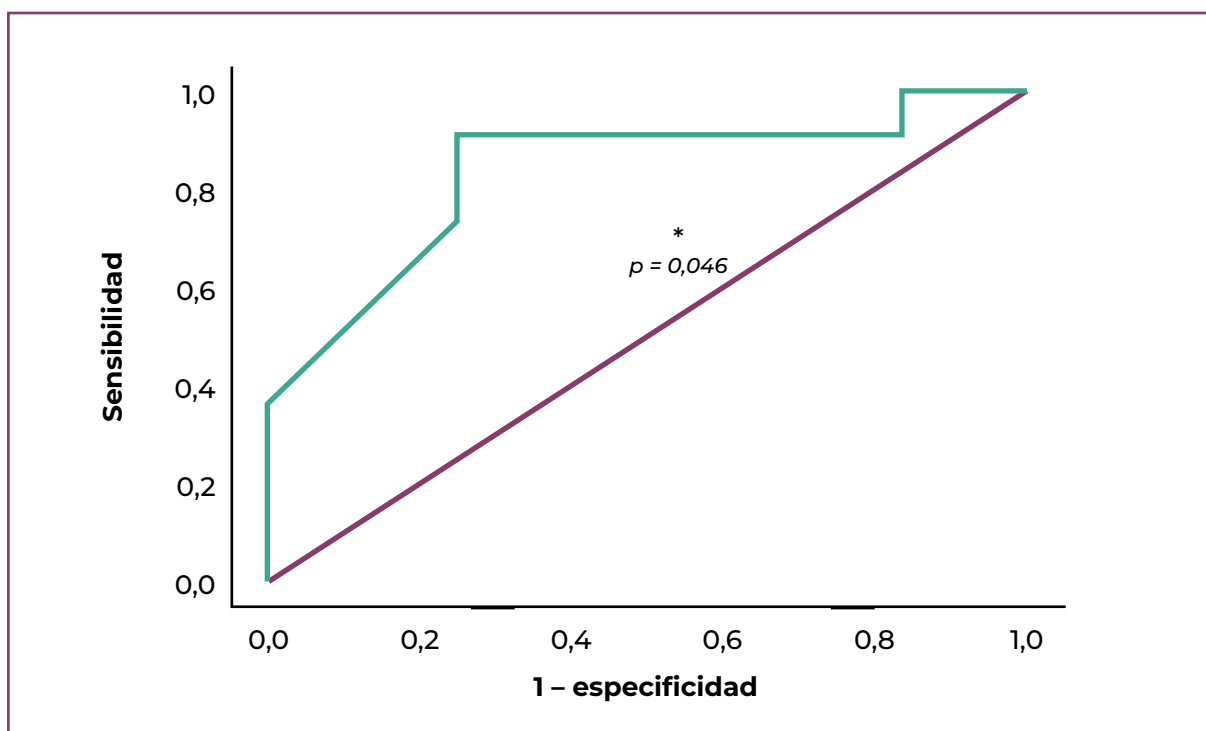


Figura 1. Área bajo la curva (AUC). Relación entre sensibilidad y 1 – especificidad

BIBLIOGRAFÍA

Chen Z, Zhong H, Dong G. Thrombocytopenia as a Prognostic Marker for Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med Sci.* 2019 Jun;357(6):461-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30987767/>

Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun.* 2016 Nov;74:139-60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27461045/>

PERFIL PROCOAGULANTE DE PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE

Álvarez Román MT, García Arias-Salgado E, Acuña P, Rivas Pollmar MI, Martín Salces M, García Barcenilla S, Jiménez Yuste V, Butta Coll NV, Monzón Manzano E

Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Madrid.

La trombocitopenia inmune (PTI) cursa habitualmente con una cifra de plaquetas bajas, sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en la trombocitopenia de origen central, los pacientes con PTI no suelen tener manifestaciones hemorrágicas graves. La decisión de iniciar tratamiento y la elección del mismo depende, en parte, de la evolución del recuento plaquetario, pero fundamentalmente de la sintomatología que presenten los pacientes.

Esta variabilidad podría deberse a que los pacientes con PTI presentan características funcionales y clínicas distintas que dependen del grado de participación de los mecanismos etiopatogénicos involucrados en el desarrollo de la enfermedad.

La ausencia de clínica hemorrágica en algunos pacientes podría deberse a la presencia de algún mecanismo hemostático compensatorio. De hecho, se ha descrito que los pacientes con PTI tienen un mayor riesgo trombótico, en particular, aquellos que han sido sometidos a esplenectomía.

El objetivo de este trabajo fue determinar el potencial procoagulante del plasma de los pacientes con PTI, identificar posibles mecanismos procoagulantes presentes en los pacientes con PTI y el efecto de los tratamientos sobre los mismos.

MÉTODOS

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro hospital. Los procedimientos se realizaron siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los individuos que se incluyeron fueron informados y firmaron el consentimiento de participación.

Se incluyeron 36 controles sanos, y 65 pacientes mayores de 18 años con PTI crónica: 18 sin tratamiento, 15 tratados con corticoides, 23 con agonistas del receptor de trombopoyetina (11 con romiplostim y 12 con eltrombopag) y 9 esplenectomizados, equilibrados en edad y sexo.

El recuento del número de plaquetas se realizó en muestras de sangre en EDTA con el Coulter Ac. T Diff cell counter (Beckman Coulter, Madrid, España).

Para el resto de los experimentos la sangre se extrajo en tubos de citrato trisódico tamponado 3,8%, concentración 0,129 M. El plasma rico en plaquetas (PRP) se obtuvo por la centrifugación de sangre total a 150 x g, durante 20 minutos a 23°C. Para obtener el plasma pobre en

plaquetas (PPP) las muestras de sangre total se centrifugaron a 2.500 x g, durante 20 minutos a 23°C. El plasma libre de plaquetas (PFP) se obtuvo sometiendo al PPP a una segunda centrifugación a 13.000 x g durante 2 minutos a 23°C. Las alícuotas de PPP y PFP se almacenaron a -80°C hasta su análisis.

Para la obtención de plaquetas lavadas, los dos tercios superiores del PRP se centrifugaron a 650 x g, durante 10 minutos a 23°C después de la adición de una solución de ácido cítrico/dextrosa (citrato de sodio 85 mM, ácido cítrico 65 mM y glucosa 104 mM) en una proporción ACD 1:10. A continuación el sedimento fue resuspendido en un volumen igual de solución tampón HEPES (HEPES 10 mM, NaCl 145 mM, KCl 5 mM y MgSO₄ 1 mM; pH 7,4).

La actividad procoagulante del plasma se determinó en PFP por trombinografía automática calibrada (CAT) utilizando el reactivo PPP-Low (1 pM factor tisular y 4 μM fosfolípidos) de Diagnostica Stago. La generación de trombina se midió en un fluorímetro Fluoroskan FL (Thermo Labsystems, Helsinki, Finland) con el software Thrombinoscope versión 3.6 (Thrombinoscope BV, Maastricht, Netherlands), con filtro de 390 nm de excitación y 460 nm de emisión. Se evaluó el "lagtime": tiempo desde el inicio hasta que se forma 10 nM de trombina; el pico: máximo de trombina generada; y potencial endógeno de trombina (ETP): cantidad total de trombina generada.

La exposición de fosfatidilserina se determinó en las plaquetas lavadas midiendo la unión de anexina V-FITC (BD Pharmingen, Madrid, Spain).

El DNA celular libre (cfDNA) se midió en plasma libre de plaquetas con un ensayo fluorimétrico usando el Quant-iT™ PicoGreen® (dsDNA (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) siguiendo las instrucciones del kit. La curva estándar desde 1 ng/mL hasta 1 μg/mL se hizo con Lambda DNA. La intensidad de fluorescencia se midió en un lector de fluorescencia (BioTek Synergy 4 Multi Detection Microplate Reader, BioTek Instruments, USA) y los datos se analizaron con el software Gen5.

La actividad procoagulante asociada a los PLs de las MPs se evaluó en PFP el ZYMUPHEN MP-Activity kit (Hyphen BioMed, Neuville sur Oise, France), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Para identificar el origen celular y la composición de las micropartículas (MPs), se usó Anexina V marcado con fluoresceína (FITC) y con anticuerpos monoclonales contra antígenos específicos de distintos tipos celulares: plaquetas (CD41, Biocytex, Marseille, France), eritrocitos (CD235), monocitos (CD14), células endoteliales (CD31) y leucocitos (CD45), todos ellos marcados con ficoeritrina (BD Biosciences, Madrid, Spain).

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 17.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). La normalidad de la distribución de la población se determinó con el test de D'Agostino Pearson. Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. Las comparaciones entre los grupos se realizaron con ANOVA y empleando el test post-hoc de Tuckey.

Los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

RESULTADOS

Todos los pacientes de PTI, independientemente del tratamiento que estuvieran recibiendo, generaron más trombina que el grupo control (mayor pico de trombina y mayor ETP, Fig.1). El *lagtime* sólo se vio acortado en el grupo de pacientes con esplenectomía (**Figura 1**).

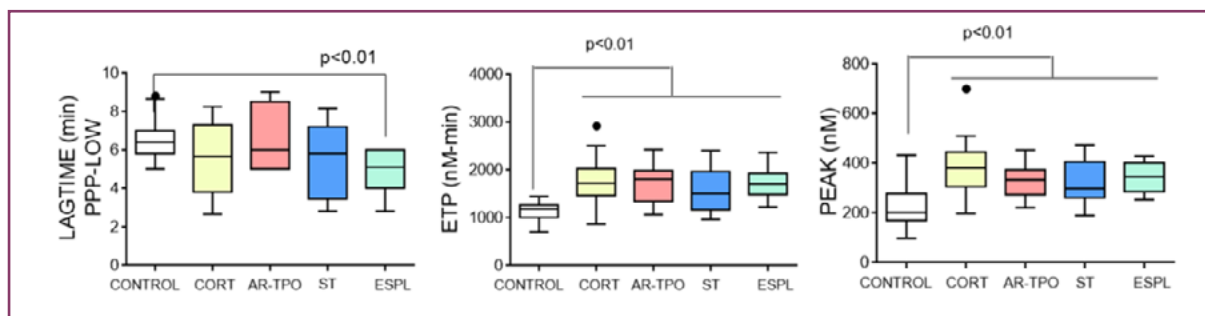


Figura 1. La actividad procoagulante del plasma se determinó por trombografía automática calibrada (CAT). Se muestra el *lagtime*: tiempo desde el inicio hasta que se forma 10 nM de trombina; el pico: máximo de trombina generada; y potencial endógeno de trombina (ETP): cantidad total de trombina generada. El análisis estadístico se realizó con ANOVA y diferencias de $p < 0,05$ se consideraron significativas. Se muestran los resultados del grupo control y de los pacientes con PTI de los siguientes grupos: CORT: tratados con corticoides; AR-TPO: tratados con agonistas del receptor de trombopoyetina; ST: sin tratamiento; ESPL: esplenectomizados

Se ha propuesto que el aumento de la capacidad procoagulante de los pacientes con PTI podría deberse a un incremento en la producción de MPs (Justo Sanz et al, DOI: 10.1055/s-0039-1678706) y de *neutrophil extracellular traps* (NETs, Garabet et al, 10.1016/j.thromres.2019.11.031). Ambos mecanismos se producen por activación o apoptosis celular. Trabajo previo de nuestro laboratorio mostró que las plaquetas de los pacientes con PTI de nuestra cohorte presentaban más signos de apoptosis mientras que su capacidad de activación era igual o menor que la de los controles sanos (Ramírez-López et al, 10.3390/jcm10081661). Por este motivo decidimos evaluar la exposición de fosfatidilserina (PS) en la superficie de las plaquetas (marcador de apoptosis), la concentración de cfDNA en plasma (indicador de la formación de NETs) y la actividad procoagulante de las MPs presentes en el plasma.

En la **Figura 2** se muestra que los pacientes con PTI tratados con los AR-TPO exponían más PS que los controles y que los pacientes con PTI sin tratamiento o tratados con corticoides. De forma similar, el grupo tratado con los AR-TPO presentó mayor concentración de cfDNA en el plasma. En los experimentos en los que medimos la actividad procoagulante asociada a MPs incluimos un grupo de pacientes esplenectomizados ya que se ha descrito que estos pacientes tienen mayor riesgo de trombosis (Fontana et al., DOI: 10.1016/j.thromres.2007.12.022). Todos los pacientes con PTI excepto los tratados con corticoides tenían más actividad procoagulante asociada a MPS.

El estudio del origen celular de las MPs en 4 pacientes esplenectomizados, 3 de ellos con un recuento de plaquetas dentro del rango normal y 1 con trombopenia (**Figura 3 A**). Se observó

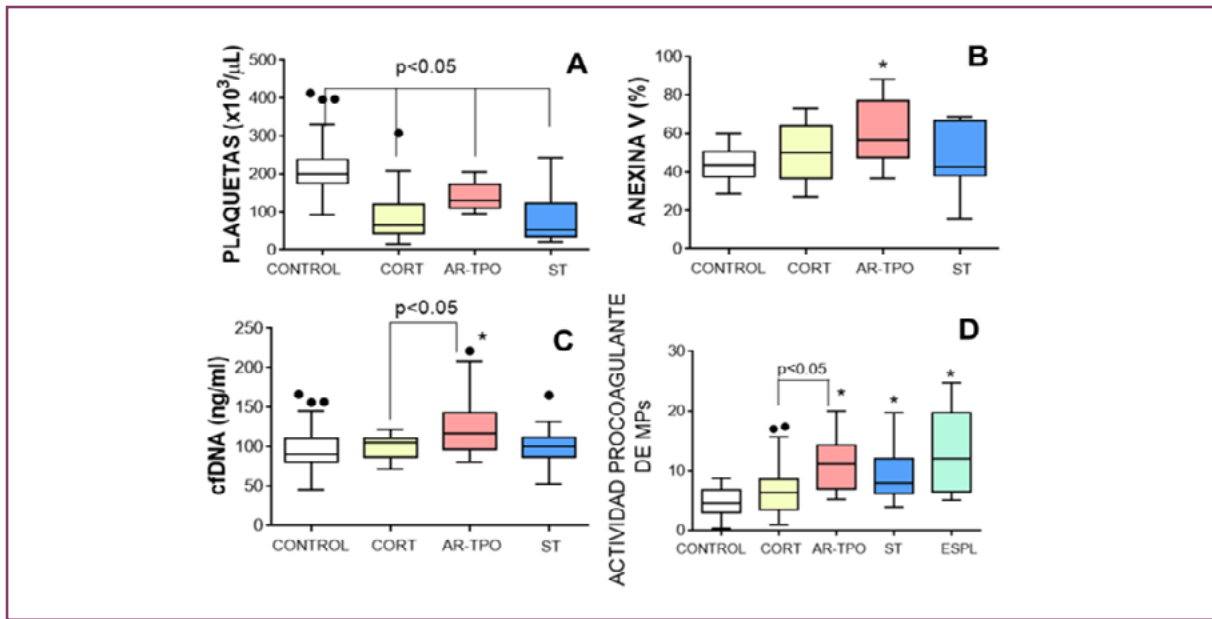


Figura 2. A) Recuento de plaquetas. B) Exposición de fosfatidilserina en las plaquetas lavadas evalua por la unión de anexina V-FITC. C) cfDNA (DNA celular libre) se midió en plasma con ensayo fluorimétrico. D) Actividad procoagulante asociada a micropartículas (MPs). El análisis estadístico se realizó con ANOVA. Diferencias de $p < 0,05$ se consideraron significativos. El asterisco indica diferencias respecto con el grupo control (-). Se muestran los resultados los resultados del grupo control y de los pacientes con PTI de los siguientes grupos: CORT: tratados con corticoides; AR-TPO: tratados con agonistas del receptor de trombopoyetina; ST: sin tratamiento; ESPL: esplenectomizados

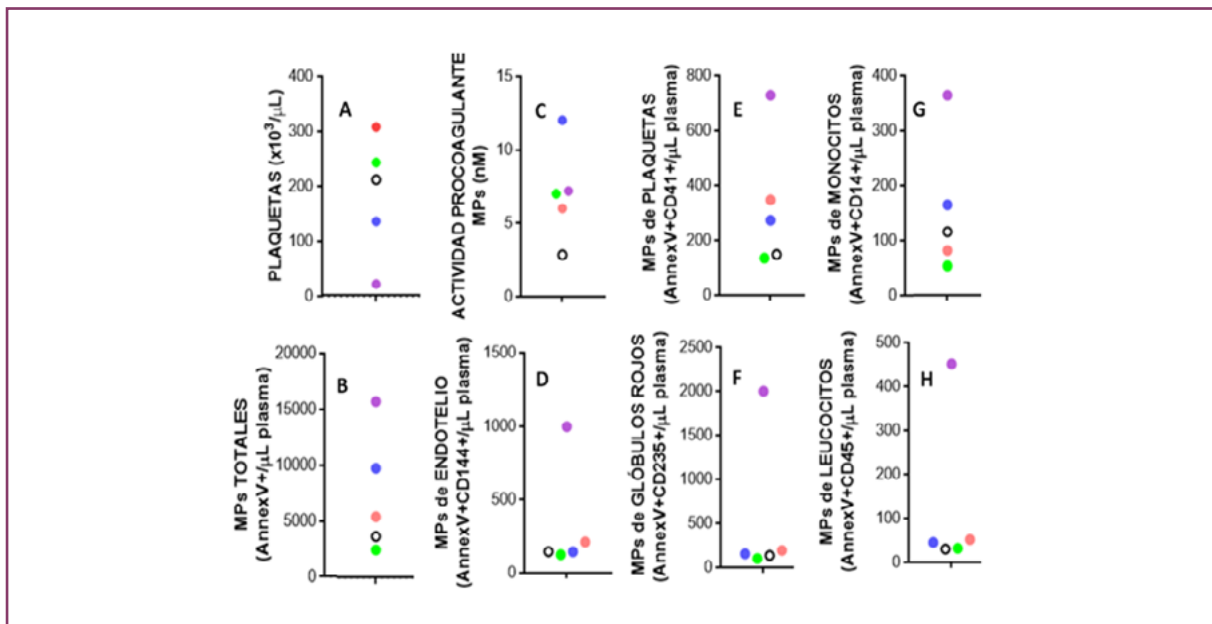


Figura 3. A) Número de plaquetas. B-H) Micropartículas (MPs) en 4 pacientes con PTI esplenectomizados (círculos de colores) y la media de un grupo control sano. B) Número total de MPs; C) actividad procoagulante asociada a MPs; D) MPs de endotelio; E) MPs de plaquetas; F) MPs de glóbulos rojos; G) MPs de monocitos y H) MPs de leucocitos. Las MPs se marcaron con AnnexinV-FITC y un anticuerpo específico marcado con PE para cada tipo celular

variabilidad en el número total de MPs y que 3 de los pacientes tenían más MPs que el grupo control (**Figura 3 B**). Este aumento de MPs fue fundamentalmente a expensas de un aumento de MPs de origen de plaquetas y de monocitos (**Figura 3 E y G**).

CONCLUSIONES

- Los pacientes con PTI presentaron un aumento en la capacidad procoagulante del plasma. La actividad procoagulante asociada a MPs también estaba elevada excepto en el grupo de pacientes tratados con corticoides.
- El grupo de pacientes con PTI tratados con los AR-TPO tenía más signos de apoptosis plaquetaria y más cantidad de cfDNA en plasma.
- Estos resultados sugieren la importancia de evaluar las condiciones del paciente (edad, hábitos, antecedentes trombóticos, etc.) para elegir el tratamiento terapéutico más adecuado para los pacientes con PTI.

VALIDACIÓN DE LA PUNTUACIÓN DE PREDICCIÓN CLÍNICA PARA LA TROMBOCITOPENIA INMUNITARIA INFANTIL TRANSITORIA VERSUS PERSISTENTE

Molina YL, González J, Sevilla J, Sebastián E

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune con etiología compleja, en la que están implicadas las células B y T¹. No hay ningún parámetro clínico ni biológico que permita establecer el diagnóstico siendo siempre de exclusión². Se caracteriza por una disminución aislada de la cifra de plaquetas por debajo de 100.000/ μ l, en ausencia de una causa desencadenante de la trombocitopenia³. El recuento plaquetario anormalmente bajo es producido por la destrucción de plaquetas. La incidencia anual de la PTI es de 1/10.000 niños, con un pico entre los 2 y 4 años³.

A pesar de la baja incidencia se trata de una patología que se observa todos los días en las consultas e influye en la calidad de vida de los niños y sus familiares. La mayoría de los pacientes pediátricos con PTI presenta un curso clínico favorable y se recupera espontáneamente. Diversos registros y publicaciones han demostrado una remisión superior al 60% en los 6 meses tras el diagnóstico, independientemente del tratamiento recibido⁴. Sin embargo, la enfermedad puede persistir hasta en un 20% de los pacientes y ser refractaria al tratamiento⁵.

Actualmente no disponemos de parámetros clínicos ni biológicos que nos ayuden a predecir qué evolución tendrá cada niño ni la respuesta a los diferentes tratamientos, sin embargo, se han investigado nuevas variables predictoras capaces de predecir la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento para realizar un tratamiento más personalizado y con ello poder evitar, en la medida de lo posible, las toxicidades que puedan resultar de los tratamientos e incluso evitar recaídas^{6,7}. Estos antecedentes reflejan la necesidad de desarrollar y validar herramientas que nos ayuden a pronosticar la evolución de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente y de sus familiares.

Por ello, Schmidt DE, *et al.*⁸ han desarrollado la herramienta *Childhood ITP Recovery Score* (<http://www.itprecoveryscore.org>), una calculadora web de riesgo que predice el pronóstico y puede ser útil para individualizar el manejo clínico. Sin embargo, actualmente carece de validez clínica y está enfocada a investigación por lo que es fundamental llevar a cabo esta validación en diferentes centros.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es validar la capacidad predictiva del modelo de predicción clínica para la recuperación de la PTI de reciente diagnóstico *Childhood ITP Recovery Score* mediante un estudio retrospectivo de PTI en población pediátrica y contrastar las probabilidades ofrecidas por la herramienta con la evolución de nuestros pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y fuente de datos

Se han revisado retrospectivamente los datos de pacientes con PTI en seguimiento en nuestro hospital. Los criterios de inclusión seguidos son los establecidos por Schmidt DE, *et al.*⁸: edad comprendida entre los 3 meses y los 16 años en el diagnóstico, recuento de plaquetas en el diagnóstico $\leq 20 \times 10^9/L$, y sangrado en el diagnóstico (mucosas o sólo cutáneo). Se excluyen aquellos casos afectos de PTI secundaria y los recientes diagnósticos. Se ha obtenido una $n = 68$ (entre febrero de 2008 a enero de 2023).

La calculadora predictiva establece los siguientes rangos para la clasificación de probabilidad de PTI transitoria: baja $\leq 0,58$; media 0,59-0,71; alta $\geq 0,72$.

