

Sobre la PTI  
Image



Image



**Sobre trombocitopenia inmune primaria**



- Concepto y epidemiología
- Fisiopatología
- Presentación clínica
- Diagnóstico
- Pronóstico y clasificación
- Tratamiento



## **Concepto y epidemiología**

### **Concepto**

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida en la que se observa un recuento de plaquetas de  $<100 \times 10^9/L$  sin evidencia de otras causas que lo justifiquen. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico determina si la PTI se denomina como de reciente diagnóstico (hasta 3 meses desde el diagnóstico), persistente (de 3 a 12 meses desde el diagnóstico) o crónica (más de 12 meses desde el diagnóstico).<sup>1</sup>

Adicionalmente, se considera PTI grave aquella patología que cursa con síntomas hemorrágicos suficientes para indicar tratamiento, lo cual ocurre típicamente cuando el recuento de plaquetas es inferior a  $20 \times 10^9/L$ . La denominación de PTI refractaria se refiere a la ausencia primaria de respuesta (o recaída) a la esplenectomía y adicionalmente es grave, es decir, asociada con un sangrado o riesgo de sangrado que requiere terapia.<sup>1</sup>

## **Epidemiología**

Dado que la prevalencia es de <5 casos por cada 10.000 habitantes, la PTI se considera una enfermedad rara.<sup>1</sup>

Además, la distribución de la PTI en adultos es bimodal, con un pico en adultos jóvenes (predominantemente mujeres) y una incidencia mayor en ancianos (afectación similar en →ambos sexos).<sup>1</sup>

Image



## Referencias

- 1. Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2021. Disponible en: <https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf>**
- 2. Abrahamson PE, et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. Eur J Haematol. 2009;83(2):83-9.**
- 3. Hedman A, Henter JI, Hedlund I, et al. Prevalence and treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood in Sweden. Acta Paediatr. 1997;86(2):226-7.**

# Fisiopatología

La PTI es una enfermedad multifactorial en la que las alteraciones surgen por la combinación de estímulos, que pueden ser tanto genéticos como adquiridos. Se caracteriza por:<sup>1</sup>

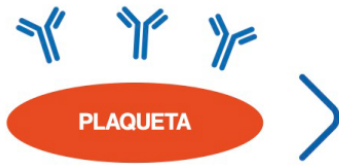
Image



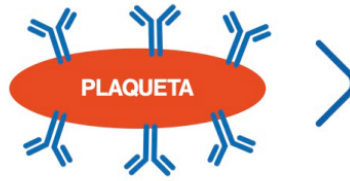
Todavía no se conoce exactamente como se produce la desregulación inmune que causa la PTI, pero (según el mecanismo clásico simplificado), ocurre de la siguiente manera:<sup>1,2</sup>

Image

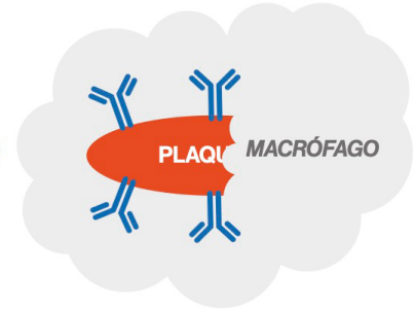
1 Aparición de anticuerpos antiplaquetarios



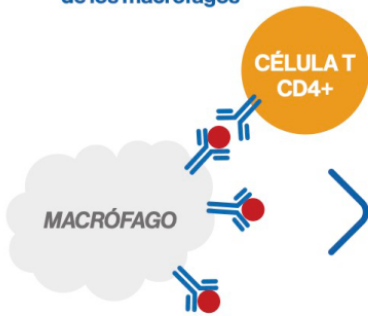
2 Oponización de la plaqueta



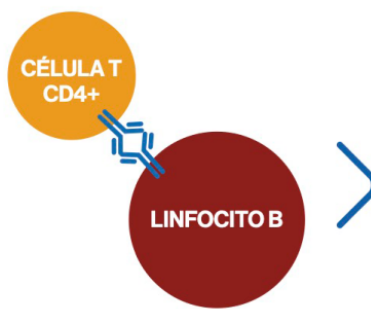
3 Destrucción de la plaqueta por parte de los macrófagos



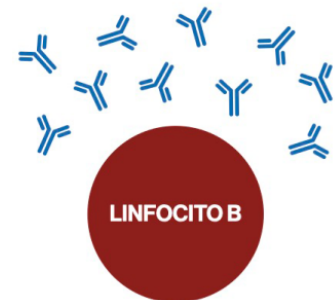
4 Presentación de antígenos a las células T por parte de los macrófagos



5 Estimulación de los linfocitos B por parte de las células T



6 Diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas y producción de más anticuerpos



Adaptado de SEEH y GEPTI *et al.* 2021<sup>1</sup>

Se han propuesto otros mecanismos adicionales, tales como:<sup>1</sup>

- Presencia de células T CD8+ circulantes, que participarían directamente en la destrucción de plaquetas.<sup>1</sup>
- Disminución en el número y/o función de linfocitos T reguladores (Treg), lo que impediría el control de la respuesta autoinmune, perpetuándose de manera indefinida.<sup>1</sup>
- Disminución de la maduración de los megacariocitos ocasionada por diferentes mecanismos tales como autoanticuerpos que se unen a los megacariocitos y causan citotoxicidad celular, así como daño directo a estas células por parte de las células T CD8+.<sup>1</sup>
- Además, los niveles de trombopoyetina (TPO), el principal factor de proliferación y maduración de los megacariocitos, no se elevan de manera similar a otras trombopenias, lo que contribuye a la producción insuficiente de plaquetas.<sup>3</sup>



## Referencias

1. **Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2021. Disponible en: <https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf>**
2. **Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-66.**
3. **Audia S, Mahevas M, Samson M, et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. Autoimmun Rev. 2017;16(6):620-32.**

# **Presentación clínica**

## **Predisposición al sangrado**

La presentación más habitual es en forma de sangrado (sobre todo cutáneo-mucoso) en forma de epistaxis, equimosis y otras manifestaciones hemorrágicas, y coincidiendo con recuentos de plaquetas  $<20 \times 10^9/L$ .<sup>1</sup>

El sangrado cerebral o en otros órganos internos es raro, y por lo general, suelen coexistir otros factores predisponentes. Con la edad aumenta el riesgo de hemorragia cerebral y del tubo digestivo.<sup>1</sup>

## **Riesgo de trombosis**

Los pacientes con PTI también tienen mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y de trombosis arterial.<sup>2</sup>

El infarto agudo de miocardio (IAM), el accidente cerebrovascular y el TEV se producen incluso con recuentos de plaquetas  $<30 \times 10^9/L$ . Entre los factores que contribuyen, deben considerarse:<sup>3-5</sup>

- Incremento de micropartículas circulantes procoagulantes
- Estado proinflamatorio
- Plaquetas más inmaduras y apoptóticas
- Alta prevalencia de factores clínicos predisponentes de trombosis

- Presencia de anticuerpos antifosfolípidos
- Incremento de trampas extracelulares de neutrófilos (NET)
- Efectos secundarios de los tratamientos administrados (inmunoglobulinas intravenosas, corticosteroides, esplenectomía, agonistas del receptor de la TPO...)

## **Otros síntomas**

Los pacientes con PTI también presentan un mayor riesgo de infección, justificada clásicamente por la terapia con inmunosupresores o la esplenectomía. Actualmente se acepta que las plaquetas son células inmunes y que cooperan en la defensa contra las infecciones con otras células consideradas como “fagocitos naturales”. Por tanto, la reducción de las cifras de plaquetas, con independencia del tratamiento con

esteroides, incrementa el riesgo de infecciones.<sup>1,6</sup>

Además, los pacientes con PTI pueden presentar:<sup>1</sup>

- Anomalías tiroideas, generalmente de naturaleza autoinmune, lo que puede presentarse con síntomas clínicos de estas patologías
- Ferropenia secundaria a sangrados
- Solapamiento de síntomas derivados de deficiencias de vitamina B12 con o sin ferropenia debido a la presencia de una anemia perniciosa
- Agotamiento y fatiga
- Trastornos depresivos
- Deterioro cognitivo
- Calidad de vida reducida

## **Referencias**

- 1. Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2021. Disponible en: <https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf>**
- 2. Rodeghiero F. ITP and thrombosis: an intriguing association. Blood Adv. 2017;1(24):2280.**
- 3. Justo Sanz R, et al. Platelet Apoptosis and PAI-1 are Involved in the Pro-Coagulant State of Immune Thrombocytopaenia Patients Treated with Thrombopoietin Receptor Agonists. Thromb Haemost. 2019;119(4):645-59.**
- 4. Lozano ML, et al. Platelet activation and neutrophil extracellular trap (NET) formation in immune thrombocytopenia: is there an association?**

5. **Catalá-López F, Corrales I, de la Fuente-Honrubia C, 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). 2015;145(12):511-9.**
6. **Qu M, Liu Q, Zhao HG, et al. Low platelet count as risk factor for infections in patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective evaluation. Ann Hematol. 2018;97(9):1701-6.**

## Diagnóstico

Actualmente no hay pruebas lo suficientemente sensibles o específicas para confirmar el diagnóstico de PTI, por lo que sigue siendo de exclusión.<sup>1,2</sup>

Image



## Recomendaciones para el diagnóstico

### Anamnesis

En la PTI - a diferencia de otras enfermedades - la ayuda de sofisticadas pruebas diagnósticas no suele tener gran valor. Esto puede suponer un gran desafío, ya que el diagnóstico diferencial de trombocitopenia es extenso.<sup>1</sup>

Aproximadamente un 20% de trombocitopenias inmunes se asocia a otros procesos subyacentes, lo que obliga a tener en cuenta otras causas de trombocitopenia, tanto inmunes (por ejemplo, secundarias a otras causas tales como infecciones, trastornos autoinmunes, o inmunodeficiencia), como no inmunes (inducidas por fármacos, por enfermedad hepática, por enfermedades de la médula ósea...)<sup>3</sup>.

## **Test diagnósticos**



Image

Pruebas básicas (investigaciones de primer nivel)



**Hemograma completo**

Realización de hemograma con reticulocitos y frotis de sangre periférica, que ayuda a excluir otras condiciones como la pseudotrombocitopenia y orientar o no hacia algunas formas de trombocitopenia hereditaria.<sup>1</sup>



**Estudios serológicos y bioquímica**

Para infecciones retrovirales (VIH), hepatitis viral B y C (VHB, VHC), y niveles basales de inmunoglobulinas.<sup>1</sup> También es importante realizar bioquímica básica y descartar alteraciones de la función hepática.



**Estudios de orina**

Estudio básico de orina (elementos anormales en la orina y sedimento) para evaluar la presencia de microhematuria y/o proteinuria.

Image

## Pruebas adicionales (investigaciones de segundo nivel)

Motivadas por hallazgos clínicos y resultados de frotis de sangre periférica



### Estudio de médula ósea

No es necesaria su realización de forma rutinaria. En el caso de que el paciente presente síntomas o signos no habituales, presencia de otras citopenias, anomalías en el frotis de sangre periférica, fracaso al tratamiento, o vaya a realizar una esplenectomía, el estudio de médula ósea puede ayudar a excluir otras causas de trombocitopenia.<sup>1</sup>



### Estudio de *Helicobacter pylori*

Aunque no se conoce el mecanismo definitivo por el cual *H. pylori* puede inducir trombocitopenia, diversos informes clínicos han descrito una resolución espontánea de los síntomas de PTI en aproximadamente el 50% de los pacientes con PTI crónica después del tratamiento empírico de esta infección. Por ello, descartar o confirmar su presencia puede ser de utilidad.<sup>1,4</sup>



### Nuevas pruebas diagnósticas

**Anticuerpos antiplaquetarios:** aunque se ha dedicado mucho esfuerzo a su posible utilidad como prueba diagnóstica, actualmente esta herramienta presenta resultados subóptimos, con especificidades adecuadas (del 93 al 96%) pero sensibilidades muy bajas (del 18 al 53%). Por ello, puede ser útil para confirmar la PTI, pero no para descartarla.<sup>5</sup>