Clasificación diagnóstica

La recuperación se evaluó en cada seguimiento, de acuerdo con los criterios de resultado estandarizados por el Grupo Internacional de Trabajo⁹. La recuperación completa se definió como un recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ durante 6 semanas sin tratamiento. La PTI transitoria se definió según Schmidt, D.E., *et al.*⁸ como una recuperación completa 3 meses después del diagnóstico. La PTI persistente se definió como la ausencia de PTI transitoria, e incluye aquí tanto a niños con recuperación después de 3 meses como con enfermedad que dura más de 1 año. Esta definición de persistente no discrimina entre las definiciones formales de evolución de PTI persistente (3 a 12 meses) y PTI crónica (>12 meses).

Definiciones de predictores

Se incluyeron en el estudio las siguientes variables consideradas por Schmidt, D.E., *et al.*⁸ como predictores: edad (continua, años), sexo (hombre/mujer), antecedentes autoinformados de una infección previa o vacunación previa dentro de los 28 días del diagnóstico (dos variables, dicotómica), inicio insidioso de la enfermedad (duración de los síntomas autoinformados ≥ 14 días) y recuento de plaquetas en el momento del diagnóstico (continuo, $\times 10^9/L$).

Validación y rendimiento del modelo

El modelo de predicción fue validado en una población pediátrica mediante un estudio retrospectivo.

Análisis estadísticos

Para comprobar si las variables siguen una distribución normal se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se muestran con su media/mediana y su rango intercuartílico. Para comprobar la relación entre las variables cuantitativas que siguen una distribución no paramétrica y otras variables categóricas se utilizó una U de Mann-Whitney. Para la asociación entre variables categóricas se realizó el estudio Chi-cuadrado. El paquete estadístico utilizado para el análisis fue SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp, Chicago, IL, USA). Se consideró estadísticamente significativo un nivel de confianza del 95% ($p < 0.05$).

RESULTADOS

Analizamos la capacidad predictiva del modelo en una población con PTI de reciente diagnóstico teniendo en cuenta los predictores de la Tabla 1. De los 68 niños incluidos en el análisis cuantitativo 21 fueron hombres con PTI transitoria y 18 con PTI persistente; 10 fueron mujeres afectas de PTI transitoria y 19 de PTI persistente. La mediana de edad de los pacientes fue 3 años (IQR = 1-8), siendo igual que la mediana de edad de pacientes con PTI transitoria (3, IQR = 1-6) y más elevada en pacientes con PTI persistentes (7, IQR = 1,9-9,5). La mediana de plaquetas al diagnóstico fue $6 \times 10^9/L$ (IQR = $3-12 \times 10^9/L$), siendo en pacientes con PTI transitoria $5 \times 10^9/L$ (IQR = $2-9,75 \times 10^9/L$) y en pacientes con PTI persistente $7 \times 10^9/L$ (IQR = $5-12,5 \times 10^9/L$).

De los casos estudiados, 20 reportaron infección previa, de los cuales 12 desarrollaron PTI transitoria y 8 PTI persistente. Respecto a la vacunación previa, se reportaron 5 casos, todos ellos con PTI transitoria. Veintiún pacientes presentaron sangrado mucoso, desarrollando 12 PTI transitoria y 9 PTI persistente. El sangrado sólo cutáneo fue el más frecuente produciéndose en 47 casos, 19 casos en PTI transitorias y 28 en PTI persistentes. Respecto al inicio de la enfermedad, encontramos que 52 casos se iniciaron de manera abrupta siendo la mitad PTI transitorias y la otra mitad PTI persistente; y 16 casos informaron de un inicio insidioso siendo 5 casos PTI transitorias y 11 PTI persistentes (**Tabla 1**).

A continuación, analizamos la capacidad predictiva de la calculadora de riesgo *Childhood ITP Recovery Score*. Si analizamos el valor predictivo de desarrollar PTI transitoria encontramos que guarda relación estadísticamente significativa con el diagnóstico observado de PTI transitoria ($p < 0,05$).

En la **Tabla 2** encontramos que la herramienta establece 3 categorías en función de la probabilidad de desarrollar PTI transitoria (baja, media y alta). La calculadora predijo 14 casos como baja probabilidad de desarrollar PTI transitoria. Un 28,6% de estos casos fueron PTI transitorias observadas mientras que un 71,4% de los casos fueron PTI persistentes observadas. Se predijeron con el modelo 18 casos con probabilidad media de desarrollar PTI transitoria, el 11,11% de estos casos desarrollaron PTI transitorias en la realidad y el 88,89% PTI persistentes. Dentro de la categoría de probabilidad alta de desarrollar PTI transitoria, la herramienta predictiva clasificó 36 casos como probabilidad alta, siendo el 69,44% PTI transitorias observadas y 30,56% PTI persistentes observadas. Estos datos nos indican que

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

Predictores	Total (n=68)	PTI transitorias observadas (n=31)	PTI persistentes observadas (n=37)
Sexo (hombre/mujer)	39 / 29	21 / 10	18 / 19
Edad (años)	3 (1-8)	3 (1-6)	7 (1,9-9,5)
Plaquetas al diagnóstico x 10⁹/l	6 (3-12)	5 (2-9,75)	7 (5-12,5)
Con infección previa	20	12	8
Con vacunación previa	5	5	0
Sangrado mucoso al diagnóstico	21	12	9
Sangrado único cutáneo al diagnóstico	47	19	28
Inicio del cuadro agudo	52	26	26
Inicio del cuadro insidioso	16	5	11

Tabla 2. Clasificación de las PTI observadas en función de la probabilidad de PTI transitoria, calculada según sus características clínicas, mediante la plataforma *Childhood ITP Recovery Score*

Probabilidad PTI transitoria calculada	Total (n=68)	PTI transitorias observadas (n=31)	PTI persistentes observadas (n=37)
Probabilidad baja (%)	14	4 (28,6)	10 (71,4)
Probabilidad media (%)	18	2 (11,11)	16 (88,89)
Probabilidad alta (%)	36	25 (69,44)	11 (30,56)

el 70% de las clasificadas como probabilidad alta de PTI transitoria realmente se comportan como tal sugiriendo mayor fiabilidad de la herramienta predictiva cuando se trata de casos de PTI transitorias.

Finalmente, buscamos conocer si las predicciones clasificadas como alta probabilidad de desarrollar PTI transitorias son significativas. Para ello realizamos pruebas estadísticas que reflejan que la herramienta tiene un nivel de acierto adecuado en PTI transitorias.

Realizamos el análisis con las probabilidades calculadas de PTI transitorias $\geq 0,72$ (rango establecido a partir del cual considera una alta probabilidad de desarrollar PTI transitoria). Observamos que hay una mayor frecuencia de PTI transitoria observada en los rangos con probabilidad de 0,73 y 0,74 mientras que hay menor frecuencia en rangos más altos de probabilidad calculada de PTI transitoria. Por otra parte, hay menor frecuencia de PTI persistente clasificada por el modelo como PTI transitoria. Estos datos confirman que la herramienta predice en mayor medida las probables PTI transitorias (**Figura 1**).

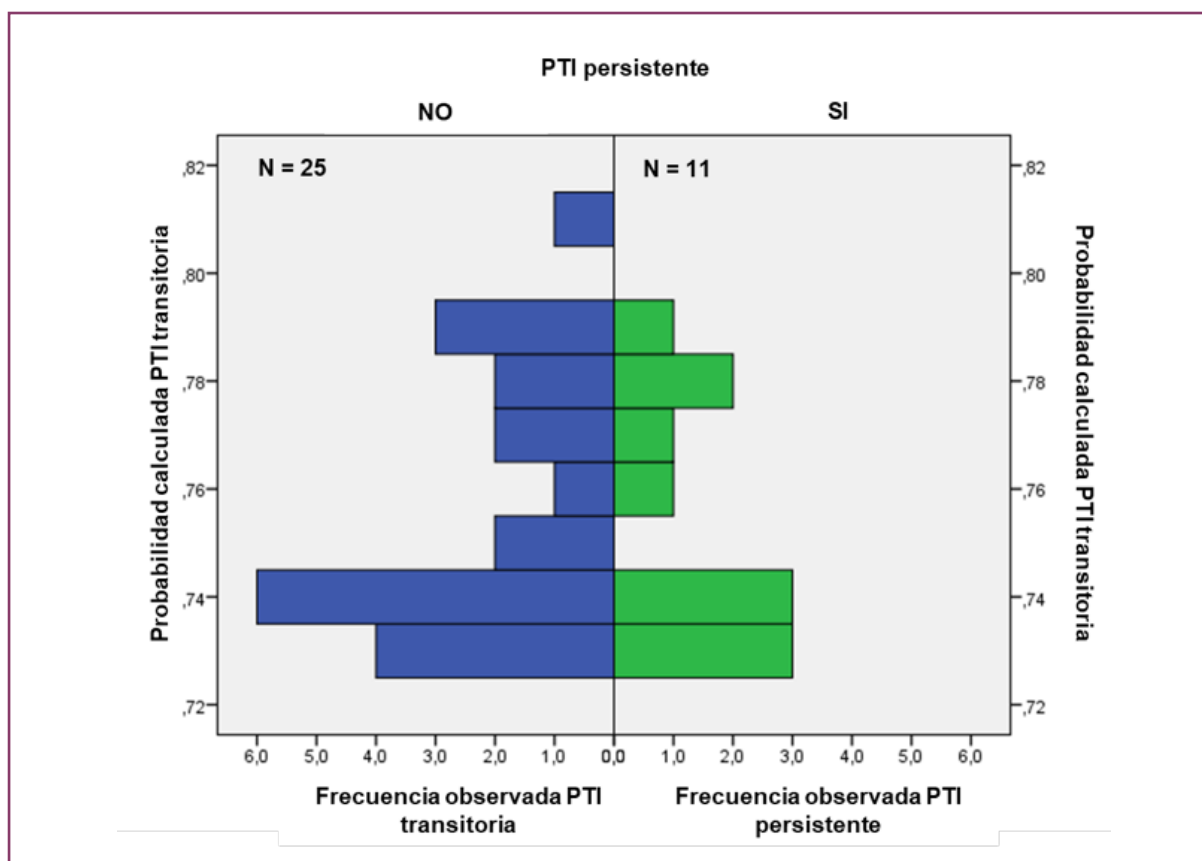


Figura 1. Probabilidad calculada de PTI transitoria respecto a la frecuencia observada de PTI transitoria y persistente. En azul se muestra la frecuencia observada de PTI transitoria respecto a la probabilidad calculada por la herramienta de PTI transitoria. En verde se muestra la frecuencia observada de PTI persistente respecto a la probabilidad calculada por la herramienta de PTI transitoria. El gráfico muestra únicamente aquellas PTI que han resultado tener una probabilidad calculada $\geq 0,72$ ($n = 36$) (rango de probabilidad establecido por la herramienta para catalogar como alta probabilidad de PTI transitoria)

CONCLUSIONES

- Este estudio valida la calculadora web *Childhood ITP Recovery Score* como una prometedora herramienta predictiva de la PTI transitoria dado que evalúa la probabilidad de PTI transitoria de forma fiable en aquellos casos que considera como alta probabilidad de desarrollar PTI transitorias.
- Además, se ha puesto de manifiesto ciertas limitaciones de la herramienta. Entre ellas destacamos que podría ser potencialmente más útil si las definiciones que emplean como PTI persistente y recuperación completa de la enfermedad aunaran las definiciones establecidas por el Grupo Internacional de Trabajo (IWG-ITP)⁹. Además, los criterios establecidos nos obligan a excluir del estudio pacientes que no presentan clínica de sangrado en el diagnóstico o aquellos que presentan sangrado interno. Es necesario, además, destacar que nuestra cohorte de estudio es pequeña, por lo que este modelo deberá reproducirse con un mayor número de pacientes.

- Dada la heterogénea patogenia y presentación clínica de la PTI, destacamos la necesidad del desarrollo de herramientas diagnósticas y pronósticas que permitan el manejo individualizado de una enfermedad compleja. Esta web y otras herramientas similares tienen un gran potencial. Estos modelos necesitan de la validación clínica realizada, a mayor escala, y el visto bueno de alguna asociación internacional de profesionales especializados en PTI.

BIBLIOGRAFÍA

1. **McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J.** Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*. 2004;103(4):1364-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14576051/>
2. **Púrpuras.** Trombocitopenia inmune primaria | Pediatría integral [Internet]. 2016. <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-06/purpuras-tromboctopenia-inmune-primaria/>
3. **Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera Á, Dasí MA, Sastre A, Berruenco R, et al.** Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria: PTI-2018. *An Pediatría*. 2019;91(2):127.e1-127.e10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31178291/>
4. **Rodríguez-Vigil Iturrate C, Sanz de Miguel MP, Martínez Faci C, Murillo Sanjuan L, Calvo Escribano C, García Íñiguez JP, et al.** Trombocitopenia inmune primaria: experiencia de una consulta especializada. *An Pediatría*. 2020;93(1):16-23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31257135/>
5. **Controversias en el tratamiento de la trombocitopenia inmune pediátrica | Elsevier Enhanced Reader.** <https://www.analesdepediatría.org/es-controversias-el-tratamiento-trombocitopenia-inmune-articulo-S1695403318302984>
6. **Heitink-Pollé KM, Nijsten J, Boonacker CW, de Haas M, Bruin MC.** Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3295-307. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25305206/>
7. **Fernández-Plaza S, González de Pablo J, Gálvez E, Zubicaray J, Guillén M, Sevilla J, Sebastián E.** Variables related to chronic immune thrombocytopenia: experience from a single center and comparison to a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2021 Jul;180(7):2075-2081. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33594540/>
8. **Schmidt DE, Wendtland Edslev P, Heitink-Pollé KMJ, Mertens B, Bruin MCA, Kapur R, et al.** A clinical prediction score for transient versus persistent childhood immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost JTH*. 2021;19(1):121-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33058474/>
9. **Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, 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):2386-93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19005182/>

USO DE ROMIPLOSTIM EN PACIENTES CON PTI DE RECIENTE DIAGNÓSTICO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE TERCER NIVEL

García de Antonio R, Carbonell Moreno, Pérez Corral AM, Pascual Izquierdo C, Fernández Villalobos MJ

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

INTRODUCCION

Los agonistas de los receptores de la trombopoyetina (TPO-Ras, por sus siglas en inglés) están indicados en la PTI corticorrefractaria o corticodependiente. Sin embargo, la experiencia acumulada en estudios de vida real en los últimos años pone en tela de juicio que sólo sean útiles en este contexto y muestran una tendencia instaurada entre los clínicos a introducir antes estos nuevos agentes. Las guías españolas de PTI apoyan esta tendencia.

OBJETIVOS

El objetivo de nuestro estudio es describir el uso de romiplostim en pacientes con PTI reciente en nuestro centro.

MÉTODOS

Para ello, hemos diseñado un estudio retrospectivo, descriptivo y unicéntrico. La información fue recogida desde 2011 a 2022. Incluimos a pacientes en los primeros 90 días desde su diagnóstico, siendo todos ellos pacientes de vida real que reflejan la práctica habitual en nuestro centro. Se recopiló información sobre las características basales de estos en el momento del diagnóstico, sobre la respuesta y sobre el tratamiento recibido.

Los resultados están expresados en forma de porcentajes, valores medianos y rangos intercuartílicos. No se efectuaron comparaciones estadísticas entre grupos.

RESULTADOS

Ochenta y seis pacientes fueron incluidos en el estudio inicial, pero sólo 13 de ellos recibieron tratamiento con romiplostim en los primeros 90 días desde el diagnóstico de PTI. La mediana de edad fue 75 años (41-86) y aproximadamente la mitad (54%) tenían comorbilidades importantes.

Se cuantificó un 38% (5/13) de hemorragias activas en el momento del diagnóstico, con un único caso de sangrado grave; en este caso a nivel del sistema nervioso central. Un 77% (10/13)

de los pacientes presentaba una trombocitopenia inferior a 10×10^9 plaquetas/L. Todos los pacientes fueron tratados en un primer momento de manera homogénea con esteroides y gammaglobulinas, a excepción de un caso en que los corticoides estaban formalmente contraindicados.

La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la terapia con romiplostim fue de 3 días (1-9,5). La dosis inicial mediana fue de $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ (1,5-5). La tasa de respuestas globales, respuestas completas respuestas parciales fue del 92% (12/13), 77% (10/12) y 15% (2/12), respectivamente. El tiempo desde el diagnóstico hasta la respuesta fue de mediana de 7 días (4-17) y la respuesta en términos de cifra de plaquetas obtenida fue de mediana de 115×10^9 plaquetas/L (rango intercuartílico 54-171). No se reportaron efectos adversos importantes (**Tabla 1 y Figura 1**).

Tabla 1

Variables	N = 13
Sexo, mujeres, n (%)	7 (54)
Edad (años), mediana (Q1-Q3)	75 (41-86)
Factores de riesgo cardiovascular, n (%)	
Hipertensión arterial	9 (69)
Diabetes mellitus	2 (15)
Dislipemia	7 (54)
Antiagregación, n (%)	1 (7,6)
Anticoagulación, n (%)	4 (31)
Enfermedad renal crónica, n (%)	3 (23)
Cifra de plaquetas al diagnóstico ($\times 10^9/\text{L}$), mediana (Q1-Q3)	5 (3-13)
Cifra de plaquetas al diagnóstico $<10 \times 10^9/\text{L}$, n (%)	9 (69)
Hemorragia al diagnóstico, n (%)	5 (38)
Hemorragia mucocutánea	4 (31)
Hemorragia sistema nervioso central	1 (7,6)
Tratamientos previos, n (%)	
Corticoides	12 (92)
Gammaglobulinas intravenosas	13 (100)
Corticoides y gammaglobulinas intravenosas	12 (92)
Tasa de respuestas, n (%)	
Respuestas globales	12 (92)
Respuesta completa	10 (77)
Respuesta parcial	2 (15)
Días en obtener la respuesta, mediana (Q1-Q3)	7 (5-17)
Plaquetas obtenidas en la respuesta ($\times 10^9/\text{L}$), mediana (Q1-Q3)	115 (54-171)

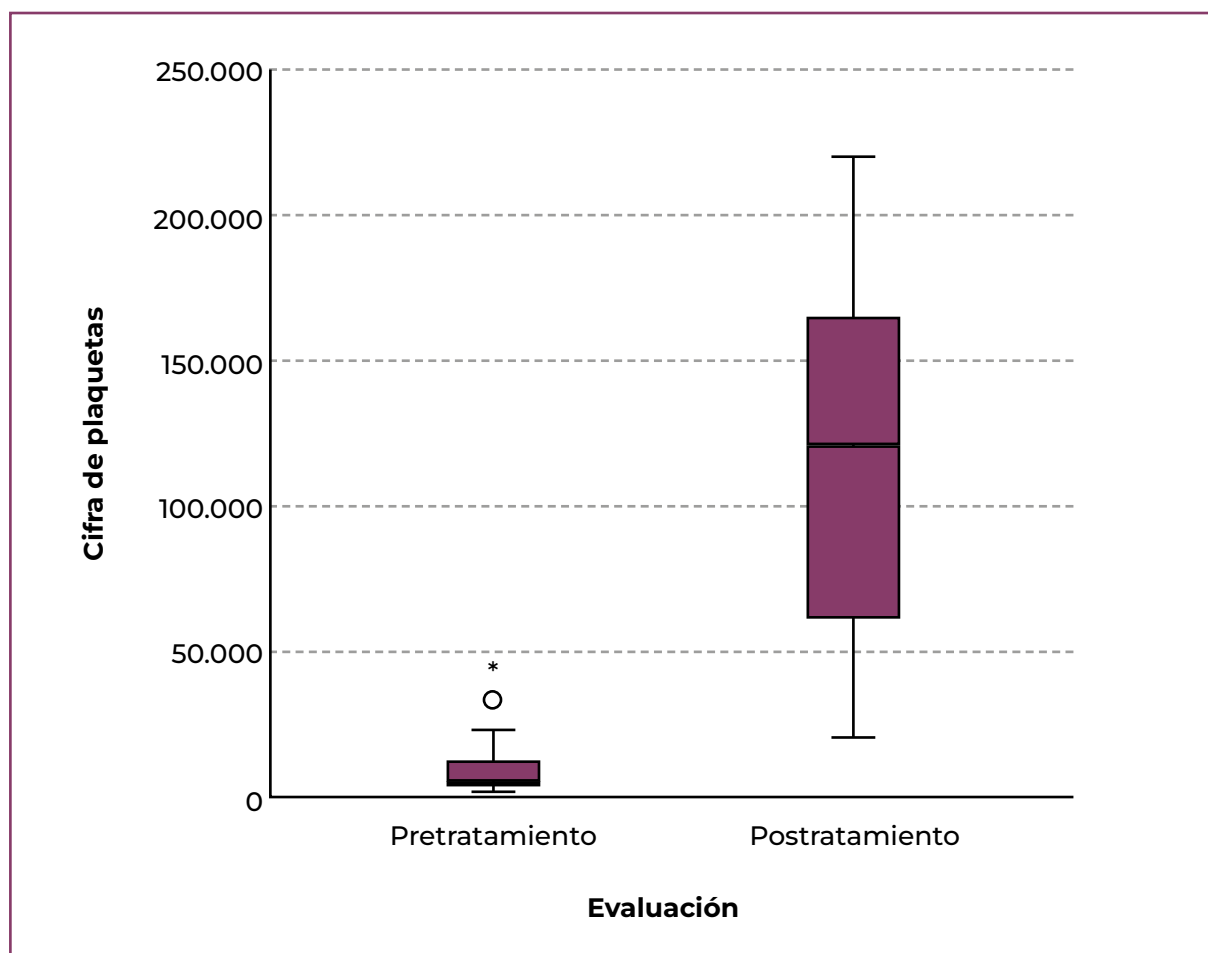


Figura 1. Evolución de la cifra de plaquetas ($\times 10^9/L$) antes y después del tratamiento con romiplostim

CONCLUSIONES

- En nuestra serie, el uso de romiplostim en pacientes con PTI de reciente diagnóstico y alto riesgo hemorrágico alcanza una alta tasa de respuestas con aumento rápido y eficaz de la cifra de plaquetas, evitando la progresión de la clínica hemorrágica.
- El uso de romiplostim en pacientes con PTI de reciente diagnóstico no sólo es eficaz, sino que es altamente seguro.
- Los resultados de nuestro estudio apoyan el uso precoz de romiplostim en pacientes con PTI con sangrado o alto riesgo hemorrágico, en línea con la guía del GEPTI-SEHH 2021.



Casos clínicos

MIELOFIBROSIS ASOCIADA A CITOPENIAS INMUNES

Molina YL¹, Gómez P², Colmenero I³, Sanz A¹, Zubicaray J¹, Iriondo J¹, González de Pablo J¹, Sevilla J¹, Sebastián E¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. ²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

INTRODUCCIÓN

La mielofibrosis es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por proliferación clonal de células mieloides, fibrosis y citopenias de la médula ósea, hematopoyesis extramedular y hepatoesplenomegalia, aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias y síntomas sistémicos¹. Cursa con astenia, sangrado, sudores nocturnos y fiebre. Existe un depósito excesivo de tejido conectivo fibroso en la médula ósea e interrupción de la producción normal de células sanguíneas. Es un trastorno mieloproliferativo poco frecuente.