**Otros estudios:** de transcriptoma, metaboloma y proteoma, polimorfismos en genes relacionados con la inmunidad (locus HLA), receptores Fc2g, y biomarcadores miARN. Aunque tienen potencial como herramientas diagnósticas, hasta el momento ninguno de ellos ha sido validado en cuanto a su capacidad diagnóstica.<sup>1,6-10</sup>

El diagnóstico preciso de la PTI sigue siendo difícil, y la prueba diagnóstica ideal para llevarlo a cabo de manera más rigurosa aún no se ha desarrollado. No existe una fórmula que permita un diagnóstico universalmente preciso y ninguna prueba se considera como altamente específica y sensible, consecuencia de que la enfermedad es la expresión clínica de una variedad de trastornos que, a través de diferentes mecanismos subyacentes, ocasionan trombocitopenia.<sup>1</sup>

## Referencias

- 1. Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2021. Disponible en: <https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf>**
- 2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113(11):2386-93**
- 3. Moulis G, 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;92(6):493-500.**

4. **Frydman GH, et al. Helicobacter pylori Eradication in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura: a Review and the Role of Biogeography. Helicobacter. 2015;20(4):239-51.**
5. **Vrbensky JR, Moore JE, Arnold DM, et al. The sensitivity and specificity of platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis of a diagnostic test. J Thromb Haemost. 2019;17(5):787-94**
6. **Bal G, Futschik ME, Hartl D, et al. Identification of novel biomarkers in chronic immune thrombocytopenia (ITP) by microarray-based serum protein profiling. Br J Haematol. 2016;172(4):602-15.**
7. **Li Y, Li Y, Lu W, Li H, Wang Y, Luo H, et al. Integrated Network Pharmacology and Metabolomics Analysis of the Therapeutic Effects of Zi Dian Fang on Immune Thrombocytopenic Purpura. Front Pharmacol. 2018;9:597.**
8. **Ye QD, Jiang H, Liao XL, et al. Identification and Validation of Gene Expression Pattern and Signature in Patients with Immune Thrombocytopenia. SLAS Discov. 2017;22(2):187-95.**
9. **Audia S, Mahevas M, Samson M, et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. Autoimmun Rev. 2017;16(6):620-32.**
10. **De Los Reyes-García AM, Arroyo AB, Teruel-Montoya R, et al. MicroRNAs as potential regulators of platelet function and bleeding diatheses. Platelets. 2019;30(7):803-8**

## **Pronóstico y clasificación**

### **Pronóstico**

La mayoría de los niños y 1/3 de los adultos con PTI alcanzarán en ocasiones cifras de plaquetas por encima de  $100 \times 10^9/L$  sin medicación o tras la retirada de esta, y el curso de la enfermedad será autolimitado. Estas remisiones espontáneas generalmente ocurren durante los primeros 6 meses.<sup>1</sup>

Un 10% de los pacientes con PTI durante su seguimiento desarrollarán otro trastorno, bien autoinmune como el lupus eritematoso sistémico (LES) o la tiroiditis autoinmune, o bien hematológico como la leucemia linfocítica crónica (LLC).<sup>1</sup>

## **Mortalidad**

La muerte en el paciente con PTI está causada principalmente por sangrado y/o por complicaciones de los tratamientos administrados (infecciones relacionadas con

esteroides o esplenectomía, etc.).<sup>1</sup>

- Riesgo de sangrado fatal: hasta hace 10 años, se situaba entre un 0% en la población pediátrica y un 13% en los pacientes de >60 años. Actualmente, y con la disponibilidad de nuevos fármacos tales como los TPO-RA, el pronóstico ha mejorado de manera significativa.<sup>1</sup>

## **Clasificación**

La PTI se puede subcategorizar entre:<sup>1</sup>

Image

<b>Primaria</b>	PTI sin evidencia de otras causas que puedan asociarse a trombocitopenia. <sup>1</sup>
<b>Secundaria</b>	PTI consecuencia de otras condiciones que conllevan una destrucción de tipo inmune de estas células (por ejemplo, virus de la insuficiencia humana [VIH], virus de la hepatitis C [VHC], lupus eritematoso sistémico [LES], leucemia linfática crónica [LLC], o PTI inducida por fármacos). <sup>1</sup>

Con respecto al global de las trombocitopenias inmunes, la frecuencia de PTI secundaria se estima entre el 8,7 y el 20%.<sup>2</sup> Comparada con la PTI primaria, la edad de aparición es mayor, no existe predominio en mujeres y las tasas de sangrado al diagnóstico son similares.<sup>3</sup>

#### Image

Clasificación de la trombopenia inmune (PTI) secundaria:

<b>Defecto de autoinmunidad</b>	<b>Patologías</b>	<b>% sobre global</b>
<b>Central</b>	Síndrome linfoproliferativo autoinmune	1%
	Lupus eritematoso sistémico	5%
	Síndrome de Evans	2%
	Síndrome antifosfolípido primario	2%
<b>Diferenciación</b>	Inmunodeficiencia común variable	1%
	Síndromes linfoproliferativos/leucemia linfática crónica	2%
	Trombocitopenia inmune postrasplante	1%
<b>Respuesta inmune periférica</b>	Viriasis	
	Infecciones sistémicas, citomegalovirus, virus varicela-zóster	2%
	Virus de la inmunodeficiencia humana	1%
	Virus de la hepatitis C	2%
	Posvacunal	1%
	<i>H. pylori</i>	1%
	Fármacos	

Extraído de SEEH y GEPTI, et al. 2021 y Provan, et al. 2010.<sup>14</sup>



## Referencias

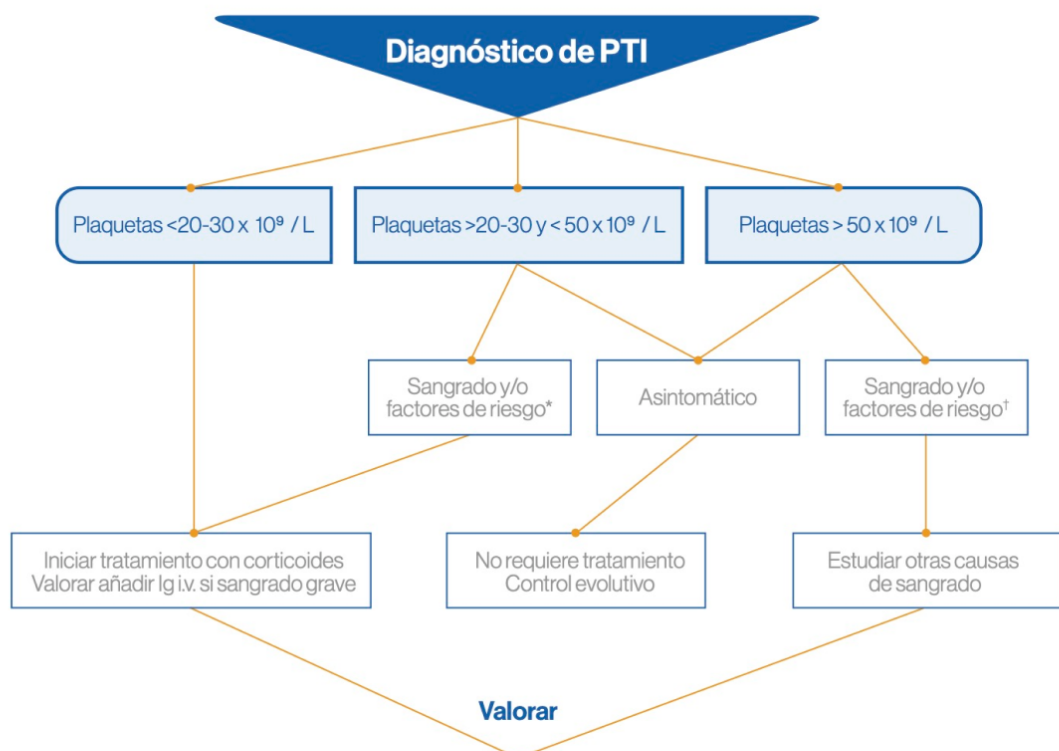
1. **Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2021. Disponible en: <https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf>**
2. **Cines DB, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood. 2009;113(26):6511-21.**
3. **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.**

4. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-86.

## Tratamiento

A la hora de iniciar el tratamiento en pacientes diagnosticados de PTI se debe considerar el siguiente algoritmo de decisión, realizado por expertos del Grupo Español de Trombocitopenia Inmune (GEPTI) y la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH):<sup>1</sup>

Image



\*Requerimiento de cirugía o técnicas invasivas (colocación de catéter venoso central [CVC], punción lumbar [PL], etc.), estilo de vida que predisponga a traumatismos, etc.

†Cirugía del sistema nervioso central (SNC) u ocular, presencia de disfunción plaquetaria que facilite la diátesis, requerimiento de uso de anticoagulantes a dosis plenas.

Extraído de SEEH Y GEPTI *et al.* 2021<sup>1</sup>

## Tratamiento de 1ª línea

El tratamiento de 1ª línea para la PTI se administra, generalmente, en la presentación inicial de los pacientes con trombocitopenia profunda y/o manifestaciones hemorrágicas.<sup>1</sup> Los agentes en esta categoría son, principalmente, corticosteroides e inmunoglobulinas (Ig i.v.).<sup>1</sup>

Image

### Características de los fármacos de 1ª línea

- Deben tener un inicio de acción relativamente rápido, típicamente de 1-7 días.<sup>1</sup>
- Generalmente no se consideran tratamientos apropiados a largo plazo.<sup>1</sup>

### Objetivos principales del tratamiento

- Revertir y/o evitar la hemorragia, manteniendo la cifra de plaquetas en un nivel seguro ( $>20 \times 10^9/L$ ).<sup>1</sup>
- Mejorar la calidad de vida, reducir las limitaciones de las actividades de la vida cotidiana, y minimizar en lo posible la toxicidad de los tratamientos administrados.<sup>1</sup>
- La mayoría de adultos con PTI no mantendrán recuentos adecuados de plaquetas después de los tratamientos de primera línea y precisarán de terapias de 2ª línea.<sup>1</sup>
- Se debe considerar la preferencia del paciente al discutir las opciones de tratamiento.<sup>1</sup>

## Glucocorticoides

Image

### Prednisolona

- **Dosis inicial:** 0,5-1 mg/kg/día (dosis máxima: 80 mg/día).
- **Tiempo máximo:** 3 semanas, tras lo cual se reducirá progresivamente para su retirada a las 6 semanas (máximo 8 semanas) desde el inicio.<sup>1-3</sup>
- **Si no hay respuesta a las 2 semanas:** la discontinuación debe llevarse a cabo de manera más rápida.<sup>1-3</sup>
- Deben **evitarse** los **ciclos adicionales** con corticoides.<sup>1-3</sup>

### Dexametasona

- **Alternativa** a la prednisona.<sup>1,4</sup>
- **Dosis recomendada:** 40 mg/día, durante 4 días, cada 2 semanas y hasta un máximo de 3 ciclos.<sup>1,4</sup>
- **Tratamiento más definido:** se asocia a una respuesta más rápida pero similar porcentaje de respuesta global y mantenida que la prednisona.<sup>1,4</sup>
- **Perfil de seguridad:** similar a la prednisona.<sup>1,4</sup>

### Metilprednisolona

- **Similar** a la dexametasona.<sup>1,5</sup>
- **Tasas de remisión completa y de efectos secundarios:** dosis altas de metilprednisolona (30 mg/kg/día) durante un tiempo medio de 4,7 días proporcionan efectos similares a dosis convencionales de prednisolona.<sup>1,5</sup>

## Inmunoglobulinas intravenosas

La terapia inicial únicamente con inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.) puede usarse en pacientes con contraindicaciones relevantes para la terapia con corticosteroides en dosis altas, o en enfermos que presenten un sangrado relevante.<sup>1</sup>

- Dosificación: 1 g/kg de Ig i.v. durante 1 o 2 días, como dosis única, repetida según sea necesario en función de la respuesta plaquetaria. En pacientes >65 años, inicio con dosis 0,4 g/kg durante 3-5 días.<sup>1</sup>
- Objetivo del tratamiento: se espera un aumento en el recuento plaquetario dentro de las 24-48 horas en hasta el 85% de los pacientes, aunque la respuesta suele ser transitoria y no durar más que 3-4 semanas.<sup>1</sup>
- Seguridad y tolerabilidad: los efectos secundarios más comunes son los dolores de cabeza, escalofríos, artralgia y dolor de espalda. Raramente se observan complicaciones graves, específicamente eventos trombóticos. Es importante la hidratación adecuada antes de la administración para aliviar el riesgo de lesión renal aguda.<sup>1</sup>