Las descripciones detalladas de la mielofibrosis en niños y adolescentes se limitan a una serie de casos e informes que describen menos de 100 pacientes, lo que sugiere la extrema rareza de esta afección antes de la edad adulta². Por otro lado, la trombocitopenia inmune primaria (PTI) es un trastorno autoinmune adquirido caracterizado por una trombocitopenia periférica aislada secundaria, generalmente a la presencia de anticuerpos antiplaquetarios. A diferencia del adulto, la mayoría de los pacientes pediátricos presenta un curso clínico favorable, con poca tendencia al sangrado y una evolución limitada en el tiempo. Sin embargo, la enfermedad puede persistir hasta en un 20% de los pacientes³. El **objetivo** es presentar el caso de mielofibrosis asociado a citopenias inmunes en un paciente pediátrico.

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta

Lactante mujer de 8 meses de vida, remitida a nuestro centro para un estudio de trombocitopenia grave con sospecha de PTI.

Antecedentes familiares

Sin interés. Hermana materna sana.

Antecedentes personales

- Neonatales: embarazo controlado. Fototerapia 24 h por hiperbilirrubinemia. Cribado endocrinometabólico neonatal normal.
- Vacunación correcta.

Enfermedad actual

A su ingreso, la madre refiere un cuadro de dos semanas de evolución de aparición espontánea de hematomas por distintas áreas de la superficie corporal, con mínimo sangrado mucoso (epistaxis autolimitada y equimosis en mucosa oral). Informa cuadro viral previo (bronquitis y gastroenteritis) con evolución favorable. Afebril, sin pérdida de peso ni de apetito. En la analítica destaca trombopenia grave y neutropenia leve.

Exploración física

Al ingreso, equimosis múltiples en extremidades superiores e inferiores y mínimamente en región facial y paladar. Auscultación cardiopulmonar dentro de la normalidad. No adenopatías ni masas o visceromegalias abdominales palpables. Adecuadamente reactiva a estímulos y colaboradora.

Pruebas complementarias

- Analítica de ingreso: hematíes: 3,15 mill/L, hemoglobina: 8,5 g/dl, hematocrito: 25,4%, plaquetas: 13.000/ μ L, tiempo de cefalina: 42,6 s. Perfil férrico. Inmunoglobulinas: normales. ANA negativo. Poblaciones inmunitarias: neutropenia, serie linfocítica con adecuada representación de linajes B y T, estando las NK en rango bajo de normalidad. Subpoblaciones linfocitarias: CD4 con predominio naive y CD8 con predominio de células memoria. En serologías: citomegalovirus IgG positivo, herpes simple 1y 2, IgG dudoso.

En este momento, se relaciona la anemia con un probable sangrado, pero en analíticas posteriores aparece anemia grave macrocítica sin reticulocitos con hiperplasia eritroide en médula ósea.

- Anticuerpos antiplaquetarios: negativo.
- Pruebas de imagen:
 - Ecografía abdominal: sin hallazgos relevantes.
 - TC craneal: sin signos de hemorragia.
 - Radiografía de tórax: sin hallazgos relevantes.
- Coombs directo: positivo (+3). IgG (+3) C3d negativo.
- Estudios serológicos: sin hallazgos significativos.
- Estudio de virus respiratorios: positivo adenovirus, rinovirus y bocavirus en muestra de exudado nasal.
- Estudios genéticos:
 - Estudio genético de inmunodeficiencias en sangre periférica: sin hallazgos.
 - Determinación de la actividad enzimática de ADAMTS13: normal.
 - Panel NGS de mielodisplasias/SMP y fallo medular: no se identifican variantes que justifiquen la patología de la paciente. Se amplía exoma.

Aspirado de médula ósea y parvovirus en MO/biopsia

■ Al diagnóstico:

- Primer aspirado de médula ósea (AMO): no concluyente, sin grumo con aislados megacariocitos. Se repite al día siguiente.
- Segundo AMO: médula ósea normocelular con hiperplasia megacariocítica (sugiere un origen periférico de la trombopenia) y desviación izquierda de aspecto reactivo. Aislados rasgos displásicos globalmente no significativos. No hay aumento de blastos.

■ Al mes de evolución:

- Biopsia de médula ósea (BMO): médula normocelular con rasgos displásicos leves. Hiperplasia megacariocítica. Hiperplasia eritroide con predominio de formas inmaduras. Fibrosis reticulínica grado 2/3.
- PCR parvovirus MO: negativo.

■ A los dos meses de evolución:

- BMO: médula ósea hiper celular con rasgos displásicos, hiperplasia megacariocítica, hiperplasia eritroide con predominio de formas inmaduras. Fibrosis reticulínica grado 2/3.
- Hallazgos similares a la biopsia previa, persistiendo rasgos displásicos en la serie eritroide y megacariocítica, apreciándose un incremento de la celularidad global. La fibrosis se mantiene constante.

DIAGNÓSTICO

Mielofibrosis grado 2 y citopenias, probablemente inmunes.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Al ingreso, dada la presencia de otras citopenias, además de la trombocitopenia y la edad de la paciente, se realiza un estudio de la médula ósea. El aspirado no es concluyente por lo que se transfunden plaquetas sin respuesta. Se repite aspirado donde se objetiva hiperplasia megacariocítica y se inicia tratamiento con inmunoglobulinas a 0,8 mg/kg/dosis única, sin respuesta analítica por lo que se inicia corticoterapia a 2 mg/kg/d durante 5 días (primera dosis vía intravenosa y siguientes vía oral). En controles analíticos posteriores se evidencia una recuperación de los valores normales de neutrófilos, con persistencia de trombopenia grave, pero mejoría del sangrado. Juicio clínico hasta el momento de probable PTI con AMO compatible, pendiente de BMO.

Dos semanas después, clínicamente presenta mejoría progresiva del sangrado. Analíticamente persiste la trombocitopenia grado IV y presenta anemia normocítica normocrómica arregenerativa, por lo que se amplía estudio de anemias. Se inicia tratamiento con hierro oral para valorar su efecto sobre la anemia: glutaferro 1 ml/día.

Ingresa dos días después por la aparición de petequias y decaimiento, sin sangrado activo. Se objetiva trombocitopenia grado IV y nueva anemización. Recibe 2 dosis de corticoterapia y se administran inmunoglobulinas inespecíficas. Asimismo, recibe transfusión de hematíes. Se realizan pruebas complementarias, donde destaca la seroconversión para parvovirus como nuevo hallazgo, probablemente relacionado con inmunoglobulinas administradas. Se objetiva recuperación parcial de la trombopenia a 29.000/ μ L tras el tratamiento apoyando el origen inmune.

Dos semanas después del tratamiento con inmunoglobulinas presenta la mejor respuesta plaquetar objetivada con 48.000/ μ L plaquetas, de nuevo anemización arregenerativa con hallazgos de fibrosis reticulínica grado 2/3 en médula ósea. En el control al mes, trombocitopenia recuperada y un mayor grado de anemia, pero con reticulocitosis.

Ingresa tres semanas después del control por la aparición de petequias y bicitopenia en el contexto de la infección respiratoria por bocavirus, adenovirus y rinovirus. Presenta anemia arregenerativa hasta Hb 5,1 g/dl, trombopenia grado IV y neutropenia grado 3. Ante los resultados se pauta transfusión de medio concentrado de hematíes e inmunoglobulinas a 0,8 g/kg con respuesta parcial. Se amplía el estudio de serologías, reconstitución inmune y estudio de médula ósea. Distribución normal de las poblaciones linfocitarias y Coombs directo positivo. Se realiza un estudio de inmunodeficiencias en sangre periférica y panel de mielodisplasias/SMP. Ante los resultados negativos de las pruebas genéticas hasta ese momento, se solicita exoma.

Dada la ausencia de respuesta mantenida a inmunoglobulinas y esteroides se inicia sirolimus 1 mg/día, por el probable origen inmune de las citopenias (principalmente trombocitopenia) y evitar el tratamiento prolongado con corticoides. Se objetiva respuesta de trombocitopenia a la semana de inicio de sirolimus. Dado que persiste anemia sin datos de hemólisis, se transfunde $\frac{1}{2}$ CH (**Figura 1**).

A las dos semanas de inicio de sirolimus, se sube a 1,3 mg/día para optimizar los niveles. Además, se pauta nuevamente hierro por ferropenia leve: glutaferro 0,5 ml/día para apoyar la eritropoyesis, y se objetiva respuesta de la anemia a sirolimus, con cifras normales de hemoglobina.

Actualmente, se mantienen sirolimus con niveles en rango terapéutico (11,1 ng/ml) con cifras de plaquetas, neutrófilos y hemoglobina normales. Pendiente de realizar médula ósea en unos meses para ver evaluación de la fibrosis (**Figuras 2 y 3**).

DISCUSIÓN

Paciente con sospecha de PTI, finalmente diagnosticada de citopenias inmunes asociadas a mielofibrosis. Se pautan inmunoglobulinas y esteroides, con respuesta parcial de las plaquetas a inmunoglobulinas. La anemia es arregenerativa sin respuesta al tratamiento salvo en una analítica. La trombocitopenia parece inmune ya que ha recuperado transitoriamente las plaquetas. Dada la presencia de fibrosis en la médula ósea y la ausencia de respuesta a los tratamientos habituales con inmunoglobulinas y corticoides se inicia tratamiento con

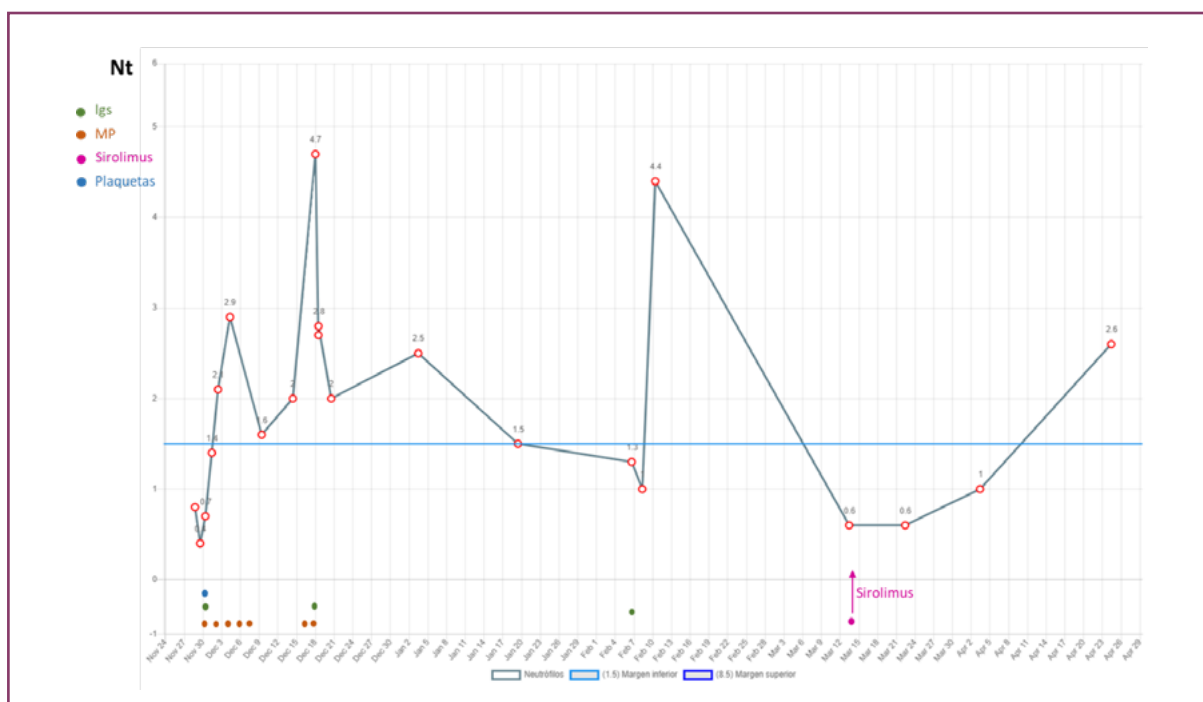


Figura 3. Niveles de neutrófilos (Nt) durante el transcurso de la enfermedad. Los puntos indican los tratamientos recibidos desde el inicio de la enfermedad (en verde: inmunoglobulinas, en naranja: corticoides, en violeta: inicio de sirolimus, en azul: transfusión de plaquetas)

sirolimus por el probable origen inmune de ambas citopenias. La paciente presenta respuesta espectacular de plaquetas y hemoglobina, con respuesta completa a las 2 semanas de iniciar el tratamiento. Pendiente ver evolución de la fibrosis en la médula ósea.

Con este caso queremos destacar la importancia del diagnóstico diferencial de la PTI, y la indicación de realizar estudio de médula ósea con biopsia cuando aparecen otras citopenias.

En la médula ósea de nuestra paciente se objetivó una fibrosis grado 2/3. La fibrosis de la médula ósea es una condición rara, asociada con diferentes entidades como las enfermedades neoplásicas, infecciosas o autoinmunes⁴. Dentro del espectro de enfermedades autoinmunes es posible encontrar la mielofibrosis⁵. Son enfermedades características de personas mayores con ligera predominancia en varones. De manera muy infrecuente, puede diagnosticarse en niños y adultos menores de 40 años. La mayoría de los casos reportados son adolescentes mujeres con LES concurrente^{6,7}. No existe un estándar de atención. Las terapias informadas previamente incluyen corticosteroides con 64% de agentes múltiples requeridos o ciclos de tratamiento repetidos^{6,7}. En 11 casos pediátricos reportados por Kim T.O., *et al.*⁸ los tratamientos incluyen corticosteroides (73%), inmunoglobulina intravenosa (45%), rituximab (36%), otros inmunosupresores (18%) y productos biológicos dirigidos, incluidos ruxolitinib, tocilizumab y anakinra (27%). Seis pacientes tuvieron una resolución completa de la citopenia y cinco pacientes experimentaron respuesta parcial. El tratamiento con sirolimus, un inmunosupresor selectivo que inhibe la activación de las células T bloqueando la transducción intracelular dependiente o independiente del calcio, no se suele indicar inicialmente.

CONCLUSIONES

- Se trata de una mielofibrosis asociada a citopenias inmunes en un lactante. Este caso tiene gran interés por su rareza.
- Además, es el primer caso reportado de citopenias inmunes asociadas a mielofibrosis con respuesta a sirolimus, si la paciente mantiene la respuesta a sirolimus se abre un nuevo abordaje terapéutico en casos similares evitando las toxicidades derivadas del tratamiento prolongado con corticoides.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Waksal JA, Harrison CN, Mascarenhas JO.** Novel therapeutics and targets in myelofibrosis. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(5):1020-33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34852713/>
2. **Guerra F, L'Imperio V, Bonanomi S, Spinelli M, Coliva TA, Dell'Acqua F, et al.** Pediatric immune myelofibrosis (PedIMF) as a novel and distinct clinical pathological entity. *Front Pediatr*. 2022;10:1031687. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36419910/>
3. **Berrueto R, Dapena JL, Sebastián E, Sastre A.** Controversias en el tratamiento de la trombocitopenia inmune pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89(3):189.e1-189.e8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033108/>
4. **Abaza Y, Yin CC, Bueso-Ramos CE, Wang SA, Verstovsek S.** Primary autoimmune myelofibrosis: a case report and review of the literature. *Int J Hematol*. 2017;105(4):536-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27830539/>
5. **Guavita D, Cajamarca J, Méndez J, Moreno L, Arredondo AM, Cubides HH, et al.** Mielofibrosis autoinmune y lupus eritematoso sistémico: reporte de un caso. *Rev Colomb Reumatol*. 2022;29(3):214-7.
6. **Cummer E, Donaldson B, Marlowe E, Rosenthal NS, Dixon N, Harry O.** Autoimmune myelofibrosis as a presenting feature of childhood-onset systemic lupus erythematosus: A case report with review of pediatric literature. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(8S):S378-81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32833913/>
7. **Chalayer E, Ffrench M, Cathébras P.** Bone marrow fibrosis as a feature of systemic lupus erythematosus: a case report and literature review. *Springerplus*. 2014;3(1):349. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25045617/>
8. **Kim TO, Curry CV, Wiszniewska J, Elghetany MT, Satter LRF, Grimes AB, et al.** Pediatric autoimmune myelofibrosis: Experience from a large pediatric tertiary care center. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70(4):e30144. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36661251/>

MUJER DE 71 AÑOS CON TROMBOCITOPENIA Y POSTERIOR TROMBOCITOSIS

Rivas Pollmar I, Mendoza Martínez A, García-Serrano L, García Pérez E, Rusu D, Martín Salces M, Butta Coll NV, Gutiérrez Álvarez M, Jiménez Yuste V, Álvarez Román MT, Martín de Bustamante González-Iglesias JM

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de una trombopenia aislada. La etiopatogenia de la enfermedad consiste en una desregulación inmunológica que lleva a la destrucción periférica de las plaquetas, así como a una producción subóptima de las mismas. El tratamiento de primera línea se basa en corticoterapia y/o inmunoglobulinas. En los casos corticorrefractarios/corticodependientes, el tratamiento de elección de segunda línea son los agonistas del receptor de la trombopoietina (AR-TPO), aunque también existe una amplia experiencia con otras estrategias como rituximab, fostamatinib o la esplenectomía. Además del riesgo de sangrado inherente a la trombopenia, la PTI tiene un mayor riesgo trombótico, tanto por la propia fisiopatología de la enfermedad como por sus tratamientos.

Presentamos el caso de una paciente que fue diagnosticada de PTI refractaria a corticoides, que finalmente respondió a terapia combinada con AR-TPO y rituximab, pero con una respuesta excesiva que necesitó de una trombocitoaféresis para evitar eventos trombóticos.

CASO CLÍNICO

Mujer de 71 años con antecedente de hipotiroidismo que acudió a urgencias de nuestro centro en diciembre de 2019 por un cuadro de epistaxis, bullas hemorrágicas, sangrado vaginal y esputos hemoptoicos de 24 horas de evolución. En la exploración física se observaron petequias en todas las extremidades y en la analítica se constató una trombopenia de $1 \times 10^9/L$ plaquetas sin otras alteraciones en el hemograma ni en el frotis. Dada la sospecha de PTI, se inició tratamiento con metilprednisolona a mg/kg, añadiendo inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) a dosis de g/kg por la clínica hemorrágica. Además, se realizó un estudio de extensión con un TC-body donde únicamente se detectó una esplenomegalia de 13,6 cm y una analítica completa con serologías y estudio de autoinmunidad que resultó negativo.

A pesar del tratamiento no presentó mejoría, por lo que se decidió realizar una biopsia y aspirado de médula ósea el 11/12/19, que resultó compatible con trombopenia de origen no central. Con estos resultados, teniendo en cuenta que la paciente persistía con clínica hemorrágica, así como con plaquetas por debajo de $10 \times 10^9/L$, se inició tratamiento de 2ª línea con eltrombopag a 50 mg/24 h y el descenso la corticoterapia. Sin embargo, la paciente

desarrolló toxicidad hepática temprana con elevación de AST y ALT a pesar de reducción de dosis a 25 mg/24 h, lo que llevó a la sustitución su sustitución por romiplostim a dosis de 3 µg/semana, que se aumentó a 6 µg/semana.

Tras 2 semanas de tratamiento con AR-TPO, no se obtuvo ningún tipo de respuesta, por lo que se decidió iniciar tratamiento de 3ª línea con rituximab a dosis de 375 mg/m² semanal durante 4 semanas (del 21/12/19 al 11/01/20). Además, se mantuvo el romiplostim a dosis plenas (10 µg/semana) como tratamiento puente por la persistencia de clínica hemorrágica y cifras de plaquetas < 10 x 10⁹/L.

Durante las 4 semanas de duración de la terapia combinada, la cifra de plaquetas se mantuvo sin cambios. Sin embargo, el 12/01/20 la cifra de plaquetas aumentó a 81 x 10⁹/L, confirmándose la mejoría al día siguiente al presentar 188 x 10⁹/L plaquetas, por lo que se disminuyó la dosis de romiplostim a 6 µg/semana y fue dada de alta.

El 16/01/20 se objetivó una trombocitosis de 687 x 10⁹/L, así que se suspendió el romiplostim, se finalizó el descenso de corticoides y se pautó ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas como tromboprolifaxis. A pesar de ello, el 20/01/20 presentó una nueva elevación de plaquetas, con una trombocitosis extrema de 1.482 x 10⁹/L, por lo que se suspendió el AAS y, una vez confirmada el 23/01/20, se realizó una trombocitoaféresis el 24/01/20, disminuyendo la cifra de plaquetas de 1.587 x 10⁹/L a 880 x 10⁹/L.

Ante la mejoría de la cifra de plaquetas, se reintrodujo la tromboprolifaxis con AAS. Tras la trombocitoaféresis, las plaquetas fueron reduciéndose paulatinamente hasta normalizarse el 06/02/20, lo que permitió la retirada del AAS. A fecha de 17/04/23, la paciente se mantiene en respuesta completa de su PTI, no habiendo presentado nuevos episodios ni de trombocitosis ni de trombopenia, y sin necesidad de tratamiento desde enero/2020.

DISCUSIÓN

Además del riesgo hemorrágico, cada vez hay más bibliografía que prueba el paradójico riesgo trombótico de los pacientes con PTI, habiendo tomado una mayor importancia desde la introducción en el mercado de los AR-TPO. Aunque el riesgo de trombosis aumenta con tratamientos como la esplenectomía y los AR-TPO, existe un riesgo trombótico inherente a la PTI respecto a la población general, en probable relación con las micropartículas y las plaquetas inmaduras. Por ello, debemos tener especial cuidado con aquellas condiciones que puedan aumentar el riesgo trombótico de estos pacientes, como el tabaco, la inmovilización o los factores de riesgo cardiovascular.

En nuestro caso, la paciente presentó una PTI refractaria a primera línea de tratamiento, con cifras de plaquetas constantemente por debajo de las 10 x 10⁹/L y clínica hemorrágica leve persistente. Esto llevó a iniciar el tratamiento de 2ª línea de forma precoz, escogiéndose los AR-TPO por la buena tasa de respuestas tempranas. Sin embargo, no se obtuvo la respuesta esperada, y dado que la paciente tampoco presentaba respuesta al tratamiento con inmunoglobulinas, se decidió administrar tratamiento de 3ª línea con rituximab precozmente, mientras se mantenía el tratamiento con romiplostim a dosis plenas a modo de soporte.

Esta estrategia llevó al desarrollo de una trombocitosis extrema por parte de la paciente, como se observa en la **Figura 1**. La trombocitosis extrema se define por una cifra de plaquetas $> 1.000 \times 10^9/L$. La trombocitosis extrema no presenta un mayor riesgo de sangrado o trombosis en la población general, pero en aquellos pacientes con patologías que alteran la función de las plaquetas (como los síndromes mieloproliferativos) se ha asociado a eventos trombóticos y hemorrágicos. En la PTI se ha asociado a trombosis y se descrito más frecuentemente tras la realización de una esplenectomía, habiendo casos incluso de trombosis mortales.