## Transfusión de plaquetas

En general, no está indicada la transfusión de plaquetas en PTI. Sin embargo, en pacientes que presenten un sangrado que suponga un compromiso vital, se debe proceder a la transfusión de plaquetas, junto con la administración de Ig i.v. y metilprednisolona a dosis elevadas y de forma urgente.<sup>1</sup>

Se deben transfundir grandes cantidades de plaquetas de forma repetida cada pocas horas, y se debe valorar la efectividad principalmente por el cese del sangrado más que por el incremento en la cifra de plaquetas.<sup>1</sup>

## Medidas adicionales

Se han de suspender todos aquellos fármacos que induzcan o faciliten el sangrado

(antiagregantes, anticoagulantes, AINEs, etc.). En casos puntuales, se pueden añadir fármacos antifibrinolíticos como el ácido tranexámico.<sup>1</sup>

## **Tratamientos 2ª línea**

La mayoría de pacientes adultos recaerán después de la 1ª línea, momento en que se recomiendan las terapias de 2ª línea.<sup>1</sup>

No existe un recuento de plaquetas específico que determine cuándo se debe iniciar y la decisión se debe tomar fundamentalmente en función de la clínica hemorrágica y las preferencias del propio paciente. El objetivo es conseguir reducir la toxicidad de los tratamientos inmunosupresores a largo plazo.<sup>1</sup>

Según las Guías del GEPTI sobre el manejo de la PTI primaria, la terapia de elección de 2ª línea en la mayoría de pacientes debe ser TPO-RA, dado su excelente perfil entre eficacia y seguridad, y de la experiencia existente con este tipo de fármacos.<sup>1</sup>

## Image

Recomendaciones para el tratamiento de 2ª línea.<sup>1</sup>

	TPO-RA	Esplenectomía	Rituximab	Fostamatinib
Recomendación como tratamiento de segunda línea	Primera estrategia	Segunda estrategia	Segunda estrategia	Segunda estrategia
Aspectos positivos	Tasas de respuesta >80% y de remisión >30% Buen perfil de seguridad	Tasas de respuesta y de remisión del 50-70% Coste bajo	Tasas de respuesta del 50-60% y de remisión del 20% Tolerancia buena y no precisa tratamientos a largo plazo	Tasas de respuesta del 40% Respuestas tempranas
Aspectos negativos	Coste	Efectos a corto y largo plazo: quirúrgicos, trombosis, infecciones, necesidad de revacunación	Depleción B, neutropenia, hipogammaglobulinemia	Coste Efectos adversos (gastrointestinales, hipertensión)

TPO-RA: agonistas del receptor de la trombopoyetina

Extraído de SEEH Y GEPTI et al. 2021. No existen estudios "head to head" de eficacia entre estos tratamientos, por lo que la intención no es extraer conclusiones sobre la eficacia comparativa entre los diferentes tratamientos.<sup>1</sup>

## Agonistas del receptor de la trombopoyetina

Los agentes trombopoyéticos (TPO-RA) son actualmente la alternativa que ofrece una mayor eficacia y menor toxicidad en pacientes con PTI refractaria. Actúan a través de un mecanismo de acción en el que aumentan la producción plaquetaria al estimular el receptor de la trombopoyetina.<sup>1</sup>

En el momento de elaboración de la guía, se disponía de dos TPO-RA aprobados para la PTI, eltrombopag y romiplostin. Como se ha comentado, se consideran los fármacos de elección en la segunda línea, disponiéndose de estudios extensos de fase III, donde se ha demostrado la eficacia y la seguridad de ambos fármacos.<sup>6,7</sup> En más del 80% de los pacientes se logra una respuesta, siendo estos agentes eficaces en pacientes con y sin esplenectomía, a cualquier edad y sin mostrar resistencia cruzada.<sup>8</sup> Además, un porcentaje importante de los pacientes pueden interrumpir no solo otros tratamientos empleados para la PTI, sino también los propios TPO-RA manteniendo las cifras de plaquetas.<sup>1</sup>

Los TPO-RA generalmente se toleran bien en pacientes con PTI, con cefalea leve-moderada como el efecto secundario más común. Se recomienda la monitorización de las transaminasas para los pacientes con eltrombopag debido al riesgo de hepatotoxicidad.<sup>1</sup>

## Dosificación

- Eltrombopag: 50 mg diarios en adultos (25 mg diarios en pacientes procedentes del este asiático), y con dosis diarias durante el ajuste de cifras de 25-75 mg. Presenta una vida media de 35 horas.<sup>1</sup>
- Romiplostin: 1 µg/ kg/semana subcutáneo. Sin embargo, la mayoría de los pacientes requieren dosis de 3 µg/kg/semana para responder, por lo que en la práctica clínica se suele iniciar a 3 µg/kg/semana, llegando a una dosis máxima de 10 µg/kg/semana. No se recomienda la administración cada 2 semanas, a no ser que el paciente esté en protocolo de discontinuación o con requerimiento de dosis muy bajas.<sup>1</sup>
- Avatrombopag: 20 mg diarios. Este agente es el de más reciente aprobación y debe administrarse con comidas, no presenta interacciones con los alimentos.<sup>9</sup>

## Esplenectomía

El bazo tiene un papel clave en la regulación de la destrucción plaquetaria a través de fagocitosis mediada por la vía SYK. Además, es básico para la producción de anticuerpos frente a glucoproteínas de membrana plaquetaria.<sup>1</sup>

Por ello, la esplenectomía se considera el tratamiento con mayor tasa de remisiones completas duraderas, y debe realizarse en función de las comorbilidades, el estilo de vida y las preferencias del paciente.<sup>10</sup>

Generalmente, se recomienda en pacientes que hayan demostrado respuesta subóptima al menos a una línea adicional de tratamiento de 2ª línea. Su realización debe evitarse antes de que transcurran 12 meses desde el diagnóstico, ya que en una pequeña proporción de pacientes ocurre una mejoría o remisión espontánea de la PTI.<sup>1</sup>

No existen factores predictivos de la respuesta a la esplenectomía claramente definidos, aunque sujetos más jóvenes y de menor peso parecen mostrar mejores resultados.<sup>1,11</sup>

## Eficacia

El 80% de los pacientes responden a la esplenectomía, manteniendo una cifra de



plaquetas normal a los 5 años en algo más del 60% de los casos.<sup>12</sup> La mayoría de las recaídas se producen en los 2 primeros años tras la esplenectomía, si bien no parece haber una estabilización definitiva.<sup>12</sup>

## **Seguridad**

No se han definido contraindicaciones específicas de la intervención, aunque la tasa de morbilidad aumenta en relación con factores como la obesidad, la edad avanzada y la pluripatología crónica.<sup>12</sup>

El 10% de los pacientes intervenidos por vía laparoscópica y el 13% de los intervenidos por laparotomía presentan complicaciones durante la intervención, y la mortalidad es del 0,2 y 1% para cada procedimiento, respectivamente.<sup>1</sup>

## **Rituximab**

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el receptor CD20 presente en los linfocitos B. Se utiliza en pacientes con PTI refractaria en una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>/semana (como infusión intravenosa) durante 4 semanas.<sup>1</sup>

## **Eficacia**

Las tasas de respuestas son del 62,5%, con una mediana de tiempo hasta la respuesta de 5,5 semanas y una duración de la misma de 10,5 meses. Las respuestas son más duraderas en el grupo de sujetos que consiguen respuestas completas frente a los que obtienen respuestas parciales.<sup>13</sup>

A pesar de que las tasas de respuestas iniciales sean del 60%, solo el 20-30% de los pacientes logran una remisión a largo plazo durante más de 3-5 años. Aun así, vale la pena considerar que incluso una respuesta sostenida de 12-18 meses puede tener un efecto significativo y positivo en la calidad de vida del paciente.<sup>13</sup>

Varios estudios clínicos mostraron que, en mujeres jóvenes, un curso de rituximab administrado antes de la fase crónica (duración de la PTI < 12 meses) puede conducir a tasas de respuesta y al menos tasas de remisión a medio plazo comparables a las obtenidas con la esplenectomía.<sup>13</sup> Un estudio clínico prospectivo ha mostrado que, aunque de manera global no hay diferencia de respuesta según el sexo, en el subgrupo de mujeres de menos de 40 años las respuestas tienden a ser mejores.<sup>14</sup> Además, las respuestas a rituximab parecen ser mejores si se emplea tras la esplenectomía.<sup>15</sup>

## **Seguridad y tolerabilidad**

Generalmente, los efectos secundarios son leves y transitorios, más infrecuentes en las siguientes dosis, y estos se reducen y limitan con la premedicación.<sup>1</sup>

Los más destacables son los relacionados con la primera infusión (náuseas, escalofríos, rinitis, urticaria con sensación de sofoco, hipertensión, erupción, fiebre, prurito, irritación de garganta e hipotensión). También se ha descrito la reactivación de la infección por VHB, y - raramente - del poliomavirus JC, causante de la leucoencefalopatía multifocal progresiva.<sup>1</sup>

## **Fostamatinib**

Fostamatinib es un profármaco inhibidor de la cinasa Syk. A través de su mecanismo de acción, reduce la eliminación mediada por el receptor de Fc de las plaquetas recubiertas de autoanticuerpos en el bazo.<sup>1</sup>

Se inicia a 100 mg 2 veces al día y se puede aumentar a 150 mg 2 veces al día después de 4 semanas si el recuento de plaquetas es inadecuado. Si no hay respuesta después de 4 semanas a la dosis más alta, el medicamento debe ser discontinuado.<sup>1</sup>

## **Eficacia**

En dos ensayos controlados aleatorizados doble ciego de pacientes muy pretratados que presentaban PTI grave o refractaria y una mediana de duración de la enfermedad de 8,5 años, la tasa de respuesta global fue del 43% con fostamatinib (vs. 14% con placebo) y la tasa de respuesta estable fue del 18% con fostamatinib (vs. 2% con placebo).<sup>16</sup>

## **Seguridad y tolerabilidad**

Al igual que con varios inhibidores de tirosina cinasa, los efectos secundarios más relevantes y frecuentes son la hipertensión y los gastrointestinales (náuseas, diarrea).<sup>1</sup>

## **Referencias**

1. **Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2021. Disponible en: <https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf>**
2. **Provan D, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-817.**
3. **Neunert C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-66.**
4. **Mithoowani S, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet**

**Haematol. 2016;3(10):e489-e96.**

5. **Alpdogan O, et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 1998;103(4):1061-3.**
6. **Kuter DJ, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. Br J Haematol. 2013;161(3):411-23.**
7. **Saleh MN, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. Blood. 2013;121(3):537-45**
8. **González-Porras JR, et al. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. Ther Adv Hematol. 2019;10:2040620719837906.**
9. **Jurczak W, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2018;183(3):479-90.**
10. **Chaturvedi S, et al. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. Blood. 2018;131(11):1172-82.**
11. **Zychowicz A, Radkowiak D, Lasek A, et al. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia in patients with a very low platelet count. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2018;13(2):157-63.**
12. **Radkowiak D, et al. 20 years' experience with laparoscopic splenectomy. Single center outcomes of a cohort study of 500 cases. Int J Surg. 2018;52:285-92.**
13. **Lucchini E, Zaja F, Bussel J. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? Haematologica. 2019;104(6):1124-35.**
14. **Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, et al. Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux. Am J Hematol. 2019;94(12):1314-24.**
15. **Hammond WA, Vishnu P, Rodríguez EM, , et al. Sequence of**

**Splenectomy and Rituximab for the Treatment of Steroid-Refractory Immune Thrombocytopenia: Does It Matter? Mayo Clin Proc. 2019;94(11):2199-208**

16. **Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018;93(7):921-30.**



- Seguimiento
- PTI: pacientes y calidad de vida



## **Seguimiento**

**Criterios de hospitalización**

La decisión de hospitalización de pacientes con PTI difiere en función de variables tales como el momento de la enfermedad, el recuento de plaquetas, y los deseos de los pacientes.<sup>1</sup>

De manera individual, hay que considerar los siguientes predictores de sangrado:<sup>1</sup>