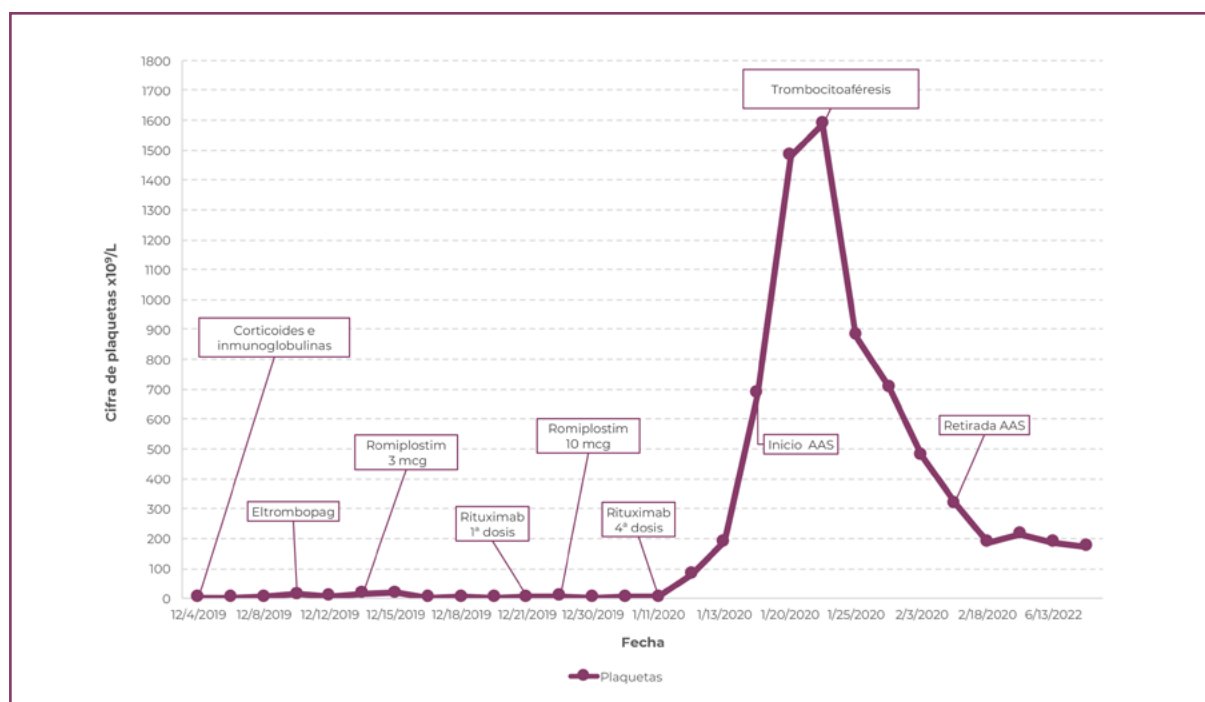


Figura 1. Evolución cifra de plaquetas y tratamiento

Por ello, dado que la paciente presentaba múltiples factores de riesgo trombóticos (PTI, edad avanzada, ingreso prolongado reciente) se decidió realizar una trombocitoaféresis para reducir de forma rápida la cifra de plaquetas. El uso de la trombocitoaféresis en pacientes con PTI ya había sido publicada, pero en la mayoría de los casos, los pacientes recibían terapia combinada con esplenectomía y AR-TPO. Esta trombocitosis extrema probablemente se deba al efecto conjunto de eliminar el agente destructor de las plaquetas (bazo) y al estímulo excesivo de la producción de plaquetas (por el AR-TPO).

En nuestro caso, la respuesta y la posterior trombocitosis extrema se produjo tras la terapia combinada con rituximab y romiplostim. Aunque no llevamos a cabo una esplenectomía, cabe pensar que la trombocitosis extrema probablemente se produjo por un mecanismo similar, siendo en este caso el rituximab el causante de eliminar el agente destructor. Esta hipótesis se refuerza por la respuesta completa mantenida de la paciente, ya que solo recibió un total de 5 dosis de romiplostim (tres a dosis plenas) antes de discontinuarlo, por lo que la respuesta es más probable que se relacione con la administración del ciclo completo de rituximab que con las escasas dosis del AR-TPO.

CONCLUSIONES

- Consideramos que este caso es de interés porque pone de manifiesto el delicado equilibrio existente en la trombopenia autoinmune.
- Nuestra paciente presentaba un riesgo hemorrágico marcado durante el primer mes y medio del diagnóstico, siendo refractaria a múltiples tratamientos durante ese periodo. Sin embargo, en cuestión de días pasó a tener un riesgo trombótico llamativo, requiriendo inicialmente de trombopofilaxis, finalmente requiriendo de trombocitoaféresis para evitar un posible evento trombótico.
- Además, la necesidad de trombocitoaféresis en pacientes con PTI había sido descrita previamente, pero creemos que este es el primer paciente con PTI no esplenectomizado que ha requerido de trombocitoaféresis publicado hasta la fecha.

BIBLIOGRAFÍA

Lozano ML, Sanz MA, Vicente V; Grupo Español de PTI (GEPTI). Guidelines of the Spanish ITP Group for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with immune thrombopenia. *Med Clin (Barc)*. 2021 Aug 27;157(4):191-8. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.03.017>

Miltiadous O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood*. 2020 Feb 13;135(7):472-90. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003599>

Nedumannil R, Leitinger E, Juneja S. Extreme Thrombocytosis in Refractory ITP Post-Splenectomy With Associated Fatal Thromboembolism. *Clin Pathol*. 2022 Mar 4;15:2632010X221083218. <https://doi.org/10.1177/2632010x221083218>

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 Jan 28;4(2):252. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>

Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Hematol*. 2016 Jan;91(1):39-45. <https://doi.org/10.1002/ajh.24234>

Swan D, Newland A, Rodeghiero F, Thachil J. Thrombosis in immune thrombocytopenia - current status and future perspectives. *Br J Haematol*. 2021 Sep;194(5):822-34. <https://doi.org/10.1111/bjh.17390>

DIAGNÓSTICO DE TROMBOCITOPENIA INMUNE EN EL PUERPERIO

Alonso Carballo A, Canaro Hirnyk M

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una entidad autoinmune adquirida multifactorial sin causa identificable, caracterizada por una disminución en el recuento plaquetar debido a una destrucción periférica mediada por auto-anticuerpos, así como a una producción deficiente por parte de los megacariocitos. La presentación clínica habitual en estos pacientes es en forma de astenia y sangrado mucocutáneo como epistaxis o equimosis.

La presentación, características y curso clínico son muy variables y heterogéneos. En muchas ocasiones se plantea un reto clínico ante la refractariedad a tratamiento médico y necesidad de empleo de varias líneas terapéuticas.

OBJETIVO

Presentación de caso clínico y evolución de paciente mujer de 26 años en seguimiento en consultas externas de Hematología por PTI diagnosticada en el puerperio y con refractariedad a varias líneas de tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Mujer de 26 años, natural de China y residente en Mallorca desde hace más de 10 años. Niega hábitos tóxicos, toma de medicación de manera habitual o antecedentes personales relevantes.

En septiembre de 2021 parto eutócico, instrumentado con ventosas sin complicaciones inmediatas, aunque con necesidad de transfusión de concentrados de hematíes.

Valorada por primera vez por el servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Son Espases (HUSE), al acudir a Urgencias tras el control analítico solicitado por su matrona a la semana de dar a luz. En hemograma, hallazgo de trombocitopenia grave de $4 \times 10^9/L$ (compatible con fórmula manual en morfología de sangre periférica, sin agregados plaquetares), sin otras citopenias asociadas y con aparición de hematomas espontáneos en extremidades inferiores que la paciente refería de dos o tres días de evolución.

Se inicia de manera empírica tratamiento con inmunoglobulinas a dosis de 1 g/kg durante dos días y primer ciclo de 40 mg de dexametasona durante cuatro días.

Se realiza despistaje etiológico, incluyendo estudio de *Helicobacter pylori*, serologías para infecciones retrovirales y estudio de autoinmunidad. Finalmente, se diagnostica trombocitopenia inmune primaria (PTI) tras los resultados negativos de las pruebas solicitadas y ausencia de otra causa que justifique dicha plaquetopenia.

Se mantiene tratamiento corticoideo a la misma dosis cada tres semanas durante cuatro ciclos, sin nueva clínica hemorrágica y con estabilidad analítica, presentando recuento plaquetar entorno a $200 \times 10^9/L$.

RESULTADOS

En febrero de 2022 acude a la clínica privada por caída desde su propia altura sobre miembro superior izquierdo, con luxación de codo y reducción posterior del mismo. A las 24 h de ser dada de alta, comienza con importante dolor, tensión en antebrazo izquierdo, parestesias e impotencia funcional. Ante la elevación de presiones intramusculares y sospecha de síndrome compartimental, se decide su traslado a nuestro centro para realizar fasciotomía urgente. En analítica preoperatoria se objetiva recuento de plaquetas de $5 \times 10^9/L$ y, ante la necesidad de cirugía, se inicia inmunoglobulinas endovenosas junto a bolo de metilprednisolona y administración de pool de plaquetas previa intervención.

Tras la recuperación quirúrgica, la paciente persiste con trombocitopenia grave e inicia de nuevo clínica de hematomas espontáneos con gingivorragias asociadas a bullas hemorrágicas en cavidad oral. Se decide inicio de eltrombopag a dosis inicial de 50 mg c/24 h asociado a inmunoglobulinas por buena respuesta en ocasiones previas. Posteriormente, seguimiento de manera ambulatoria con estabilidad de clínica hemorrágica, pero con cifras de plaquetas fluctuantes.

En junio de 2022 acude a consulta con marcada astenia, presencia de sangrado mucocutáneo e intensa cefalea, con contaje en hemograma de $14 \times 10^9/L$ plaquetas. Se decide el cambio de tratamiento a romiplostim subcutáneo a dosis de $4 \mu g/kg$ semanal. Dado el buen manejo y estabilidad, se plantea espaciar el régimen de tratamiento y administrar romiplostim cada dos semanas. Desde entonces, recuento de plaquetas estable, en todos los controles $> 70-100 \times 10^9/L$, y sin asociar nuevos sangrados hasta día de hoy.

CONCLUSIONES

- El empleo de agonistas del receptor de trombopoyetina (TRO-RA) como eltrombopag o romiplostim como tratamiento de segunda línea ha demostrado ser eficaz al incrementar los recuentos de plaquetas en pacientes diagnosticados de PTI refractarios a otros tratamientos médicos y presentar un inicio rápido del efecto terapéutico.
- Actualmente se están publicando una serie de casos en los que se plantea que a pesar de la discontinuación de estos fármacos o incluso suspensión de los mismos, se podría observar una respuesta mantenida con cifras de plaquetas estables. Sin embargo, hasta el momento no disponemos de recomendaciones firmes ni factores predictivos que nos avalen esta supresión farmacológica, por lo que se considera que debería ser uno de los puntos a desarrollar en futuras publicaciones y/o guías de práctica clínica.

MUJER DE 22 AÑOS CON TROMBOCITOPENIA Y UNA PRESENTACIÓN ATÍPICA

García Pérez E, Butta Coll NV, Rivas Pollmar I, Martín Salces M, Zagrean D, García Arias-Salgado E, Acuña P, Monzón Manzano E, García Serrano L, Martín de Bustamante González Iglesias JM, Jiménez Yuste V, Álvarez Román MT, Mendoza Martínez A

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune (PTI) primaria es un trastorno autoinmune complejo, con una escasa correlación entre las manifestaciones hemorrágicas y la cifra de plaquetas¹. De forma paradójica, diversos estudios han demostrado una mayor tendencia trombótica en pacientes con PTI, con un riesgo dos veces mayor de sufrir una trombosis venosa en estos pacientes^{2,3}.

Entre los factores predisponentes se incluyen aquellos secundarios al mecanismo fisiopatológico subyacente, como un estado proinflamatorio, micropartículas procoagulantes o elementos megacariocíticos inmaduros circulantes, todo ello traducido en un incremento de la generación de trombina demostrada mediante trombinografía automática calibrada (CAT)⁴. Además, al estado protrombótico contribuyen varios de los tratamientos de la enfermedad, como los corticoides, las inmunoglobulinas (Ig), la esplenectomía y los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-R). Existe controversia en cuanto al riesgo trombótico secundario a los agonistas del TPO-R, con una mayor tasa demostrada de eventos trombóticos venosos y arteriales en pacientes bajo tratamiento (5-6%)⁵.

Se ha evidenciado un perfil procoagulante en pacientes tratados con estos fármacos, asociado, entre otros, a un aumento de micropartículas circulantes, de niveles de P-selectina soluble y de niveles plasmáticos del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). Estos cambios hemostáticos se objetivan desde las 2 semanas de tratamiento, y son independientes del tiempo de exposición, de la cifra de plaquetas y de la respuesta al tratamiento^{6,7}.

CASO CLÍNICO

Nuestra paciente se trata de una mujer de 22 años sin antecedentes personales de interés, en tratamiento con anticonceptivos hormonales orales, que consulta en junio de 2022 por epistaxis espontánea y menorragia, sin otros síntomas a la anamnesis. A la exploración física destaca la presencia de petequias en extremidades, sin otra clínica hemorrágica ni otros hallazgos reseñables.

Se solicita una analítica completa con hallazgo de una trombocitopenia grave (7.000/mm³ plaquetas), sin otras alteraciones en el hemograma, coagulación ni bioquímica. En el frotis

de sangre periférica se descartan agregados plaquetarios y otras alteraciones morfológicas. Ante la sospecha inicial de PTI se inicia tratamiento con Prednisona a dosis de mg/kg/día y se amplía estudio con serologías y perfil de autoinmunidad, resultando todo ello negativo. Analíticamente presenta buena evolución inicial, con elevación de las cifras de plaquetas hasta 54.000/mm³ a los 5 días de tratamiento, iniciando pauta descendente de corticoides hasta suspenderlos tras 4 semanas de tratamiento.

Tras la retirada de corticoterapia presenta una metrorragia abundante, con determinación de 3.000/mm³ plaquetas. En ese momento se amplía estudio con ecografía abdominal y biopsia de médula ósea sin hallazgo de interés. Ante la recaída en el contexto de corticodependencia se inician Ig a dosis de 1 g/kg/día durante 3 días, así como tratamiento de segunda línea con análogos del TPO-R. Inicia eltrombopag a dosis de 50 mg/día, con aumento de dosis a 75 mg/día tras 2 semanas por persistencia de plaquetas < 50.000/mm³, alcanzando posteriormente respuesta completa. En octubre de 2022 precisa la suspensión temporal del fármaco por una trombocitosis de hasta 700.000/mm³. En este momento presenta un cuadro de disnea y dolor torácico, por lo que se realiza un TAC de arterias pulmonares con hallazgo de tromboembolismo pulmonar agudo (TEP) bilateral, con ecocardiograma y ecografía doppler de miembros inferiores sin alteraciones.

Dada la cifra de plaquetas en dicho momento, se inicia anticoagulación terapéutica con bemiparina 7.500 UI/día, sin cambio a anticoagulación oral posterior por problemas de financiación por circunstancias personales de la paciente. Como incidencias, en noviembre de 2022 se presenta de nuevo con 10.000/mm³ plaquetas en el contexto de ausencia de tratamiento. Teniendo en cuenta la necesidad de anticoagulación y la presencia de varios factores de riesgo trombóticos: PTI activa, trombocitosis, tratamiento con análogos del TPO-R y con anticonceptivos hormonales; se decide reiniciar de nuevo eltrombopag a 50 mg/día dada la buena respuesta previa y el control del resto de factores de riesgo (trombocitosis resuelta y anticonceptivos hormonales suspendidos).

Presenta buena respuesta con normalización progresiva de la cifra de plaquetas mantenida hasta el momento actual. En la **Figura 1** se representa la evolución clínica y analítica a lo largo del tiempo.

Tras el episodio trombótico agudo, dada la edad de la paciente, se realiza un estudio de trombofilia con la mutación G1691A del gen del factor V en heterocigosis como único hallazgo (síndrome antifosfolípido y resto del estudio negativo). Además, se completa el estudio con un test de generación de trombina mediante CAT, realizado durante el tratamiento con eltrombopag y tras suspender la heparina en las 24 horas previas.

En dicho estudio se objetiva un acortamiento del tiempo de latencia con el reactivo MP (4 M de fosfolípidos) por debajo de los límites normales al corregir la muestra con heparinasa: 11,33 minutos [rango de normalidad: 15,9-19,89]. Esto podría traducirse en un aumento de micropartículas ricas en factor tisular (FT) en ausencia de heparina. El tiempo al pico y el valor del potencial endógeno de trombina (ETP) no se encontraban alterados. El estudio con reactivo de plasma pobre en plaquetas (PPP con 4 M de fosfolípidos y 1 pM de FT) y plasma rico en plaquetas (PRP con 1 pM de FT) se encontraban dentro de los límites de la normalidad.

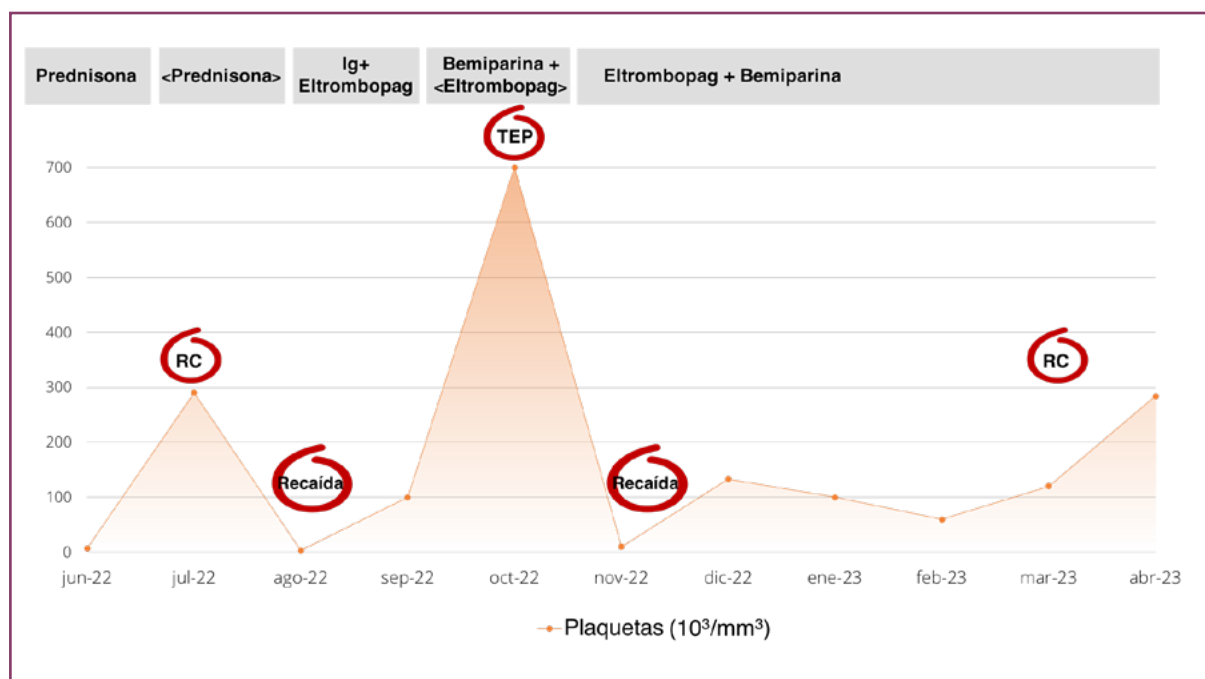


Figura 1. Evolución clínica y analítica a lo largo del tiempo

A los 6 meses de anticoagulación se realiza un TAC de control que muestra resolución completa del TEP, por lo que, dado el riesgo trombótico de la paciente (antecedente de TEP, PTI, tratamiento activo con análogos del TPO-R y portadora del factor V de Leiden), se decide mantener con anticoagulación a dosis profilácticas mientras mantenga tratamiento con eltrombopag.

DISCUSIÓN

Este caso ilustra la fisiopatología heterogénea que caracteriza a esta enfermedad, dado que presentamos a una paciente con una complicación trombótica venosa en el seno de una PTI activa. Lo más probable es que la trombosis presentada no se deba únicamente a la trombocitosis secundaria al tratamiento con análogos del TPO-R, sino que tenga un origen multifactorial con la participación de múltiples variables (PTI, portadora del factor V de Leiden, tratamiento con anticonceptivos hormonales y con eltrombopag).

Por ello, es fundamental realizar un estudio exhaustivo en cada caso para identificar todos los posibles factores implicados de cara a mejorar la aproximación terapéutica de estos pacientes tan complejos.

En nuestro caso, se valoró el beneficio de mantener el tratamiento con análogos del TPO-R para conseguir una cifra de plaquetas segura para la anticoagulación, frente al riesgo trombótico añadido. Los hallazgos del CAT en esta paciente mostraban únicamente un aumento de micropartículas circulantes, que podía deberse tanto al tratamiento con eltrombopag como a la propia PTI, justificando así la decisión de mantener anticoagulación profiláctica mientras se mantengan los factores de riesgo trombótico. Por tanto, y como conclusión, es fundamental individualizar el tratamiento de cada paciente en función de sus características diferenciales.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Lozano ML, Sanz MA, Vicente V; Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI.** Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH); 2021; pág. 148. <https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf>
2. **Sarpawari A, Bennett D, Logie JW, et al.** Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica* 2010;95:1167-75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20145266/>
3. **Rodeghiero F.** Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Hematol.* 2016 Jan;91(1):39-45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26547507>
4. **Álvarez-Román MT, Fernández-Bello I, Jiménez-Yuste V, Martín-Salces M, Arias-Salgado EG, Rivas Pollmar MI, Justo Sanz R, Butta NV.** Procoagulant profile in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2016 Dec;175(5):925-34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27766635/>
5. **Álvarez Román MT, Fernández Bello I, Arias-Salgado EG, Rivas Pollmar MI, Jiménez Yuste V, Martín Salces M, Butta NV.** Effects of thrombopoietin receptor agonists on procoagulant state in patients with immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2014 Jul 3;112(1):65-72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24500066/>
6. **Justo Sanz R, Monzón Manzano E, Fernández Bello I, Álvarez Román MT, Martín Salces M, Rivas Pollmar MI, Jiménez Yuste V, Butta NV.** Platelet Apoptosis and PAI-1 are Involved in the Pro-Coagulant State of Immune Thrombocytopenia Patients Treated with Thrombopoietin Receptor Agonists. *Thromb Haemost.* 2019 Apr;119(4):645-59. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30743272/>
7. **van Dijk WEM, Brandwijk ON, Heitink-Polle KMJ, Schutgens REG, van Galen KPM, Urbanus RT.** Hemostatic changes by thrombopoietin-receptor agonists in immune thrombocytopenia patients. *Blood Rev.* 2021 May;47:100774. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33213987>

TROMBOCITOPENIA INMUNE E INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE, UN RETO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

González Resina R, Obregón Membreño J, Ordás Miguélez MS, Herrero Gutiérrez M, López Gómez P, Etxebarria Bahillo L, Villarroya Martínez L, Monleón Gil R, Rodríguez Lefler C, López Peña A, Caballero Navarro G, Fernández Cuezva L

Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Clínico Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso clínico de una mujer de 37 años, con antecedente de trombocitopenia inmune, diagnosticada en el año 2000, y desde entonces con seguimiento en clínica privada. Dos brotes aislados a lo largo de su vida, bien controlados con corticoterapia y sin requerir otros tratamientos.

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta

Acude a urgencias de nuestro centro el día 21/09/2019 por aparición de petequias y hematomas en extremidades superiores e inferiores, gingivorragia y metrorragia de tres días de evolución. Todo ello coincidiendo con cuadro de faringitis aguda sin fiebre. No presentando otra sintomatología hemorrágica ni infecciosa.

Antecedentes personales

- No alergias medicamentosas conocidas. No hábitos tóxicos.
- Faringitis y otitis leves de repetición. Trombocitopenia inmune diagnosticada hace 20 años y en seguimiento en centro privado. Sin otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés.
- No antecedentes familiares hemorrágicos y/o trombóticos.
- No tratamiento habitual.

Exploración física

Buen estado general. Auscultación cardio-pulmonar: anodina. Abdomen blando y depresible, sin signos de irritación peritoneal. No hepatoesplenomegalia palpable ni adenopatías. Presencia de petequias en múltiples localizaciones (piernas, brazos y abdomen), no dolorosas ni pruriginosas, que no desaparecen a la vitropresión.

Pruebas complementarias

- Hemograma: leucocitos $6,3 \times 10^9/L$, fórmula normal, hemoglobina 13,8 g/dL, plaquetas $2 \times 10^9/L$.
- Bioquímica: Glucosa 98 mg/dL, creatinina 1,15 mg/dL, proteínas totales 7.9 g/dL, LDH 118 U/L, enzimas hepáticas sin alteraciones.
- Coagulación básica: sin alteraciones.
- Serologías: VIH, VHC, VHB, lúes, toxoplasma, VVZ, CMV: negativo. VEB IgG: positivo.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

1. Durante el ingreso la paciente recibe tratamiento corticoideo a dosis de 1 mg/kg/día e inmunoglobulinas a dosis de 1 g/kg/día durante 2 días, presenta una respuesta completa, obteniendo cifras de plaquetas > 100.000 y sin complicaciones hemorrágicas ni infecciosas a lo largo del ingreso. Es dada de alta el 30/09/2019 con tratamiento corticoideo en pauta descendente, y seguimiento ambulatorio en consultas externas de Hematología.
2. Tras 3 meses de seguimiento ambulatorio, manteniendo cifras de plaquetas normales sin tratamiento, presenta nuevo brote con 8.000 plaquetas y clínica de diátesis hemorrágica cutánea (petequias) y mucosa (gingivorrabia), llegando a precisar ingreso hospitalario y nuevo tratamiento con corticoides + IgIV.
3. Coincidiendo con resultados positivos de autoinmunidad solicitados durante el ingreso previo, la paciente informa de que su madre ha sido diagnosticada en otro centro de hipogammaglobulinemia (IgG 50 mg/dL) y déficit de linfocitos B. Por todo ello, se amplía estudio.
4. Resultados de estudio realizado en noviembre de 2020:
 - a) Inmunoglobulinas: Déficit de IgG (438 mg/dL) e IgA (52 mg/dL), IgM normal.
 - b) Autoinmunidad: ANA positivo.
 - c) Proteinograma sin presencia de componente monoclonal.
 - d) Poblaciones linfocitarias: Linfocitos totales 1130. Linfocitos B 37/mL, aumento de linfocitos B CD21 low. Linfocitos T, CD3, CD4, CD8 y NK normales.
 - e) Pruebas de imagen (Rx tórax y ecografía de abdomen): normales.
6. Ante los hallazgos descritos en el punto anterior, se deriva a la paciente a consultas de Medicina Interna (inmunodeficiencias) para la valoración y seguimiento conjunto. Es diagnosticada de inmunodeficiencia común variable (IDCV).
7. Candidata a vacunación de neumococo, se objetiva ausencia de respuesta vacunal.
8. Dada la estabilidad, tanto clínica como analítica de la paciente, no ha precisado tratamiento activo hasta la actualidad, en caso de infección grave y/o nuevo brote de PTI, se instauraría tratamiento sustitutivo de forma indefinida.

DISCUSIÓN

Aunque en la literatura faltan criterios estrictos para definir la PTI secundaria, este término se utiliza generalmente cuando la PTI se desencadena por una infección, un fármaco o cuando se asocia a una enfermedad subyacente existente o concomitante

Según los datos de la literatura disponible, la prevalencia de la PTI secundaria se encuentra en torno a un 15-20% de los casos de PTI en adultos y < 3% en niños¹.

Las principales causas de PTI secundaria en adultos son las neoplasias hematológicas (predominantemente los síndromes linfoproliferativos), infecciones víricas y enfermedades autoinmunes²⁻³.

Además de una anamnesis y exploración física exhaustiva, el examen inicial ante la sospecha de PTI secundaria debe incluir junto con una analítica básica, la determinación de proteinograma, inmunoglobulinas, perfil de autoinmunidad, serologías víricas y un frotis de sangre periférica.

La IDCV es una inmunodeficiencia primaria caracterizadas por niveles séricos reducidos de IgG, IgA y/o IgM, con una producción de anticuerpos disminuida y una respuesta de estos alterada. Se considera la inmunodeficiencia primaria más prevalente, y la mayoría de los pacientes son diagnosticados entre los 20 y los 40 años⁴.

La trombocitopenia inmune es la manifestación autoinmune más frecuente en pacientes con IDCV⁴.

Las indicaciones de tratamiento de la PTI secundaria a IDCV son similares a las de la PTI primaria, siendo la primera línea de tratamiento la combinación de corticoterapia e inmunoglobulinas intravenosas (IgIV)⁵.

Sin embargo, a diferencia de la PTI primaria, en la PTI asociada a IDCV debe evitarse el uso a largo plazo de prednisona/prednisolona⁶.

Dentro de este grupo de pacientes, en aquellos casos en los que no haya respuesta o existe recaída tras ciclos cortos de corticoides, se ha demostrado la alta efectividad del rituximab⁶.

Dada la existencia de un mayor riesgo de infecciones por gérmenes encapsulados (especialmente *S. pneumoniae*) en esta población, estaría indicada y se recomienda la terapia sustitutiva a largo plazo con IgIV tras el tratamiento con rituximab⁷.

En aquellos casos refractarios a corticoterapia y rituximab, la esplenectomía podría ser una opción para considerar. Dada la baja tasa de respuesta a la vacunación frente al neumococo en este grupo de pacientes, asociado al alto riesgo de infección, se recomienda en caso de esplenectomía, mantener un tratamiento sustitutivo posterior con IgIV y antibioterapia empírica de forma indefinida⁶.

DIAGNÓSTICO

Trombocitopenia inmune secundaria e inmunodeficiencia variable común (IDVC).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailer L.** Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014;124(22):3308-15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25305203/>
2. **Cines DB, Blanchette VS.** Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002;346(13):995-1008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11919310/>
3. **Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al.** Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol*. 2017 Jun;92(6):493-500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240787/>
4. **Tinazzi E, Osti N, Beri R, Argentino G, Veneri D, Dima F, Bason C, Jadav G, Dolcino M, Puccetti A, Lunardi C.** Pathogenesis of immune thrombocytopenia in common variable immunodeficiency. *Autoimmun Rev*. 2020 Sep;19(9):102616. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682985/>
5. **Cunningham-Rundles C, Bodian C.** Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999 Jul;92(1):34-48. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10413651/>
6. **Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C, Galicier L, Dechartres A, Berezne A, et al.** Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J Haematol*. 2011 Nov;155(4):498-508. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21981575/>
7. **Levy R, Mahévas M, Galicier L, Boutboul D, Moroch J, Loustau V, et al.** Profound symptomatic hypogammaglobulinemia: A rare late complication after rituximab treatment for immune thrombocytopenia. Report of 3 cases and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014 Oct;13(10):1055-63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25183241/>

TROMBOCITOPENIA DURANTE EL EMBARAZO CON TROMBOCITOPENIA FETAL AÑADIDA

López Peña A, Fernández Cuezva A, Herrero Gutiérrez M, López Gómez PE, Rodríguez Lefler C, Obregón Membreño JE, González Resina R, Etxebarria Bahillo L, Villarroya Martínez L, Monleón Gil R, Caballero Navarro G, Ordás Miguélez MS

Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Clínico Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso clínico de una paciente gestante con trombocitopenia moderada. Dentro de las posibilidades diagnósticas tenemos que pensar inicialmente en trombocitopenia gestacional (fisiológica), asociación con trastornos intrínsecos del embarazo (HELLP, preeclampsia...) o en una causa autoinmune (PTI), teniendo en cuenta que el diagnóstico en este caso siempre es de exclusión.

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta

Mujer de 42 años, gestante de 16 semanas, derivada desde Ginecología en octubre de 2013 por trombocitopenia moderada.

Antecedentes personales

- Natural de Marruecos. No alergias medicamentosas conocidas. No hábitos tóxicos.
- G3P0A2 (2 interrupciones voluntarias). FUR 18/06/13.
- No antecedentes médico-quirúrgicos de interés.
- No antecedentes familiares hemorrágicos y/o trombóticos.
- En tratamiento con tardyferon 1 cp diario + yodocefol 1 cp diario.

Enfermedad actual

Hallazgo de trombocitopenia moderada en analítica del primer trimestre (primera analítica en España). Refiere facilidad para la aparición de hematomas ante traumatismos mínimos desde la infancia. No sangrado mucoso ni en otra localización. No sintomatología infecciosa ni otra clínica acompañante.

Exploración física

Sin signos de diátesis hemorrágica. ACP: rítmica sin soplos, normofonesis. Abdomen: anodino. EEII: no edemas ni signos de TVP.

Pruebas complementarias

- Hemograma: WBC: $7,1 \times 10^9/L$ (CAN: $5 \times 10^9/L$), Hb 11,9 g/dL, plaquetas $85 \times 10^9/L$, VPM 7,8 fL, reticulocitos 2,93%. Frotis sp: anodino.
- Bioquímica: función tiroidea y metabolismo del hierro normales. Glucosa 83 mg/dL, creatinina 0,51 mg/dL, proteínas totales 7 mg/dL, LDH 180 U/L, enzimas hepáticas sin alteraciones.
- Coagulación básica: sin alteraciones.
- Estudio de autoinmunidad: negativo.
- Coombs directo negativo.
- Serologías: VIH, VHC, VHB, lúes negativos; Toxoplasma IgG, Rubeola IgG, CMV IgG positivos.
- Ecografía abdominal: normal.

DIAGNÓSTICO

Probable PTI en paciente embarazada.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

1. Dado el buen estado general de la paciente y la presencia de trombocitopenia moderada, permanece sin tratamiento y mantiene controles analíticos estrechos durante el embarazo. En la semana 41 de gestación se objetiva descenso de la cifra de plaquetas ($47 \times 10^9/L$), por lo que se decide ingreso desde consultas de Obstetricia el 03/04/14 para la realización de cesárea programada. Ante la sospecha de trombocitopenia periférica autoinmune y dada la cifra de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$, se inicia corticoterapia (prednisona) a dosis de 1 mg/kg/24 horas. Tras la valoración preanestésica, se decide administrar 1 pool de plaquetas previo a la cesárea, que se realiza el 04/04/14 sin complicaciones hemorrágicas maternas ni fetales. Se objetiva rápido aumento de plaquetas ($125 \times 10^9/L$) y posteriormente se realiza descenso progresivo de la dosis de corticoides en aproximadamente 2 semanas, manteniendo cifra de plaquetas $> 50 \times 10^9/L$ hasta la actualidad (**Figura 1**).
2. En el control analítico de la recién nacida destaca la presencia de trombocitopenia moderada ($60-80 \times 10^9/L$) sin otros hallazgos analíticos. Se encuentra asintomática desde el punto de vista de diátesis hemorrágica, por lo que se decide seguimiento en consultas de Pediatría. Inicialmente impresionaba de trombocitopenia inmune debido a los antecedentes maternos, pero dada la persistencia de trombocitopenia, se realiza aspirado y biopsia de médula

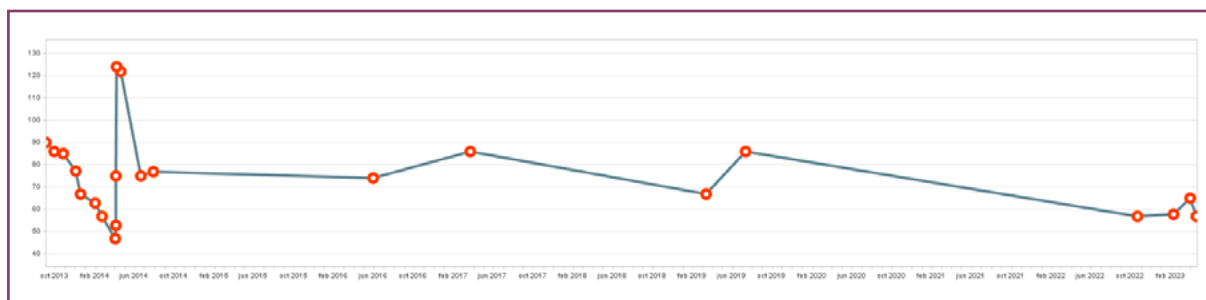


Figura 1. Evolución de la cifra de plaquetas

ósea en septiembre de 2019. En la biopsia se objetivan aislados megacariocitos de aspecto hipoplásico sin otros hallazgos concluyentes. En enero de 2020 se realiza estudio genético mediante secuenciación del exoma, detectándose dos alteraciones genéticas en heterocigosis: variante c.486G>A; p.(Met162Ile) en el gen *MYH9* y variante c.274_282del; p.(Thr92_Ser94del) en el gen *RUNX1*, ambas con patrón de herencia autosómico dominante.

- Ante los resultados del estudio genético de su hija y la presencia de trombocitopenia en ambas, se realiza el estudio genético de la paciente en junio de 2020, resultando portadora en heterocigosis de las dos variantes detectadas previamente en su hija. El seguimiento de la paciente en nuestras consultas se pierde en julio de 2014 y en enero de 2023 es remitida de nuevo desde Atención Primaria. Se amplía el estudio con aspirado/biopsia de médula ósea, en la que se observa una médula ósea normocelular con rasgos displásicos en megacariocitos y sin incremento blastos. En el panel mieloide se detecta mutación en *RUNX1*, *BCOR* y *DNMT3A* mediante NGS. No se objetivan alteraciones citogenéticas. Además, el estudio de agregación plaquetaria revela agregación deficiente inducida por ácido araquidónico, epinefrina, colágeno y TRAP, compatible con alteración funcional en el contexto de alteración molecular detectada. Con estos datos la paciente cumpliría criterios de Neoplasia mieloide con predisposición germinal y trastornos plaquetarios preexistentes según la clasificación de la OMS de 2022, y dentro de éstas al subtipo Neoplasia mieloide con mutaciones germinales en *RUNX1*¹.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- Dentro de las trombocitopenias hereditarias (TH) se incluye un grupo heterogéneo de enfermedades que pueden cursar con trombocitopenia aislada o afectar también a otros órganos y tejidos. No es infrecuente que las formas aisladas de TH sean catalogadas inicialmente como de origen autoinmune, ya que el diagnóstico de PTI se realiza por exclusión y en TH se requiere un alto índice de sospecha².
- El examen inicial de un paciente con trombocitopenia requiere una anamnesis exhaustiva incluyendo antecedentes personales y familiares de diátesis hemorrágica, citopenias y/o cualquier otra alteración hematológica. Si se sospecha TH, es necesario evaluar el volumen plaquetario medio y el frotis de sangre periférica, así como solicitar pruebas de función plaquetaria y valorar realizar estudio molecular³.

- Las pruebas genéticas y la utilización de NGS están cambiando el paradigma del diagnóstico en Hematología y en TH en concreto, ya que permiten identificar mutaciones en genes responsables y enfermedades que previamente estaban infradiagnosticadas.
- El interés de este caso radica en que el diagnóstico de la paciente se realiza a partir de los resultados obtenidos en su hija, lo que nos hace replantear el algoritmo diagnóstico ante un paciente con trombocitopenia de cualquier grado.
- La enfermedad asociada con *MYH9* se asocia con macrotrombocitopenia y manifestaciones extrahematológicas como pérdida de audición neurosensorial, enfermedad renal (glomerulonefritis inicialmente), cataratas preseniles y/o elevación de enzimas hepáticas⁴. Ni la paciente ni su hija presentan este tipo de alteraciones por el momento, quizás debido a que la variante detectada en *MYH9* no ha sido previamente registrada en la literatura ni asociada a un fenotipo específico, por lo que se considera de significado incierto.
- Los pacientes con neoplasias mieloides con predisposición germinal, en nuestro caso con trastorno plaquetario preexistente y mutación en *RUNX1*, presentan aumento del riesgo de leucemia mieloide aguda¹. Además, en esta paciente, se han detectado mutaciones en *BCOR* y *DNMT3A*, ambas descritas en leucemia mieloide aguda. Por este motivo, la paciente precisa seguimiento estrecho y un adecuado consejo genético (no se ha realizado el estudio en hermanos ni padres por el momento) y está pendiente de valorar la mejor opción terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF et al.** The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732831/>
2. **Nurden AT, Nurden P.** Inherited thrombocytopenias: history, advances and perspectives. *Haematologica*. 2020;105(8):2004-19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32527953/>
3. **Pecci A.** Diagnosis and treatment of inherited thrombocytopenias. *Clin Genet*. 2016; 89:141-53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25920516/>
4. **Savoia A, Pecci A.** MYH9-Related Disease. 2008 Nov 20 [Updated 2021 Feb 18]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM et al. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301740/>

MANEJO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE EN UN PACIENTE MAYOR

Auria Caballero C

Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de un paciente mayor con púrpura trombocitopénica inmune (PTI) corticodependiente con estudio de autoinmunidad y medular compatibles con la normalidad, sin existir causa coexistente asociada.

El paciente se mantiene estable y sin clínica hemorrágica (cifras de plaquetas entre 70 y $90 \times 10^9/L$) sólo a dosis altas de corticoides. Ante la necesidad de mantener el corticoide a estas dosis, el paciente presenta mala tolerancia.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de las diferentes opciones terapéuticas existentes y el manejo de las mismas tras la primera línea de tratamiento, teniendo en cuenta las preferencias del paciente, las respuestas y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad.

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta

Trombocitopenia persistente en paciente mayor.

Historia clínica

Presentamos el caso de un paciente de 89 años con antecedentes médicos de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hiperplasia benigna de próstata, gammapatía monoclonal IgA Lambda e infección por virus de hepatitis B, anti VHbC positivo, PCR VHB: negativo.

En febrero del 2021, el paciente acude a Urgencias con petequias generalizadas y trombope-
nia grave, iniciándose corticoterapia con prednisona a dosis de 1 mg/kg, obteniéndose buena
respuesta ($137 \times 10^9/L$).

A los 5 meses, tras la suspensión de tratamiento, el paciente presenta un nuevo episodio. Se
amplía el estudio, con exámenes de autoinmunidad y medular compatibles con la normali-
dad, sin existir causa coexistente asociada. El paciente presenta una buena respuesta a corti-
coterapia a dosis altas, manteniéndose la cifra plaquetar de $90-110 \times 10^9/L$.

Pruebas complementarias

- Hemograma: dentro de los parámetros normales a excepción de la trombopenia grave.
- Bioquímica: dentro de los parámetros normales.
- Frotis y CMF de sangre periférica: sin alteraciones morfológicas ni inmunofenotípicas relevantes.
- Marcadores tumorales: normales.
- Coombs directo: negativo.
- Hormonas tiroideas: TSH: 2.54. T4 libre 0,95.
- Serologías: VHB, VHC, VIH, CMV, VEB, Lúes: negativo.
- Proteinograma: dentro de los parámetros normales.
- Inmunoglobulinas: normales.
- Ag. de *H. pylori*: negativo.
- Ecografía abdominal: hígado, vesícula biliar, vía biliar, páncreas, retroperitoneo superior, grandes vasos retroperitoneales, bazo y riñones morfoestructuralmente normales. Vejiga urinaria vacía: no valorable. Hígado y bazo de tamaño y morfoestructura normal. Eje mayor esplénico de 8,5 cm.
- Ac. antiplaquetares: 32.6. Positivo.
- Anticuerpos S. antifosfolipídicos: negativos, Ac. lúpico ligeramente positivo. Resto del estudio de autoinmunidad negativo.

A principios de 2022, el paciente acude nuevamente a Urgencias por trombopenia grave ($4 \times 10^9/L$ plaquetas) y clínica de diátesis hemorrágica con presencia de petequias generalizadas y melenas.

En ese momento, se decide nuevamente inicio de tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día y tratamiento con inmunoglobulinas, con buena respuesta. Tras 3 meses de tratamiento, el paciente precisaba dosis relativamente altas de prednisona para mantener un recuento de plaquetas adecuado y el paciente presentó un episodio de descompensación diabética, requiriendo tratamiento antidiabético adicional.

DIAGNÓSTICO

Estamos, por tanto, ante un paciente diagnosticado de PTI persistente (han pasado 6 meses del diagnóstico inicial), corticodependiente. En ese momento se plantea la 2.^a línea de tratamiento, teniendo en cuenta que nuestro paciente es mayor con comorbilidades.

Debido a que el paciente prefería un fármaco oral, se inició tratamiento con eltrombopag a dosis de 50 mg/d. Dos semanas después del inicio de la terapia con eltrombopag, su recuento de plaquetas aumentó a $72 \times 10^9/L$ y, durante los siguientes 12 meses, fluctuó entre $59 \times 10^9/L$ y $88 \times 10^9/L$.

Dada la estabilidad plaquetar, se decide comenzar la reducción del tratamiento. Se redujo gradualmente a 25 mg diarias, y 2 semanas después a 25 mg en días alternos. Con esa dosis, el recuento de plaquetas disminuyó a $30 \times 10^9/L$, lo que provocó el regreso a 25 mg en diarios.

En el momento actual, el paciente se mantiene estable con el tratamiento con cifra plaquetar $80-100 \times 10^9/L$ con tratamiento con eltrombopag a dosis de 25 mg/diarios.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- Estamos ante un paciente con una PTI corticodependiente, que presenta tanto estudio de autoinmunidad como medular compatibles con la normalidad, sin existir causa coexistente asociada. La presencia de anticuerpos antiplaquetarios, a pesar de que no existiera evidencia contrastada de la utilidad del empleo, nos permite confirmar la sospecha diagnóstica.
- Respecto al inicio de la 2.^a línea de tratamiento, la decisión se debe tomar fundamentalmente en función de la clínica hemorrágica y las preferencias del propio paciente. El objetivo de la misma es conseguir reducir la toxicidad de los tratamientos a largo plazo y mantener una cifra plaquetar estable.
- En pacientes mayores, las guías internacionales recomiendan los análogos de trombopoietina (TPO-RA) sobre rituximab y rituximab sobre la esplenectomía. Al comparar los TPO-RA entre ellos, no se recomienda uno sobre el otro, sino que aconsejan la toma de decisiones consensuada entre paciente y facultativo.
- En las guías clínicas actuales recomiendan valorar la disminución de la dosis de AR-TPO si el recuento de plaquetas se mantiene estable ($50 \times 10^9/L$ - $100 \times 10^9/L$) y esa respuesta es mantenida durante al menos 6 meses sin tratamientos concomitantes ni eventos hemorrágicos.
- Las recomendaciones también documentan que si los niveles de plaquetas caen por debajo de $30 \times 10^9/L$ o aparecen eventos hemorrágicos, se aconseja reintroducir tratamientos farmacológicos a la dosis mínima necesaria para desencadenar una respuesta. Con mayor frecuencia, los medicamentos reintroducidos se basan en el mismo TPO-RA, pero es posible cambiar de eltrombopag a romiplostim o viceversa.
- El objetivo de la presentación de este caso es revisar las opciones terapéuticas de segunda línea para el tratamiento de la PTI en pacientes mayores y valorar qué pacientes se puede beneficiar de la reducción e incluso suspensión de TPO-RA de manera segura.