Image

<b>Edad<sup>1</sup></b>	<p>Tasas de hemorragias con resultado fatal varía según la edad:<sup>1</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niños: 0%</li> <li>• Adultos &lt;40 años: 0,4%</li> <li>• Adultos &gt;60 años: 13%</li> </ul> <p>Hemorragia intracraneal:<sup>1-6</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niños: 0.4%</li> <li>• Adultos: 1.4%</li> </ul>
<b>Recuento de plaquetas<sup>1</sup></b>	<p>Sangrados graves:<sup>1</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Más frecuentes en pacientes con plaquetas &lt;10 o 20 x 10<sup>9</sup>/L, siendo raros en pacientes con recuentos de &gt;30 x 10<sup>9</sup>/L<sup>3,4,7</sup></li> </ul>
<b>Otros factores<sup>1</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toma de antiagregantes y anticoagulantes.<sup>1,8</sup></li> <li>• Cirugía en los 10 días previos.<sup>1,8</sup></li> <li>• Traumatismos graves incluido el craneoencefálico en los días previos.<sup>1,8</sup></li> <li>• Antecedentes de sangrado previo relevante, no cutáneo.</li> <li>• La hematuria es una manifestación muy específica (muy superior a sangrado mucoso o trombocitopenia) de riesgo de sangrado intracraneal.<sup>1,8</sup></li> <li>• Factores médicos y sociales, como comorbilidades, existencia de cuidadores, distancia al centro y si el paciente es cumplidor o no.<sup>1,6-8</sup></li> </ul>

Las recomendaciones generales para establecer la necesidad de hospitalización son:<sup>1</sup>

Image



### **Sangrado Grave**

Los pacientes con sangrado grave (grados III y IV en la escala de la OMS) deben ser ingresados. Se trata de hemorragias que precisan tratamiento urgente.<sup>1</sup>

### **Niveles plaquetarios muy bajos**

Pacientes de nuevo diagnóstico con un recuento plaquetario  $<20 \times 10^9/L$ .<sup>1</sup>

Pacientes con plaquetas  $<30 \times 10^9/L$  + sangrado activo (grado II en la escala de la OMS) o con factores de riesgo hemorrágico o factores asociados que pueden complicar el manejo ambulatorio.<sup>1</sup>

## **Vacunación**

Las personas esplenectomizadas padecen infecciones bacterianas invasivas con una frecuencia hasta 50 veces mayor que las sanas, estimándose una incidencia anual de 11 casos por 1.000 esplenectomizados.<sup>1</sup>

Los microorganismos más comunes son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, que ocasionan, respectivamente, el 50-90%, el 5-15% y el 5-15% de los casos.<sup>9</sup>

Por ello, los organismos de salud internacionales y nacionales recomiendan:<sup>1</sup>

Image



Vacunación de los pacientes esplenectomizados frente a bacterias encapsuladas (neumococo, meningococo A, B, C, W, Y y *H. influenzae* de tipo B), así como frente a la gripe.<sup>9</sup>



Administrar la inmunización al menos 2 semanas antes de la esplenectomía.<sup>1</sup>



En caso de esplenectomía urgente, se vacunará como mínimo 2 semanas después de la intervención.<sup>1</sup>



Si el paciente está recibiendo quimioterapia, se indicarán las vacunas 2 semanas antes o 3 meses después de los citostáticos.<sup>1</sup>

## **Evolución a otras enfermedades**

La diabetes, la insuficiencia renal, la hipertensión y la enfermedad vascular parecen tener una mayor incidencia (2 veces superior) entre los pacientes con diagnóstico de PTI.<sup>10</sup> Además, el riesgo de enfermedad tiroidea o de enfermedades autoinmunes es superior, incrementándose en 2,5 y 5 veces, respectivamente.<sup>11</sup>

Entre los pacientes con PTI también es mayor la incidencia de neoplasias hematológicas como linfomas y leucemias, con un aumento de riesgo de 6 y 20 veces, respectivamente.<sup>10,12</sup>

Finalmente, se debe tener en cuenta que hasta un 16% de los pacientes con PTI a lo largo de su seguimiento (en ocasiones más de 10 años después del diagnóstico) serán recatalogados como PTI secundarias a conectivopatías, siendo especialmente frecuente el lupus eritematoso sistémico (LES).<sup>1</sup>

## **Referencias**

- 1. Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2021. Disponible en: <https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf>**
- 2. Cohen YC, Djulbegovic B, Shama-Lubovitz O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. Arch Intern Med. 2000 Jun 12;160(11):1630-8.**
- 3. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:237-42.**
- 4. Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic**

review. *J Thromb Haemost.* 2015 Mar;13(3):457-64.

5. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica.* 2011 Dec;96(12):1831-7.
6. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat.* 2018;41 Suppl 5:1-30.
7. Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. *J Thromb Haemost.* 2012 Oct;10(10):1988-98.
8. Monteagudo E, et al.; en representación del Grupo de Trabajo de la PTI de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). *An Pediatr (Barc).* 2019 Aug;91(2):127.e1-127.e10.
9. Hernández-García I, et al. [Assessment of the effectiveness of an intervention to improve immunization coverage in splenectomy patients]. *Rev Esp Salud Publica.* 2019 Apr 22;93:e201904019.
10. Enger C, et al. Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia. *Int J Hematol.* 2010;92(2):289-95.
11. Wu SR, Kuo HC, Huang WC, et al. Incidence, clinical characteristics, and associated diseases in patients with immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in Taiwan. *Thromb Res.* 2018;164:90-5.
12. Feudjo-Tepie MA, et al. Comorbidities of idiopathic thrombocytopenic purpura: a population-based study. *Adv Hematol.* 2009;2009:963506.