BIBLIOGRAFÍA

Carpenido M, Cantoni S, Coccini V, Fedele M, Morra E, Pogliani EM. Feasibility of romiplostim discontinuation in adult thrombopoietin-receptor agonist responsive patients with primary immune thrombocytopenia: an observational retrospective report in real life clinical practice. *Hematol. Rep.* 2015;7(1):5673. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25852848/>

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

Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia [published correction appears in *Blood Adv.* 2020;4:252]. *Blood Adv.* 2019;3(23):3829-66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31945156/>

Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-817. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770441/>

Santoro C, Volpicelli P, Baldacci E, Ferrara G, Di Rocco A, Ferretti A, et al. Repeated successful use of eltrombopag in chronic primary immune thrombocytopenia: description of an intriguing case. *Clin. Case. Rep.* 2017;5(8):1385-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28781864/>

MIELOFIBROSIS SECUNDARIA EN UN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Manasa González Arias A, Jacome Yerovi C, García Laro S, Rodríguez González R, Balo Pérez L, Díaz Goizueta MM, Bengochea Casado ML, Requena Rodríguez MJ, Berberana Fernández de Murias M, Rianza Grau R, Sánchez Godoy P, Herrero Carrasco C

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés (Madrid).

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad adquirida caracterizada por la destrucción de plaquetas y la producción deficiente de estas por parte de los megacariocitos. El tratamiento inicial recomendado será los que presenten un mecanismo de acción rápido como glucocorticoides o la inmunoglobulina intravenosa (IGIV), aunque un porcentaje de ello no mantendrán la respuesta y precisarán tratamiento de segunda línea.

Es el caso de los agonistas del receptor de trombopoyetina recombinante (TPO-RA), como el romiplostim o eltrombopag, que estimulan producción de plaquetas, con una tasa de respuesta plaquetaria entre 50-90%, dependiendo de los criterios utilizados. Aunque mantienen una buena seguridad y tolerabilidad, debido a su mecanismo de acción, en algunos casos se puede desarrollar fibrosis de reticulina y/o fibrosis de colágeno (1-4%), siendo generalmente reversible y dependiente de la dosis.

Presentamos el caso de nuestro hospital de una mujer de 65 años, diagnosticada en el año 2000 de una PTI crónica refractaria a múltiples tratamientos, que recibió romiplostim en 2021 durante un periodo de 4 meses, presentando como efecto adverso una mielofibrosis secundaria.

CASO CLÍNICO

Mujer de 65 años, con hipertensión arterial e hipotiroidismo autoinmune, que fue diagnosticada de una PTI crónica en el año 2000, tras presentar epistaxis y petequias. Recibió ciclos de corticoesteroides e inmunoglobulinas, pero debido a que se objetivó corticodependencia, se decide esplenectomizar ese mismo año.

Durante su larga evolución ha presentado múltiples recaídas que fueron tratadas con esteroides. Recibe rituximab en el año 2006 con respuesta completa hasta 2009, que presenta una recaída con cifra de plaquetas alrededor 30.000/mm³ sin datos de diátesis hemorrágica.

No precisó tratamiento hasta febrero de 2011 que, coincidiendo con una infección ginecológica se pautan inmunoglobulinas, con buena tolerancia y rápido ascenso en la cifra de plaquetas. En mayo de 2011 nueva recaída, recibió rituximab (4 dosis semanales) y corticoides con respuesta tardía, precisando un nuevo ciclo de inmunoglobulinas.

En febrero 2013, por nueva recaída, inicia agonistas de los receptores de la trombopoyetina-eltrombopag de 75 mg/día. Desde el inicio de este tratamiento ha presentado trombopenia de < 50.000 plaquetas, pero sin clínica hemorrágicos salvo en episodios puntuales, coincidiendo con infecciones respiratorias, que se tratan con corticoides. Posteriormente presenta múltiples recaídas en enero/15, diciembre/18, febrero/19 y septiembre/20, se decide suspender eltrombopag en 2021.

Se inicia romiplostin como alternativa. Inicialmente, presenta respuesta al tratamiento; sin embargo, tras cuatro meses de tratamiento, precisa aumento progresivo de la dosis hasta 9 µg/kg/ semana. En este momento, la enferma desarrolla anemia con hb 10,9 g/dl, sin otra citopenia. En el frotis de sangre periférica se observa un cuadro leucoeritroblástico. El aspirado de médula ósea fue seco y en la biopsia de médula ósea se confirma la fibrosis grado 2. La paciente fue diagnosticada de mielofibrosis de grado 2 inducida por romiplostin. Por lo que se suspende TPO-RA, mejorando la anemia y desapareciendo el cuadro leucoeritroblástico.

En marzo de 2023 ingresa por presentar nueva recaída de su PTI con plaquetas < 10.000 sin signos de sangrado, por lo que se decide tratamiento con inhibidores del SYK, con respuesta completa tras 4 semanas de tratamiento

DISCUSIÓN

El romiplostin es un agonista del receptor de TPO, con capacidad de estimular la proliferación de megacariocitos y su diferenciación, aumentando la producción de plaquetas. El mecanismo de acción se debe a la activación de la vía JAK2/STAT. En nuestro caso, la dosis utilizada se fue incrementando hasta un máximo de 9 µg/ kg para mantener un recuento de plaquetas > 50.000/mm³, con la aparición de una mielofibrosis secundaria que se sospecha tras la aparición de anemia y cuadro leucoeritroblástico en sangre periférica, y posterior confirmación con la biopsia de médula ósea, coincidiendo cronológicamente con el romiplostin.

Parece que este aumento de la reticulina en la médula ósea es el resultado de la estimulación del receptor de la TPO, que conlleva un aumento de la cantidad de megacariocitos en la médula ósea y, como consecuencia, liberara citocinas. Además, tanto la edad avanzada como la esplenectomía podrían estar asociadas con grados más altos de fibrosis.

En nuestro caso, desde el inicio de romiplostin hasta el diagnóstico de mielofibrosis transcurren 4 meses. Kuter *et al.* demostró que la reticulina de la médula ósea aumentó después de 7 semanas de tratamiento con romiplostin; sin embargo, el nivel de reticulina volvió al valor inicial 14 semanas después de romiplostin discontinuación.

Estudios más avanzados revelaron que aproximadamente 1-4% de los pacientes con PTI crónica que recibieron romiplostin presentan un aumento de los niveles de reticulina en

la médula ósea, generalmente reversible y dependiente de la dosis. En su momento no se realizó reevaluación de médula para valoración de la resolución del cuadro, sino solamente nos basamos en valores analíticos con la resolución de la citopenia y del cuadro leucoeritroblástico.

CONCLUSIONES

- Destacar que, a pesar de la buena eficacia de los agonistas TPO-RA, debemos tener en cuenta que más allá de las reacciones adversas comunes como infección del tracto respiratorio, trombocitopenia tras discontinuación de tratamiento, trombocitosis, cefalea, etc., existen otras como la que presenta nuestro caso que debemos tener en consideración.
- La mielofibrosis inducida por TPO-RA es una entidad rara, sin un consenso claro en cuanto cómo monitorizar la fibrosis de la médula ósea en pacientes en tratamiento con TPO-RA.

BIBLIOGRAFÍA

Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009 Mar 5;113(10):2161-71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18981291/>

Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*. 2019 Jun;104(6):1112-1123. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31073079/>

Gonzalez MF, Freeman JK. Myelofibrosis associated with romiplostim treatment in a patient with immune thrombocytopenia. *Case Rep Hematol*. 2012;2012:318597. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22937324/>

Janssens A, Rodeghiero F, Anderson D, Chong BH, Boda Z, Pabinger I, Červínek L, Terrell DR, Wang X, Franklin J. Changes in bone marrow morphology in adults receiving romiplostim for the treatment of thrombocytopenia associated with primary immune thrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2016 Jun;95(7):1077-87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27130310/>

Kim HY, Park SW, Kim JH, Kang JH, Lee WS, Song HN. Romiplostim-related myelofibrosis in refractory primary immune thrombocytopenia: A Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(25):e15882. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31232923/>

Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, Viallard JF, Macik G, Rummel M, Nie K, Jun S. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013 May;161(3):411-23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23432528/>

Rashidi A, Rouillet MR. Romiplostim-induced myelofibrosis. *Blood*. 2013 Sep 19;122(12):2001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24175353/>

NEUTROPENIA Y TROMBOCITOPENIA EN PACIENTE CON CELIAQUÍA

Leal A

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de trombopenia inmune primaria en niños y en adultos es similar, en torno a 0,2-0,4 por 10.000 habitantes por año, aunque es más frecuente que esta se cronifique en adultos. La decisión sobre el inicio de tratamiento se basa en el recuento de plaquetas, riesgo individual de sangrado o clínica hemorrágica.

Las opciones de tratamiento se han incrementado en los últimos años. Los corticoides siguen siendo el estándar de primera línea, en adición a las inmunoglobulinas en caso de requerirse un rápido incremento de cifras de plaquetas, hemorragias activas o en aquellos casos en los que los corticoides no sean una opción adecuada. Ante la ausencia de respuesta o recaída tras primera línea de tratamiento, se considera una segunda línea. Dentro de esta línea de tratamiento, se dispone de los agonistas de receptores de trombopoyetina (TPO-RA), la esplenectomía o el rituximab.

Existen 3 agentes TPO-RAs aprobados en la actualidad: romiplostim, eltrombopag y avatrombopag. Es posible además realizar cambio de agente para alcanzar respuesta, debido a sus diferencias en estructura molecular, perfil de toxicidad, sitios de unión sobre receptores y diferencia de activación de señalización intracelular.

HISTORIA CLÍNICA

Diagnosticado de trombopenia y neutropenia a los 14 años de edad. Clínicamente había presentado epistaxis de repetición, bilaterales, de difícil control, precisando taponamientos nasales en varias ocasiones. No historia de infecciones previas y serologías negativas (incluyendo parvovirus, leishmania, virus herpes 6). Respecto a sus antecedentes personales, había sido diagnosticado de celiacía en 2015, con buena evolución tras suspensión del gluten de la dieta, y, presentaba anticuerpos antitiroideos positivos sin afectación de la función tiroidea, manejado de forma conservadora por Endocrinología, sin otros antecedentes.

Al examen físico no presentaba linfadenopatía, hepatoesplenomegalia ni hematomas o petequias. El hemograma mostraba 2 ml/ μ L neutrófilos y 6×10^9 /L plaquetas. No alteración de la coagulación. Se realiza aspirado y biopsia de médula ósea, mostrando un número incrementado de megacariocitos, sin anomalías morfológicas, sugiriendo un origen periférico de las citopenias. Se realiza ecografía abdominal, que descarta hepatoesplenomegalia (bazo 12,5 cm).

Con estos estudios de exclusión se establece el diagnóstico de trombopenia inmune y, tras evidenciarse anticuerpos anti-neutrófilos positivos, se añade el diagnóstico de neutropenia inmune. Dada la afectación inmune a nivel hematológico, tiroideo y digestivo, se solicitó valoración por Inmunología, quienes descartaron afectación humoral y/o celular, evidenciando únicamente leve descenso de células NK, confirmándose en varias determinaciones. Asimismo, se realizó panel de secuenciación masiva de inmunodeficiencias primarias, sin identificarse variantes patogénicas.

Respecto a la trombocitopenia, dada la epistaxis, se inició tratamiento de 1.ª línea con inmunoglobulinas y corticoides, con buena respuesta, pero leve y transitoria, con desarrollo de efectos secundarios a corticoides como acné, fenotipo Cushing e hipersensibilidad. Se decide entonces iniciar tratamiento de 2.ª línea con análogos del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA), con pauta de eltrombopag a 50 mg cada 24 horas, alcanzando buena respuesta desde $30 \times 10^9/L$ plaquetas basales a cifras en torno a $85-100 \times 10^9/L$ plaquetas. Posteriormente se disminuye la dosis a 25 mg cada 48 horas, manteniéndose la cifra de plaquetas estables durante 6 meses. Al séptimo mes del diagnóstico se evidencia recaída con trombopenia de $30 \times 10^9/L$ plaquetas y clínica hemorrágica consistente en epistaxis, gingivorragia y aparición de petequias, por lo que se incrementa la dosis de eltrombopag primero a 25 mg cada 24 horas y, tras escasa respuesta, se incrementa hasta 75 mg cada 24 horas.

Con esta dosis mantiene cifras en torno a $60 \times 10^9/L$ plaquetas, sin clínica hemorrágica, durante los siguientes 6 meses. En ese momento es remitido a consultas de Hematología de adultos. Durante el seguimiento, el paciente expresa inconformidad respecto a las interacciones de eltrombopag con los alimentos, lo cual entorpecía sus actividades sociales. Por este motivo se plantea cambio de agente y se inicia romiplostim $3 \mu g/kg$ en pauta semanal, sin objetivarse respuesta. Un mes más tarde el paciente presenta cifras de hasta $6 \times 10^9/L$ plaquetas y precisa administración de inmunoglobulinas e incremento de dosis de romiplostim hasta $5 \mu g/kg$, con respuesta transitoria.

Por preferencias del paciente en cuanto a vía de administración del fármaco, no se incrementa la dosis hasta $10 \mu g/kg$ y se decide el cambio de agente a la opción por vía oral. Se inicia tratamiento con avatrombopag a 20 mg cada 24 horas. Durante los siguientes 6 meses precisa incremento de dosis de avatrombopag 40 mg al día y presenta algún episodio transitorio de trombocitosis extrema ($805 \times 10^9/L$ plaquetas), precisando suspensión del fármaco, sin asociarse a complicaciones trombóticas y con posterior reintroducción.

Desde enero de 2023 el paciente se encuentra con cifra de plaquetas estables (oscilantes entre $80-230 \times 10^9/L$) con dosis alternas de avatrombopag 40 mg/día al menos 4 días a la semana y dosis de 20 mg/día los días restantes. Desde el inicio de avatrombopag, los periodos en que las plaquetas descienden por debajo de $60 \times 10^9/L$, coinciden con procesos intercurrentes como las infecciones.

No ha presentado nuevas recaídas ni clínica hemorrágica, tampoco se ha administrado inmunoglobulinas recientemente. Respecto a las toxicidades, en alguna determinación analítica puntual ha presentado hipertransaminasemia leve, con ecografía abdominal sin datos patológicos y con posterior normalización de transaminasas.

DISCUSIÓN

Este caso de vida real refleja los resultados de eficacia expuestos en ensayos clínicos respecto a los receptores de la trombopoyetina y, más recientemente, de avatrombopag. Resulta un caso interesante dado que el paciente ha recibido los 3 agentes de los que disponemos en la actualidad, reflejando que el cambio de agente no necesariamente implica reducción de la efectividad o el desarrollo de resistencia cruzada, por lo que la selección de uno u otro agente se basa principalmente en el perfil de toxicidad, posología e incluso la preferencia del paciente.

En alguna publicación apuntan que avatrombopag podría ser candidato a agente TPO-RAs de elección, aunque son necesarios más estudios que comparen de forma directa a todos los agentes de TPO-RA, para determinar si existen diferencias clínicamente relevantes entre el empleo de uno u otro.

Respecto al uso de otras líneas de tratamiento, teniendo en cuenta los antecedentes inmunes del paciente, el rituximab podría ser un agente interesante a tener en cuenta en caso de recaída o pérdida de respuesta, como indicación fuera de uso.

BIBLIOGRAFÍA

AEMPS (2022). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Avatrombopag (Doptelet ®) en el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_70-2022-Avatrombopag.pdf

Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T, Liebman H, Lee S, Wojdyla M, Vredenburg M, Cuker A. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study. *Br J Haematol.* 2022 May;197(3):359-66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35179784/>

Deng J, Hu H, Huang F, Huang C, Huang Q, Wang L, Wu A, Yang J, Qin D, Zou W, Wu J. Comparative Efficacy and Safety of Thrombopoietin Receptor Agonists in Adults With Thrombocytopenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trial. *Front Pharmacol.* 2021 Jul 28;12:704093. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34393785/>

Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Recomendaciones del GEPTI, Grupo de Trabajo de la SEHH. Disponible en: <https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf>

Gao Y, Liu Q, Shen Y, Li Y, Shao K, Ye B, Shen Y, Zhou Y, Wu D. Effect of avatrombopag in the management of severe and refractory chemotherapy-induced thrombocytopenia (CIT) in patients with solid tumors. *Platelets.* 2022 Oct 3;33(7):1024-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35040375/>

Song AB, Al-Samkari H. An updated evaluation of avatrombopag for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022 Aug;18(8):783-91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35793401/>

Song AB, Al-Samkari H. Emerging data on thrombopoietin receptor agonists for management of chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol.* 2023 May;16(5):365-375. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37039010/>

DOS GESTACIONES Y UNA PACIENTE DIAGNOSTICADA DE TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA

Moreno Carbonell M, Pérez Corral A, Pascual Izquierdo C, Llácer Ferrandis MJ

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Mujer primigesta de 30 años derivada a Consultas Externas de Obstetricia para valoración y seguimiento por hallazgo de trombocitopenia de $25 \times 10^9/L$ plaquetas en el control analítico de la semana 24.

La paciente presentaba un antecedente de trombocitopenia inmune primaria de diagnóstico en la infancia, con respuesta completa tras el tratamiento con corticoides y sin seguimiento posterior, sin otros antecedentes de interés. Sin datos de clínica hemorrágica a la anamnesis y a la exploración física.

El estudio de laboratorio mostró una trombocitopenia moderada de $25 \times 10^9/L$ con frotis de sangre periférica que confirmaba la cifra de plaquetas, con hasta un 6% de plaquetas de gran tamaño, sin otras alteraciones en el resto de los estudios de bioquímica y coagulación. En pruebas complementarias, estudio de funcionalismo plaquetario PFA-100 COL-EPI y COL-ADP > 300.

Dado el antecedente referido, se inició tratamiento con prednisona a dosis de 0,5 mg/kg/d. Se administró tratamiento con IgG intravenosas a dosis de 0,5 g/kg/d por la nula respuesta a los esteroides. Tampoco hubo respuesta al tratamiento con IgG IV.

La clínica hemorrágica durante la evolución fue leve y presentó episodios ocasionales de gingivorragia y petequias en miembros inferiores y en abdomen. Dada la refractariedad al tratamiento, con cifras de plaquetas entre $18-25 \times 10^9/L$, se inició tratamiento inmunosupresor con azatioprina 50 mg cada 12 horas con nula respuesta.

Se amplió el estudio con un aspirado/biopsia de médula ósea compatible con trombopenia megacariocítica. Citogenética sin alteraciones.

Se programó parto en la semana 37 de gestación, con un recuento basal de plaquetas de $18 \times 10^9/L$ mediante cesárea programada, con anestesia general y transfusión de 2 'pooles' de plaquetas previo de forma preventiva, sin sangrado ni otras incidencias, con un recuento de plaquetas post-transfusional de $40 \times 10^9/L$. Neonato sin complicaciones y con recuento de plaquetas normales.

Replanteándonos el diagnóstico ante la nula respuesta al tratamiento, se amplió el estudio con el análisis molecular de panel de genes seleccionados de trombocitopenia /trombopatías hereditarias. Se objetó la presencia de la mutación en ITGA2B (c. 3076C > T; p. Arg-1026Trp. VAF: 50%), variante descrita como causa de trombocitopenia hereditaria autosómica dominante.

Reinterrogada la paciente, refirió antecedentes familiares de trombocitopenia leve en la rama materna (madre, tío y abuela).

Tres años después, la segunda gestación de la paciente transcurrió sin incidencias con recuentos plaquetarios de $20-25 \times 10^9/L$ y clínica hemorrágica leve, con petequias y episodios de epistaxis y gingivorragias autolimitados, sin precisar tratamiento durante el embarazo. El parto por cesárea transcurrió sin incidencias con la transfusión de 2 'pooles' de plaquetas previo.

Actualmente, la paciente mantiene cifra basal de plaquetas de $30-40 \times 10^9/L$ sin clínica hemorrágica y mantiene seguimiento en consultas de Hematología, pendiente de completar el estudio familiar.

En este caso clínico, describimos una presentación inusual de trombocitopenia hereditaria en una mujer gestante con un antecedente de diagnóstico previo de PTI.

Los trastornos plaquetarios congénitos constituyen un grupo heterogéneo e infraestimado de enfermedades raras causadas por anomalías moleculares en genes que intervienen en la formación y/o en la función de las plaquetas. A pesar de que los pacientes presentan una mayor predisposición al sangrado mucocutáneo (epistaxis, gingivorragias, púrpuras, menometrorragia), existe una gran variedad individual, de manera que los pacientes pueden presentarse incluso asintomáticos y sin alteraciones analíticas durante muchos o incluso de por vida. Este riesgo es mayor en determinadas situaciones como traumatismos, cirugías o partos, e incluso aunque raramente, puede ocurrir una hemorragia grave con compromiso vital¹⁻³.

Hacemos hincapié en la importancia de la sospecha y el diagnóstico definitivo precoz mediante técnicas de análisis molecular, cuya aplicación se ha ido expandiendo notablemente en los últimos años, teniendo en cuenta que existe una relación entre el genotipo y el pronóstico y la gravedad de la enfermedad⁴⁻⁶.

El objetivo es ofrecer el mejor manejo y soporte hemostático y evitar el uso de tratamientos innecesarios durante largos periodos de tiempo, que pueden provocar toxicidad a los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, et al.** A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. Br J Haematol 2006;135(5):603-33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17107346/>
2. **Sánchez-Guiu I, Antón AI, Padilla J, et al.** Functional and molecular characterization of inherited platelet disorders in the Iberian Peninsula: results from a collaborative study. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25539746/>
3. **Palma-Barqueros V, Revilla N, Sánchez A, Zamora Cánovas A, Rodríguez-Alén A, Marín-Quílez A, González-Porras JR, Vicente V, Lozano ML, Bastida JM, Rivera J.** Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview. Int J Mol Sci. 2021 Apr 26;22(9):4521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33926054/>

4. **Sivapalaratnam S, Collins J, Gomez K.** Diagnosis of inherited bleeding disorders in the genomic era. *Br J Haematol.* 2017;179(3):363-76.
5. **Bastida JM, Benito R, Lozano ML, Marín-Quílez A, Janusz K, Martín-Izquierdo M, et al.** Molecular Diagnosis of Inherited Coagulation and Bleeding Disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(7):695-707. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31041795/>
6. **Megy K, Downes K, Simeoni I, Bury L, Morales J, Mapeta R, et al; Subcommittee on Genomics in Thrombosis and Hemostasis.** Curated disease-causing genes for bleeding, thrombotic, and platelet disorders: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2019;17(8):1253-60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31179617/>

CUANDO EL FENOTIPO HEMORRÁGICO ES MÁS IMPORTANTE QUE LA CIFRA DE PLAQUETAS

Marcellini Antonio S¹, Valencia Castillo S¹, Torres Tienza A¹, Mosquera Tapia M¹, Jiménez Montero P¹, Osorio Manyari MA¹, Alonso Castronuño D², García Mateo A¹, Galán Álvarez, P¹, González Porras JR², Queizán Hernández JA¹, Bastida JM²

¹Servicio de Hematología, Complejo Asistencial de Segovia. ²Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca (USAL).

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta

Primigesta derivada del servicio de Ginecología por trombocitopenia moderada ($95 \times 10^9/L$) en el tercer trimestre de gestación.

Antecedentes familiares:

- Padre: sin historia de trombosis, sin historia de sangrado. Enfermedad desmielinizante.
- Madre: con déficit de alfa-1-antitripsina. G2A0V2. TVP en primera gestación.
- Abuela materna: histerectomizada a los 31 años por mioma uterino.
- Hermana: sin historia de trombosis, ni sangrado.

Antecedentes personales

- Varices en MMII.
- Monorrena con útero doble.
- Portadora heterocigota de la mutación alfa-1-antitripsina.
- Historia ginecológica: G1A0V0. A las 20 semanas, la ecografía morfológica muestra agenesia distal de falanges de mano izquierda, decidiendo continuar con gestación, se realiza amniocentesis sin encontrarse anomalías a nivel cromosómico: 46XX.

Historia actual

Primigesta de 28 años, de 37 semanas de gestación con trombocitopenia de $95 \times 10^9/L$ sin clínica de sangrado en el momento actual, la derivan por programación de cesárea por indicación obstétrica.

Exploración física

Útero grávido correspondiente a edad gestacional. Algunas equimosis en miembros inferiores de diferentes estadios. TA: 130/87 mmHg.

Pruebas complementarias

- Hemograma:
 - Hb: 11,8 g/dL; VCM: 84,7fL; Leucos: $9,01 \times 10^9/L$; Neutros: $7,24 \times 10^9/L$; Plaquetas: $91 \times 10^9/L$; VPM: 11,6fL.
- Frotis: anisotrombia, con plaquetas bien granuladas. No agregados plaquetarios. Resto sin alteraciones. No esquistocitos.
- Coagulación: normal.
- PFA:
 - Colag/Epi: > 300 seg.
 - Colag/ADP: 115 seg.
- Bioquímica con función renal y hepática: normales.
- Sistemático de orina, serologías virus hepatotropos y autoinmunidad: negativas.

DIAGNÓSTICO

Trombopenia gestacional vs. trombocitopenia inmune (PTI) en el embarazo.

EVOLUCIÓN

La paciente ingresó para cesárea programada con plaquetas $91 \times 10^9/L$. Como complicaciones presentó atonía uterina con hemorragia postparto que necesitó legrado e inserción de balón de Bakry y protocolo de transfusión masiva (PF = 7, CH = 22, P = 10) y tratamiento de soporte con fibrinógeno y antifibrinolíticos sin respuesta, por lo que se administró rFVIIa. Finalmente, necesitó histerectomía total puerperal conservando anejos y salpinguectomía izquierda. Además, al 7.º día postoperatorio se evidenció defecto de repleción en vena ovárica, requiriendo anticoagulación con heparina sódica y posterior tratamiento anticoagulante oral durante 3 meses, con prueba de imagen de control donde persistía trombosis, prolongándose hasta 6 meses.

En la reevaluación en la consulta tras el alta se objetiva trombocitopenia leve-moderada de larga evolución con ISTH-BAT score = 21 puntos.

- Epistaxis: muy frecuente durante la infancia con un episodio de taponamiento y cauterización (3).
- Cutáneo: hematomas frecuentes (1).

- Heridas: sangrado a veces > 10 min (1).
- Oral: sangrado de encías que requirió consulta (2).
- Dentista: extracciones de dientes con mucho sangrado que requirió puntos de hemostasia (3).
- Cirugías: accidente de tráfico con lesión de hombro derecho que requirió antifibrinolíticos (3).
- Metrorragia: menarquia a los 10 años, ciclos irregulares muy abundantes \pm 7 días, con amenización que requirió un ingreso hospitalario con toma de anticonceptivos desde los 14 años (4).
- Postparto: histerectomía con salpinguectomía izquierda tras politransfusión y necesidad de rFVIIa (4).

Además, la madre presenta trombocitopenia leve de larga evolución con VPM elevado (12fL) con ISTH-BAT score = 10 puntos.

- Cutáneo: hematomas frecuentes (1).
- Heridas: sangrado a veces > 10 min (1).
- Cirugías: salpinguectomía izquierda por hemosalpinx (4).
- Metrorragia: histerectomía total conservando anejos derechos y ovario izquierdo por menometrorragias, complicándose con hematoma en vagina y en ecografía dos hematomas más en cúpula y pared bajo recto izquierdo (4).

Debido a la presencia de trombocitopenia leve con clínica hemorrágica grave, se sospecha una trombocitopatía asociada, por lo que se deriva al centro de referencia, para diagnóstico integrado. En el frotis destaca la presencia de plaquetas grandes y grises; el estudio de función plaquetaria mediante agregometría de transmisión de luz muestra la alteración grave con colágeno y epinefrina, y moderado con ADP; la citometría de flujo muestra alteración grave en la secreción de gránulos densos y leve de gránulos alfa; la citometría de flujo muestra alteración grave en la secreción de gránulos densos y leve de gránulos alfa; el estudio molecular mediante secuenciación masiva (NGS) evidenció una variante *nonsense* heterocigota (c.DNA: c.C265T; p.Q89*) en *FLI1* (NM_001271012) no descrita previamente y clasificada como patogénica. Se realizó el cribado familiar, siendo la madre también portadora. El diagnóstico final fue trombocitopenia relacionada con FLI1 (FLI1-RT) (**Figura 1**).

DISCUSIÓN

La trombocitopenia en el embarazo presenta un mayor desafío para identificar con precisión la enfermedad responsable, porque muchas veces se superponen alteraciones clínicas, datos de laboratorio de diferentes entidades que ocasionan trombocitopenia; y es imprescindible definir la causa, porque varían desde la más frecuente y benigna, como la trombocitopenia gestacional, hasta aquellas que ponen en peligro la vida de la madre y del feto; por lo que el manejo también varía desde la observación hasta el parto urgente.

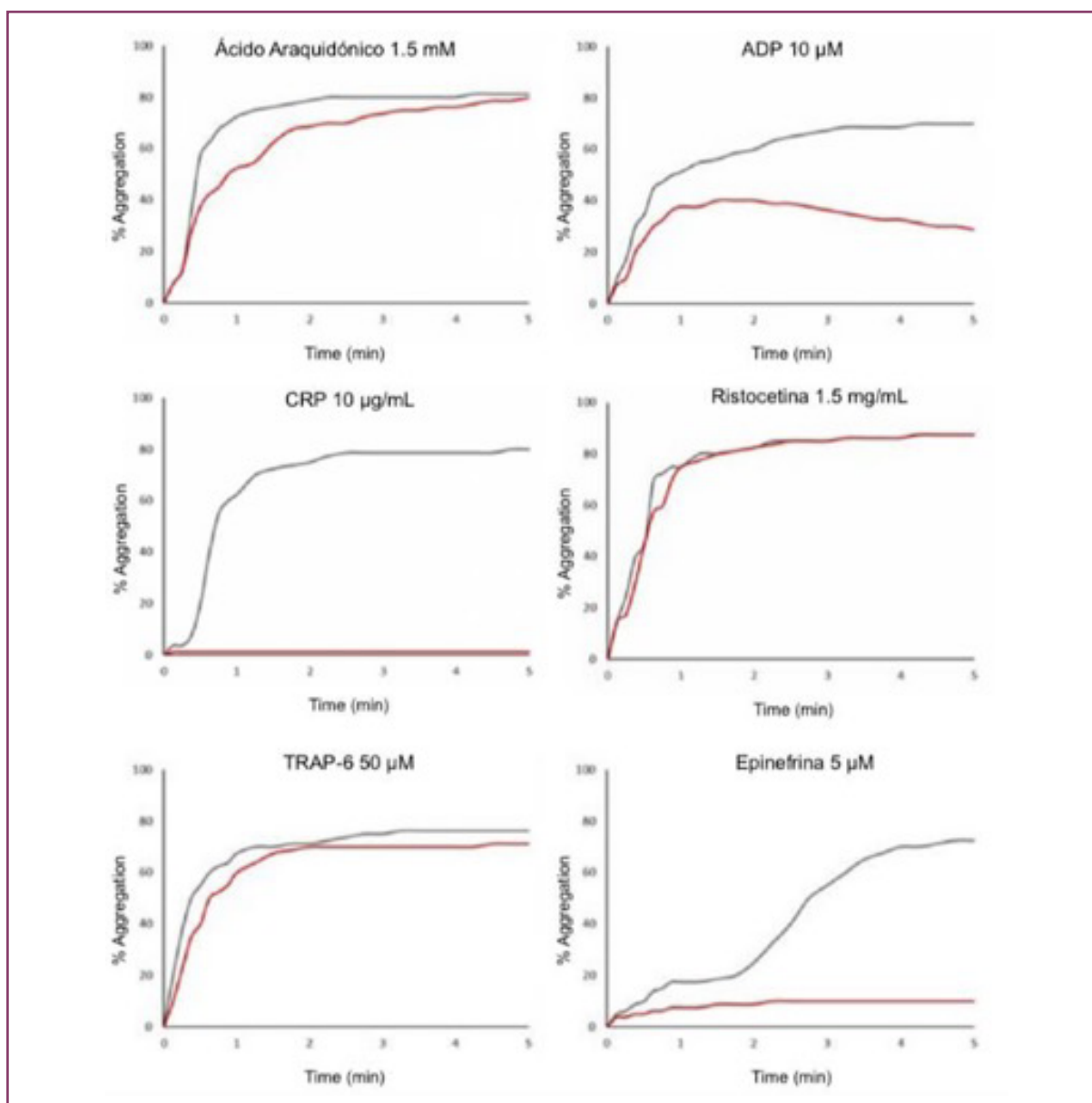


Figura 1. Agregometría (LTA)

Estudios poblacionales han demostrado que las cifras de plaquetas disminuyen un 10% durante el embarazo y la mayor caída se observa en el tercer trimestre, debido a la combinación de la hemodilución y al incremento del aclaramiento en relación con la activación plaquetaria¹.

La incidencia de la PTI en el embarazo es de un caso por cada 1.000-10.000 gestaciones. Es la causa más frecuente de trombocitopenia aislada en el primer trimestre de la gestación. Las mujeres con antecedentes de PTI pueden presentar exacerbaciones o recaídas².

Los primeros pasos son una buena evaluación completa del hemograma y la revisión del frotis de sangre periférica. Los antecedentes familiares y personales exhaustivos nos permitirán orientar el origen de la trombocitopenia. Una buena elaboración de las escalas de sangrado

como ISTH-BAT score, nos dará información del fenotipo hemorrágico y puede seleccionar a aquellos pacientes que requieren estudios más complejos para lograr un diagnóstico final³ (Figura 2).

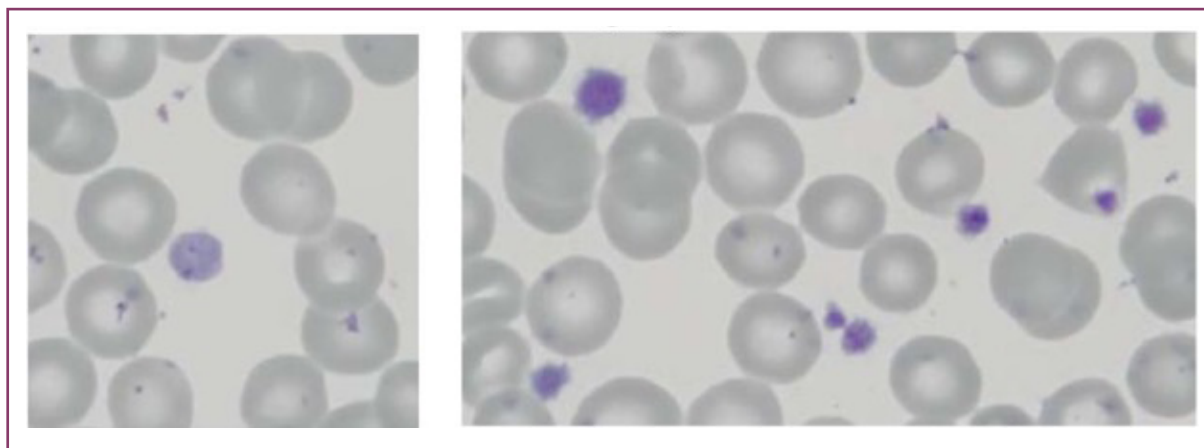


Figura 2. Frotis de sangre periférica

Dentro del diagnóstico diferencial de una trombocitopenia en el embarazo, siempre debemos tener en cuenta a las trombocitopenias hereditarias (TH) que varían en su fenotipo hemorrágico y sus recuentos de plaquetas (entre $20-130 \times 10^9/L$), según el defecto genético específico. Los recuentos de plaquetas, en esta entidad, no tienden a caer bruscamente durante el embarazo; y el sangrado no empeora repentinamente, a menos que haya un defecto superpuesto en la función plaquetar. La clínica de sangrado suele ser mucocutáneo, petequias, equimosis, epistaxis, menorragia y hemorragias gastrointestinales⁵.

Así, FLI1 es un factor de transcripción importante de la megacariopoyesis, produciendo una disfunción plaquetar por alteración de la secreción, con casi nulo almacenamiento de gránulos densos y presencia de gránulos α -gigantes⁴⁻⁶, y es el responsable de la entidad FLI1-RT. Las formas sindrómicas como el Síndrome de Jaconbsen y la trombocitopenia de Paris-Trousseau presentan la delección de FLI1 que altera la maduración de megacariocitos con plaquetas dismórficas y disfuncionales^{5,6}. Mientras que recientemente se ha descrito que variantes patogénicas heterocigotas en FLI1 provocan TH autosómico dominante con trombocitopatía asociada⁴.

En conclusión, en el diagnóstico diferencial de una trombocitopenia en el embarazo es importante incluir las trombocitopenias hereditarias, más aún si el paciente presenta mayor clínica de sangrado de lo esperado para sus cifras de plaquetas, pudiendo estar asociada una trombocitopatía. El diagnóstico integrado y multidisciplinar es clave para lograr un diagnóstico preciso que permitirá un mejor manejo clínico-terapéutico de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Lozano ML, Sanz MA, Vicente V.** Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Recomendaciones del grupo de trabajo de la SEHH y GEPTI. 2020. EDITA: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). <https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf>
2. **Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG.** A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003 Dec 15;102(13):4306-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12947011/>
3. **Gresele P, Orsini S, Noris P, et al.** BAT-VAL study investigators. Validation of the ISTH/SSC bleeding assessment tool for inherited platelet disorders: A communication from the Platelet Physiology SSC. *J Thromb Haemost*. 2020 Mar;18(3):732-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31750621/>
4. **Saultier P, Vidal L, Canault M, Bernot D, Falaise C, Pouymayou C, Bordet JC, et al.** Macrothrombocytopenia and dense granule deficiency associated with FLI1 variants: ultrastructural and pathogenic features. *Haematologica*. 2017 Jun;102(6):1006-16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28255014/>
5. **Noris P, Pecci A.** Hereditary thrombocytopenias: a growing list of disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):385-99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222283/>
6. **Stevenson WS, Rabbolini DJ, Beutler L, Chen Q, Gabrielli S, Mackay JP, Brighton TA, Ward CM, Morel-Kopp MC.** Paris-Trousseau thrombocytopenia is phenocopied by the autosomal recessive inheritance of a DNA-binding domain mutation in FLI1. *Blood*. 2015 Oct 22;126(17):2027-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26316623/>

TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA REFRACTARIA: UN RETO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

Rivas Pollmar I, Fernández Artazcoz M, Facal Giuliani MG, Rusu D, Martín Salces M, Gutiérrez Álvarez M, García E, Butta Coll NV, Martín de Bustamante González-Iglesias JM, Mendoza A, Gómez Serrano L, Álvarez Román MT, Jiménez Yuste V, González Marugán P

Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida, caracterizada por una trombocitopenia asilada definida como < 100.000 plaquetas. Su diagnóstico es de exclusión y la respuesta a los tratamientos específicos suponen la mejor confirmación diagnóstica.

Aunque los mecanismos que desarrollan la autoinmunidad en la PTI siguen siendo desconocidos, se han logrado importantes avances en la caracterización de los fenómenos inmuno-mediados que llevan a la destrucción periférica de las plaquetas, así como en el papel de la trombopoyetina endógena, lo que se ha traducido en el desarrollo de múltiples tratamientos en los últimos años.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de un varón de 65 años, sin antecedentes personales de interés, que acude a urgencias en julio de 2020 derivado por su médico de cabecera por hallazgo de trombopenia en una analítica de rutina. En la anamnesis únicamente refiere epistaxis sin otra clínica hemorrágica acompañante. Tampoco presenta estigmas de sangrado en la exploración física. Analíticamente, destaca una cifra de plaquetas de $20.000/\mu\text{l}$, sin otras alteraciones en el hemograma ni el estudio morfológico de sangre periférica, descartándose además una pseudotrombocitopenia por EDTA. En el estudio de extensión, tan solo se objetivan unos anticuerpos antinucleares (ANA) positivo débiles y, dado que el paciente no presentaba ninguna clínica acompañante, se decide vigilancia estrecha y se establece el diagnóstico de exclusión de trombocitopenia inmune, iniciándose tratamiento con prednisona a dosis de $90 \text{ mg (mg/kg/día)}$. Recibe además una dosis de inmunoglobulinas (g/kg/día), con buena respuesta, comenzando posteriormente una pauta descendente de prednisona de forma ambulatoria.

A los dos meses, manteniendo tratamiento con prednisona 50 mg , se evidencia una primera recaída, con cifra de plaquetas de $21.000/\mu\text{l}$ en la analítica de control, sin clínica hemorrágica acompañante. Previo a iniciar un tratamiento con análogos de la eritropoyetina, se realiza

una biopsia y aspirado de médula ósea, que resulta compatible con trombocitopenia de origen no central. Inicia tratamiento de segunda línea en septiembre de 2020 con eltrombopag a dosis de 50 mg/día que se aumenta posteriormente a 75 mg/día, alcanzando una cifra de plaquetas transitoria en torno a 100.000/ μ l.

Tres meses después, el paciente presenta una nueva recaída con menos de 10.000/ μ l plaquetas en la analítica, que requiere de la administración de inmunoglobulinas intravenosas e inicio de prednisona a dosis bajas. Se decide modificar el tratamiento e iniciar romiplostim a una dosis inicial de 3 μ g/kg, que se aumenta progresivamente hasta 8 μ g/kg durante el seguimiento, manteniendo una respuesta estable en más de 50.000 plaquetas durante el año y medio posterior.

Debido a la pérdida de respuesta a eltrombopag y como parte del estudio de extensión, se solicita un nuevo estudio de autoinmunidad. En esta ocasión, se evidencian anticuerpos AntiRo positivo débil, por lo que se solicita valoración por reumatología, siendo diagnosticado de un posible síndrome de Sjögren por gammagrafía compatible, pero biopsia de glándula salivar no valorable, iniciándose tratamiento con hidroxicloroquina en mayo de 2022.

En agosto de 2022 se evidencia una pérdida de respuesta a romiplostim, manteniendo cifras de menos de 30.000 plaquetas a pesar del aumento progresivo de dosis (hasta 10 μ g/kg) y la suspensión de la hidroxicloroquina por lo que, dada sospecha de asociación con una enfermedad autoinmune, se decide iniciar una cuarta línea de tratamiento con rituximab. Recibe cuatro dosis sin evidenciarse respuesta durante el seguimiento, requiriendo la administración frecuente de inmunoglobulinas para mantener una cifra de plaquetas mayor de 20.000/ μ l.

En diciembre de 2022 inicia tratamiento con avatrombopag a una dosis inicial de 20 mg/día, aumentada progresivamente hasta 40 mg/día por persistencia de trombopenia en torno a 30.000 plaquetas. En enero de 2023, se decide modificar el tratamiento a fostamatinib 100 mg/día, al que se asocia posteriormente avatrombopag por ausencia de respuesta, alcanzándose finalmente una cifra de plaquetas en torno a 100.000 que mantiene en la actualidad, presentando como única toxicidad un empeoramiento de perfil hepático.

DISCUSIÓN

Actualmente el tratamiento de primera línea de la trombopenia inmune primaria se basa en corticoides a dosis altas (prednisona o dexametasona) asociados o no a inmunoglobulinas. El tratamiento de segunda línea incluye los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA), el rituximab y la esplenectomía. Aunque no existe una pauta clara que especifique el orden de estos tratamientos, la Sociedad Americana de Hematología (ASH) sugiere el uso de los TPO-RA como agentes de segunda línea, recomendando diferir la esplenectomía al menos un año tras el diagnóstico.

A pesar de los avances en el tratamiento de la PTI, se estima que aproximadamente un 10% de los pacientes no responde a los tratamientos convencionales, lo que se asocia con un empeoramiento significativo de la calidad de vida, un aumento de la morbimortalidad asociada a la toxicidad de los tratamientos y el riesgo hemorrágico y una dificultad en el manejo de los

pacientes, que depende en gran parte de la experiencia clínica por ausencia de un consenso claro en las guías clínicas.

Clásicamente, se ha definido la PTI refractaria como la ausencia primaria de respuesta o recaída tras la esplenectomía, asociada a un alto riesgo de sangrado. Esta definición se ha ido modificando durante los últimos años y, en la práctica clínica, se acepta el término de PTI refractaria como la persistencia de una cifra baja de plaquetas a pesar del uso adecuado de las terapias convencionales, independientemente de la clínica hemorrágica y sin haberse tenido que realizar necesariamente una esplenectomía.

La PTI refractaria es una entidad complicada en la que es fundamental un diagnóstico específico preciso. Actualmente se estima que, bajo un 50% de los casos de PTI refractaria, puede encontrarse otro diagnóstico, por lo que es fundamental excluir otras causas de trombocitopenia, como el síndrome mielodisplásico, la trombocitopenia hereditaria o el fallo medular, así como la presencia de una enfermedad subyacente de difícil manejo causante de trombopenia secundaria.

En este caso, debido a la multirrefratariedad a los tratamientos convencionales, se investiga la posibilidad de presentar una trombopenia secundaria debido a la presencia de una enfermedad autoinmune subyacente, sin embargo, el diagnóstico de síndrome de Sjögren es dudoso y tampoco responde a la terapia inmunosupresora con rituximab.

En los pacientes refractarios, es necesario considerar diferentes combinaciones de tratamiento, especialmente si son activos frente a distintos mecanismos fisiopatológicos que puedan presentar actividad sinérgica. La combinación de TPO-RA con agentes inmunosupresores ha demostrado ser útil en algunos estudios. Aunque todavía es necesario continuar el seguimiento, en nuestro paciente, la combinación de un inhibidor de la SYK (fostamatinib) y un análogo de la trombopoyetina (avatrombopag) ha conseguido finalmente una respuesta estable en los últimos meses, siendo la combinación de nuevas terapias una potencial opción terapéutica en los pacientes refractarios.

CONCLUSIONES

- La PTI refractaria continúa siendo un reto diagnóstico, en el que es fundamental descartar otras causas de trombopenia secundaria.
- Aunque las guías abogan por la combinación de tratamientos con distinto mecanismo de acción y las opciones de tratamientos cada vez son *más amplias*, es necesario la realización de estudios aleatorizados que apoyen la toma de decisiones en el manejo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Recomendaciones del grupo de trabajo de la SEHH y GEPTI. <https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf>

Liu XG, Hou Y, Hou M. How we treat primary immune thrombocytopenia in adults. *Journal of Hematology & Oncology*. 2023;16(1):4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36658588/>

Neunert C, Terrell D, Arnold D, Buchanan G, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2019;3(23):3829-66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794604/>

Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2019; 3(22):3780-817. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770441/>

Provan D, Semple JW. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine*. 2022 Feb;76:103820. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35074629/>

Terrell D, Neunert C, Cooper N, Heitink-Pollé K, Kruse C, Imbach P, Kühne T, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia (ITP): Current Limitations in Patient Management. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(12):667. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33266286/>

Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary Immune Thrombocytopenia: Novel Insights into Pathophysiology and Disease Management. *J Clin Med*. 2021;10(4):789. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33669423/>

Vianelli N, Auteri G, Buccisano F, Carrai V, et al. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current challenges and therapeutic perspectives. *Annals of Hematology*. 2022;101:963-78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35201417/>

TROMBOSIS ARTERIAL RECURRENTE RELACIONADA CON ELTROMBOPAG EN UN PACIENTE CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Cortina Giner V, Valcárcel Ferreira D, Olivera Sumire, P, Serra Carrera M

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Los análogos de la trombopoyetina (aTPO) son una terapia de segunda línea para la trombocitopenia inmune primaria (PTI). Son medicamentos que se toleran bien, pero pueden provocar complicaciones tromboembólicas en raras ocasiones¹⁻³. El manejo antitrombótico en pacientes con PTI resulta ser un desafío diagnóstico y terapéutico.

CASO CLÍNICO

Mujer de 59 años, exfumadora, sin otros antecedentes patológicos de interés. Fue diagnosticada de trombocitopenia inmune primaria (PTI) en mayo de 2022. Debutó con una cifra de $30 \times 10^9/L$ plaquetas y presencia de diátesis mucocutánea leve. Se inició primera línea con prednisona alcanzado respuesta. En octubre de 2022, mientras mantenía dosis bajas de prednisona (10 mg/24 h), acudió a urgencias por nuevo episodio de diátesis mucocutánea (petequias y equimosis) espontánea, presentando recuento de $13 \times 10^9/L$ plaquetas por lo que se inició inmunoglobulinas intravenosas (IGIV). En este ingreso se decidió iniciar una 2.ª línea de tratamiento con eltrombopag 50 mg cada 24 horas.

Tras 5 días del inicio de eltrombopag, acudió a urgencias por presentar dolor súbito y limitación funcional de la extremidad inferior izquierda. Presentaba una cifra de plaquetas de $170 \times 10^9/L$, se realizó una angio-tomografía urgente que mostraba una oclusión completa de la arteria femoral izquierda con extensión a sus ramas femoral superficial y profunda y una oclusión completa a nivel de la arteria poplítea homolateral, observando flujo muy filiforme prácticamente inexistente a nivel de las arterias tibial anterior y posterior. Trombos agudos adheridos a la pared en aorta abdominal infraarrenal y de la arteria iliaca externa izquierda, hallazgos que confirman el diagnóstico de una trombosis arterial aguda en paciente sin signos de arteriopatía periférica crónica, ni factores de riesgo cardiovascular.

De manera urgente se decidió realizar una embolectomía transfemoral izquierda, con buena repermeabilización y recuperación de pulso distal. Durante su ingreso se descartó la etiología cardioembólica y ateromatosa, se realizó un estudio parcial de trombofilia congénita y adquirida (marcadores de síndrome antifosfolípido (SAF), mutación de JAK-2, clona de hemoglobinuria paroxística nocturna) mostrando la presencia de la mutación G20210A

de la protrombina en heterocigosis como hallazgo incidental. Durante este episodio se decidió mantener el tratamiento con eltrombopag e iniciar anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas más antiagregación con aspirina.

En enero de 2023, en contexto de infección respiratoria leve por SARS-CoV-2, presentó otra pérdida de respuesta ($11 \times 10^9/L$) sin presencia de diátesis hemorrágica, por lo que se inició prednisona en pauta corta y se mantuvo el tratamiento con eltrombopag a dosis de 50 mg/24 h. Por la trombopenia grave se suspendió la antiagregación y la HBPM. Una semana más tarde, al recuperar cifras de plaquetas $> 30 \times 10^9/L$, se reinició la anticoagulación con HBPM, manteniendo eltrombopag.

En febrero de 2023, tras alcanzar respuesta completa ($>300 \times 10^9/L$), se redujo la dosis de eltrombopag, y tras 2 semanas presentó pérdida de respuesta con cifras de plaquetas de $15 \times 10^9/L$, sin presentar clínica de diátesis hemorrágica, por lo que se vuelve a interrumpir la HBPM e incrementar la dosis eltrombopag.

En la última semana de marzo, acudió a urgencias por dolor en la extremidad inferior derecha. Se realizó una ecografía doppler que mostró la presencia de una trombosis arterial del anillo de Hunter y arteria poplítea. Se realizó embolectomía más colocación de estent arterial con éxito.

El hemograma mostraba cifras de $86 \times 10^9/L$ plaquetas, por lo que se reinició anticoagulación con enoxaparina a dosis terapéuticas y con control estricto de niveles de Anti-Xa, dejando aplazado el reinicio de la antiagregación hasta alcanzar estabilidad de la respuesta. Se mantuvo eltrombopag para asegurar cifras sostenidas de plaquetas $> 50 \times 10^9/L$ y poder mantener el tratamiento anticoagulante. Para ampliar el diagnóstico diferencial de riesgo trombótico se repitió la determinación de marcadores SAF, se completó el estudio de trombofilia congénita, rasgo falciforme y la determinación de anticuerpos antiPF4, todo ello resultando negativo.

En el seguimiento ambulatorio, a las 2 semanas, presentó $30 \times 10^9/L$ plaquetas y ante las oscilaciones frecuentes del recuento de la cifra de plaquetas que impiden la continuidad de la anticoagulación terapéutica se decidió cambio a avatrombopag y una semana más tarde presentaba $86 \times 10^9/L$ plaquetas. Ante la posibilidad que los análogos de la TPO sean un posible factor de riesgo, se decidió realizar una prueba de generación de trombina mediante la trombinografía automática calibrada (CAT®), observando una generación aumentada de trombina pese al tratamiento anticoagulante con HBPM presentando un ETP (nM x min) de 1993 (control 1220 ± 200) y Peak (nM) de 435 (control 226 ± 83) con lo cual sugerimos el cambio de línea a fostamatinib.

A la fecha mantiene respuesta ($80-90 \times 10^9/L$ plaquetas) y queda pendiente realizar agregometría (a la espera de $>100 \times 10^9/L$ plaquetas) para evaluar y descartar un Sticky platelet syndrome asociado como parte del diagnóstico diferencial que permita excluir posibles factores de recurrencia de trombosis arterial en sitios inusuales.

DISCUSIÓN

La PTI, aunque parece antagónico, tiene un incrementado riesgo trombótico venoso y arterial ya reportado⁴, como lo demuestra Nørgaard *et al.* en 2015, en un estudio escandinavo con una población de 1.821 adultos con PTI crónica, en quienes comparó la incidencia de las trombosis venosas y arteriales respecto de una cohorte normal, en donde los pacientes con PTI presentaban una tasa de incidencia de trombosis venosa de 6,7 x 1.000 personas año, respecto de la cohorte control con una incidencia de 2,8 x 1.000 personas año.

Sobre la trombosis arterial en este estudio se encontró un riesgo de incidencia en los pacientes con PTI de 11,5 x 1.000 personas año; frente a 8,8 x 1.000 personas año en la cohorte control. Estos resultados, entre otros reportados, nos demuestran una incidencia incrementada de eventos trombóticos entre los pacientes con PTI. La patogenia exacta del aumento de la trombosis con aTPO aún no se ha establecido bien. Aunque se ha informado un aumento en muchos marcadores de activación de la coagulación, por ejemplo, dímero D, generación de trombina, fragmento de protrombina e inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) en pacientes con PTI^{5,6}.

El recuento de plaquetas objetivo para los pacientes con PTI que presenta un evento trombótico con necesidad de terapia antitrombótica es presentar cifras sostenidas de $50 \times 10^9/L$ ⁷. Alcanzar un recuento sostenido de plaquetas $> 50 \times 10^9/L$ para mantener un correcto tratamiento antitrombótico es todo un reto, sin embargo una recurrencia trombótica en ausencia de factores de riesgo cardiovascular (para trombosis arterial) o factores mayores de enfermedad tromboembólica venosa representan todo un desafío, dado que obliga a establecer herramientas para excluir otros posibles factores etiológicos y/o establecer una relación causal, como es la determinación de la generación de trombina, como en nuestro caso, que orientó a un cambio en la terapéutica de la PTI.

Nuestro caso ilustra que el tratamiento de la PTI con eltrombopag, en ausencia de factores de riesgo cardiovascular, puede predisponer a la trombosis arterial. Establecer un rápido diagnóstico diferencial y una rápida recuperación de la trombocitopenia es de vital importancia en estos casos. En pacientes con alto riesgo de trombosis, puede ser necesaria la dosificación individualizada de eltrombopag y vigilancia en el control factores de riesgo cardiovascular, así como el uso de test globales de la coagulación que permitan orientar la mejor terapia para la PTI.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, 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 Mar 12;113(11):2386-93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19005182/>
2. **Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology.** The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190-207. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21325604/>

3. **Nørgaard M, Cetin K, Maegbaek ML, Kristensen NR, Ghanima W, Bahmanyar S, Stryker S, Christiansen CF.** Risk of arterial thrombotic and venous thromboembolic events in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Scandinavian population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2016 Aug;174(4):639-42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26456477/>
4. **Sarpawari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland AC, Sanderson S, Provan D.** Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica.* 2010 Jul;95(7):1167-75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20145266/>
5. **Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J.** Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007 Apr;5(4):692-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17367492/>
6. **Nguyen TT, Palmaro A, Montastruc F, Lapeyre-Mestre M, Moulis G.** Signal for Thrombosis with Eltrombopag and Romiplostim: A Disproportionality Analysis of Spontaneous Reports Within Vigibase®. *Drug Saf.* 2015 Dec;38(12):1179-86. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26338346/>
7. **Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, Weinstein B, Valdez J, Lotter J, Feng X, Desierto M, Leuva H, Bevans M, Wu C, Larochelle A, Calvo KR, Dunbar CE, Young NS.** Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2017 Apr 20;376(16):1540-1550. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28423296/>

TROMBOCITOPENIA INMUNE MULTIRREFRACTARIA

Gómez Fernández P, Canaro Hirnyk M

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune que provoca la destrucción de las plaquetas y, por tanto, aumenta el riesgo de sangrado, especialmente mucocutáneo con aparición de petequias y equimosis a nivel cutáneo y bullas hemorrágicas en mucosas. Puede ser primaria/idiopática o secundaria (fármacos, infecciones, vacunación, síndromes linfoproliferativos, aloinmune o postransfusional).

La PTI multirrefractaria es una situación grave y potencialmente mortal. Estos pacientes presentan un alto riesgo hemorrágico, pero además se someten a una importante toxicidad derivada de tratamientos prolongados y efectos secundarios.

CASO CLÍNICO

Mujer de 57 años sin antecedentes patológicos de interés que acude a urgencias por presencia de hematoma en abdomen y petequias generalizadas. Refiere hematoma intergumelar en extremidad inferior derecha hace 15 días por lo que se había iniciado heparina. Como antecedente, vacunación contra el SARS-CoV-2 4 días antes.

En urgencias se solicita hemograma con evidencia de trombocitopenia grave con 5.900 plaquetas. Se cursa el ingreso en hematología y se amplía el estudio con bioquímica, coagulación, anticuerpos antiheparina, autoinmunidad y HPN que son negativos.

Ante la sospecha de PTI, se inicia tratamiento con inmunoglobulinas 1 g/kg/24 h durante 2 días, obteniendo buena respuesta. La paciente se va de alta hospitalaria a los 4 días con 188.000/mm³.

EVOLUCIÓN

Durante el seguimiento ambulatorio, evolución tórpida con ausencia de respuesta a múltiples líneas.

Ha recibido una primera línea de tratamiento con corticoides, recibiendo tres ciclos de dexametasona 40 mg durante 4 días con posterior ausencia de respuesta. Se inicia una segunda línea de tratamiento con eltrombopag 50 mg/24 h. Se obtiene respuesta inicial, pero teniendo que suspenderse por alteración del perfil hepático y dolor abdominal. Se inicia una tercera línea de tratamiento con romiplostim 3 ug/kg/semana (250 ug) asociada a prednisona 15 mg diarios.

Se consigue mantener cifra de plaquetas durante dos semanas, con posterior bajada del recuento de plaquetas. Se aumenta la dosis a 10 ug/kg/semana y se aumenta prednisona a 30 mg diarios. Tras 6 semanas, a pesar de aumento de corticoides, ausencia de respuesta con romiplostim. Se inicia cuarta línea de tratamiento con avatrombopag 20 mg/día. Buena tolerancia al tratamiento y subida progresiva del recuento de plaquetas.

A las 8 semanas de inicio de avatrombopag, nueva bajada de plaquetas. Se retira avatrombopag y se inicia quinta línea de tratamiento con fostamatinib 100 mg/12 h. Se evidencia respuesta a la semana. A las dos semanas de su inicio, nueva bajada por lo que se aumenta la dosis a fostamatinib 150 mg/12 h, manteniendo una buena respuesta inicial. A las 4 semanas, pérdida de respuesta por lo que se decide asociar fostamatinib 100 mg/12 h con romiplostim 5 ug/kg/semanal. A las 4 semanas, ausencia de respuesta con trombocitopenia grave y aumento de transaminasas.

Se suspende fostamatinib, se decide continuar con romiplostim con ausencia de respuesta. Se inicia una sexta línea de tratamiento con azatioprina 150 mg, asociado a romiplostim previo. Tras 3 semanas, y ante la ausencia de respuesta, se suspende el romiplostim y se inicia avatrombopag 40 mg/día. Tras tres semanas, se mantiene avatrombopag, azatioprina y prednisona a dosis bajas. Tras 2 semanas, nueva bajada de plaquetas. Se propone iniciar séptima línea de tratamiento con rituximab semanal, que la paciente rechaza. Se decide continuar con avatrombopag 40 mg/día y fostamatinib 150 mg/12 h, con aparente respuesta inicial que posteriormente pierde. Se inicia séptima línea de tratamiento con micofenolato 720 mg/12 horas con ausencia de respuesta.

Durante todos estos meses ha recibido además inmunoglobulinas 1 g/kg/día durante 1 o 2 días si trombocitopenia < 10.000 y/o sangrados.

Actualmente la paciente está con inmunoglobulinas cada dos semanas, dado que es el único tratamiento al que responde, aunque no de manera mantenida.

CONCLUSIONES

- La mayoría de los pacientes adultos con PTI recaerán tras la administración de tratamientos de primera línea y se iniciarán tratamientos de 2.^a línea como los agonistas del receptor de la trombopoyetina (eltrombopag, romiplostim).
- El comportamiento de la enfermedad es muy variable, por lo que el tratamiento debe ser individualizado.
- La PTI multirrefractaria supone un reto terapéutico. En estos casos conviene indicar una terapia combinada empleando estrategias terapéuticas con toxicidades no superpuestas y mecanismos de acción sobre diferentes vías involucradas.
- En caso de aquellos pacientes refractarios de al menos 2 combinaciones en ausencia de sangrado, puede estar justificada la abstención terapéutica. En caso de sangrado, recurrir al empleo de inmunoglobulinas intravenosas y/o esteroides si previamente ha mostrado responder a estos.

BIBLIOGRAFÍA

Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. <https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf>

SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN PACIENTE CON PTI EN TRATAMIENTO CON AVATROMBOPAG Y NECESIDAD DE DOBLE ANTIAGREGACIÓN

Galí Sampalo M, Canaro Hirnyk M

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune (PTI) es una entidad autoinmune adquirida caracterizada por una disminución en el recuento plaquetar, debido a una destrucción periférica mediada por auto-anticuerpos, así como a una producción deficiente por parte de los megacariocitos.

La sintomatología más frecuente en estos pacientes son los sangrados cutáneo-mucosos como la epistaxis o equimosis. A pesar del riesgo hemorrágico los pacientes con PTI tienen un mayor riesgo de trombosis.

La enfermedad induce a un estado proinflamatorio con aumento de micropartículas circulantes procoagulantes. Además, tanto las inmunoglobulinas intravenosas como los corticoesteroides son agentes protrombóticos. Por tanto, en estos paciente es necesaria la estrecha vigilancia, no solo de la clínica hemorrágica sino también del riesgo trombótico que conlleva la enfermedad.

OBJETIVO

Analizar el caso clínico de un varón de 53 años, en seguimiento por las consultas de Hematología por PTI, en tratamiento con avatrombopag, y examinar el manejo adecuado tras un infarto de miocardio con necesidad de iniciar terapia con doble antiagregación.

MATERIAL Y MÉTODO

Varón de 53 años con los siguientes antecedentes médicos:

Exfumador desde 2009 (DTA 10 paq/año). Sin otros hábitos tóxicos. Hipertensión arterial desde 2013, sin controles habituales. Dislipemia. No diabetes conocida. FG 90 ml/min. No antecedentes familiares de cardiopatía.

Comunicación interauricular tipo *ostium secundum* de gran tamaño, intervenida quirúrgicamente el 02/12/09. En seguimiento por cardiología ante disnea de esfuerzo persistente. Ecocardiograma (12/09/19): función sistólica normal.

Visita a urgencias en enero de 2022 por dolor torácico, sin alteraciones electrocardiográficas a parte de su BRDHH de base y troponina negativa. Se realizó ergometría, que resultó negativa.

Valorado por primera vez por el Servicio de Hematología de Hospital Universitario de Son Espases en abril de 2021 y derivado de urgencias tras hallazgo casual en analítica de plaquetopenia de $14 \times 10^9/L$ ($30 \times 10^9/L$ con recuento manual en morfología sangre periférica) sin clínica hemorrágica.

Se realizaron exámenes de *Helicobacter pylori*, serologías víricas, estudio de complemento y estudio de autoinmunidad, resultando todos negativos, por lo que finalmente es diagnosticado de trombocitopenia inmune (PTI).

En mayo de 2021 se inicia el primer ciclo de dexametasona 40 mg x 4 días cada 3 semanas durante 4 ciclos, con consecuente buena tolerancia y sin mayores efectos adversos. Tras 4 ciclos de dexametasona, estabilidad clínica con recuento plaquetar entorno $40-100 \times 10^9/L$. Se mantiene tratamiento con Acfol y seguimiento estrecho cada 3-4 semanas.

En diciembre de 2022 se objetiva empeoramiento de la trombocitopenia, alcanzando un recuento plaquetar de $28 \times 10^9/L$, con presencia de petequias en mucosa oral y miembros inferiores. Se decide iniciar tratamiento con un agonista del receptor de la trombopoyetina: avatrombopag a dosis de 20 mg/día. Posteriormente, buena respuesta al tratamiento con avatrombopag, con aumento plaquetar entorno a $100 \times 10^9/L$ con buena tolerancia y adherencia, manteniendo cifras plaquetares por encima de $50 \times 10^9/L$.

Durante los siguientes meses se modifica la dosis del fármaco en función del recuento plaquetar, así como de la presencia de clínica hemorrágica. Se inicia el fármaco a dosis de 20 mg diarias, posteriormente se aumenta intervalo a 48 horas y, finalmente, ante la estabilidad de la enfermedad se aumenta de nuevo el intervalo a 20 mg cada 72 horas.

RESULTADOS

Acude el 24 de febrero de 2023 a las 18:45 h a urgencias de Hospital Universitario Son Espases (HUSE) porque el día previo sobre las 17 h inicia dolor centrotorácico tipo “quemazón” que se irradia a miembro superior izquierdo con persistencia de molestias hasta el momento de su visita a urgencias.

Se realiza electrocardiograma que muestra un ritmo sinusal con bloqueo de rama derecha (BRDHH) ya conocido con presencia de ondas Qs con T negativas en cara inferior. Se realiza una primera determinación de troponina de 8.000 ng/ml tras lo que se contacta con el servicio de cardiología y se inicia perfusión de nitroglicerina a ritmo de 10 ml/h con cese del dolor torácico; se administra carga de ácido acetilsalicílico (AAS) de 250 mg y se inicia anticoagulación con fondaparinux 2,5 mg/kg.

Se realiza coronariografía urgente que evidencia enfermedad arterial coronaria grave de arteria coronaria derecha media, sobre la que se realiza intervención coronaria percutánea con implante de un estent farmacoactivo. En el hemograma de control durante el infarto de miocardio las plaquetas se mantuvieron entorno a $200 \times 10^9/L$.

Durante el ingreso se realiza interconsulta a Hematología para valorar el mantenimiento del tratamiento con avatrombopag. Ante un paciente con recuento de plaquetas $> 50 \times 10^9/L$ no hay contraindicación para iniciar antiagregación a dosis plenas y se decide el mantener tratamiento habitual con avatrombopag 20 mg c/48 h.

Tras 72 horas del ingreso y permaneciendo en todo momento asintomático y hemodinámicamente estable es dado de alta, con inicio de doble antiagregación con AAS y ticagrelor durante un año y control estrecho de factores del riesgo cardiovascular.

CONCLUSIONES

- Con respecto al tratamiento antiagregante plaquetario y la trombocitopenia no existe actualmente evidencia para apoyar o refutar la idoneidad del tratamiento. Según la Sociedad de Angiografía e Intervenciones Cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) e intervención coronaria percutánea (ICP) se reserva la doble antiagregación plaquetaria en pacientes con recuentos superiores a $30 \times 10^9/L$. Algunos autores indican elegir un estent metálico con el objetivo de administrar clopidrogel durante menos tiempo.
- Cabe recordar que la PTI en sí es una entidad protrombótica, en pacientes con factores de riesgo cardiovascular implica un riesgo aumentado de hasta 3-4 veces de padecer tanto trombosis venosa como arterial según Rodeghiero *et al*. Los agonistas del receptor de la trombopoyetina han demostrado aumentar el riesgo de eventos trombóticos de 2-3 veces en algunos estudios, por lo que es necesaria una estrecha vigilancia clínica en estos pacientes especialmente si presentan factores de riesgo cardiovascular.
- Dada la escasa evidencia clínica publicada sugiriendo la estrategia antiagregante plaquetaria más adecuada en pacientes con características similares al caso previamente descrito, considero que será uno de los puntos a desarrollar en futuras guías de práctica clínica.

PATROCINADORES ORO

AMGEN[®]

GRIFOLS

 **NOVARTIS**

 **sobi**