## **Trombocitopenia Inmune Primaria: pacientes y calidad de vida**

**Evidencia y publicaciones sobre PTI**

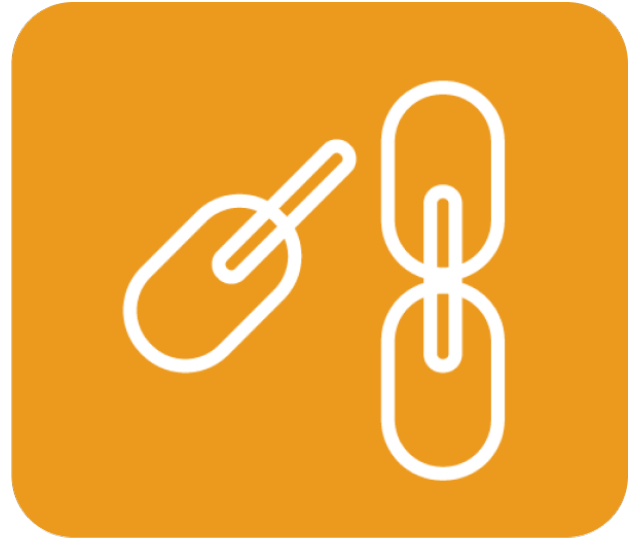
**I-WISH (ITP World Impact Survey) es una encuesta internacional con la participación de 1.507 pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria y 472 médicos de 13 países<sup>1,2</sup>**

**Los objetivos de este estudio fueron:<sup>2</sup>**

Image



Discernir cómo la PTI y los tratamientos asociados afectan la vida de los pacientes



Evaluar cómo de alineadas están las percepciones de los síntomas por parte del paciente y el médico

Image



Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud



Evaluar el manejo de la enfermedad

**Este estudio proporcionó información sobre la carga de la enfermedad y el impacto en la calidad de vida de los pacientes, incluyendo:** <sup>1,2</sup>



Image



Datos demográficos



Diagnóstico



Signos y síntomas

Image



Impacto emocional



Relación paciente-médico



Tratamientos

**La carga de la Trombocitopenia Inmune Primaria es multifacética y debe tenerse en cuenta al tratar a los pacientes:**  
<sup>1</sup>

- I-WISH demostró que la PTI tiene un impacto sustancial en la calidad de vida de los pacientes, tanto desde el punto de vista de los pacientes como de sus médicos.<sup>1</sup>
- Los pacientes reportaron:

Image



Niveles reducidos de energía<sup>1</sup>

Image



Reducción de la productividad en aquellos que trabajaban<sup>1</sup>



Temores de que su condición empeorara<sup>1</sup>



Fatiga como síntoma frecuente y persistente<sup>2</sup>

- I-WISH demostró que, en general, los pacientes y los médicos se alinean en la carga de los síntomas de la PTI, con diferencias, por ejemplo, en la fatiga.<sup>2</sup>
- Comprender el coste emocional y clínico de la PTI en el paciente facilitará la decisión compartida sobre el objetivo y elección del tratamiento.<sup>2</sup>
- Los médicos deben ser conscientes no solamente del recuento de plaquetas y hemorragias, sino también del impacto multidimensional de la PTI en la vida de los pacientes como un componente integral del manejo de la enfermedad.<sup>1</sup>

**Impacto psicológico y emocional de la PTI en los pacientes<sup>1</sup>**

Los aspectos más afectados fueron:

Image



Preocupación que la PTI empeore



Fluctuaciones inexplicables del recuento de plaquetas

Image



Importancia de los recuentos estables y saludables de plaquetas

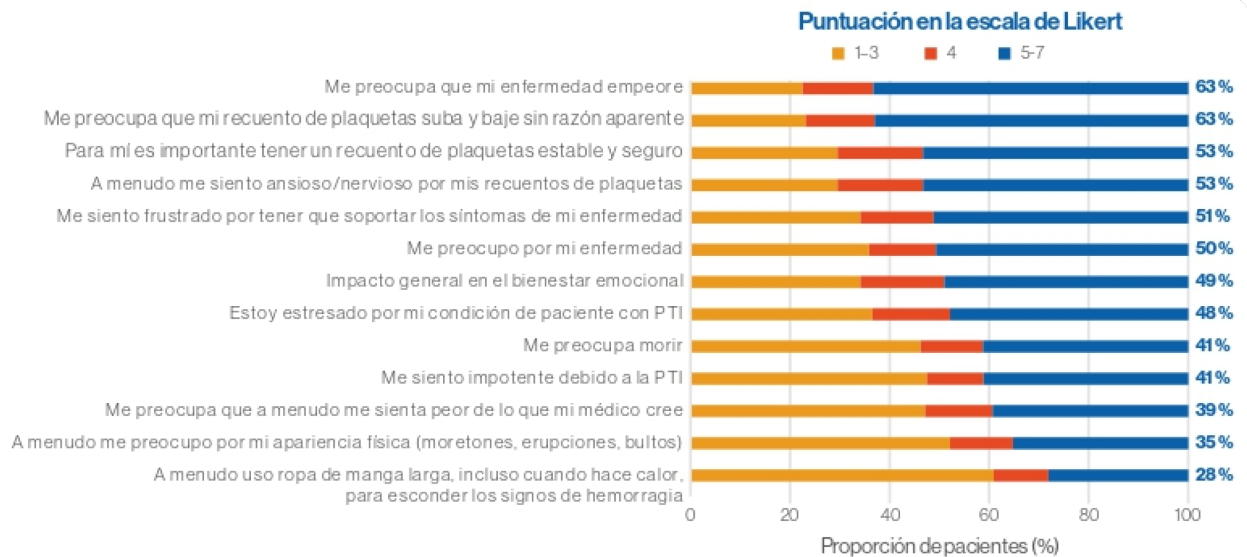


Ansiedad/nerviosismo por los recuentos de plaquetas

**Preocupaciones de los pacientes sobre el impacto emocional de la Trombocitopenia Inmune Primaria**

## Factores que generan un impacto emocional en la PTI según la percepción de los pacientes<sup>1</sup>

Image



N = 1.507 para todas las preguntas. Hubo respuestas no indicadas para dos preguntas: "Es importante para mí tener un recuento de plaquetas estable y seguro" (n = 2) y "Me preocupa que mi recuento de plaquetas suba y baje sin razón aparente" (n = 1). Nota: los valores de % se refieren a la proporción de pacientes con una puntuación de 5-7 en una escala Likert de 7 puntos, que indica el mayor impacto psicológico/emocional.

## Impacto de la Trombocitopenia Inmune Primaria en aspectos funcionales de la calidad de vida relacionada con la salud, en el trabajo y actividades de los pacientes<sup>1</sup>

Image



Reportó reducción o consideración de reducir el horario laboral debido a la PTI



Reportó afectación en las actividades habituales fuera del trabajo

Image



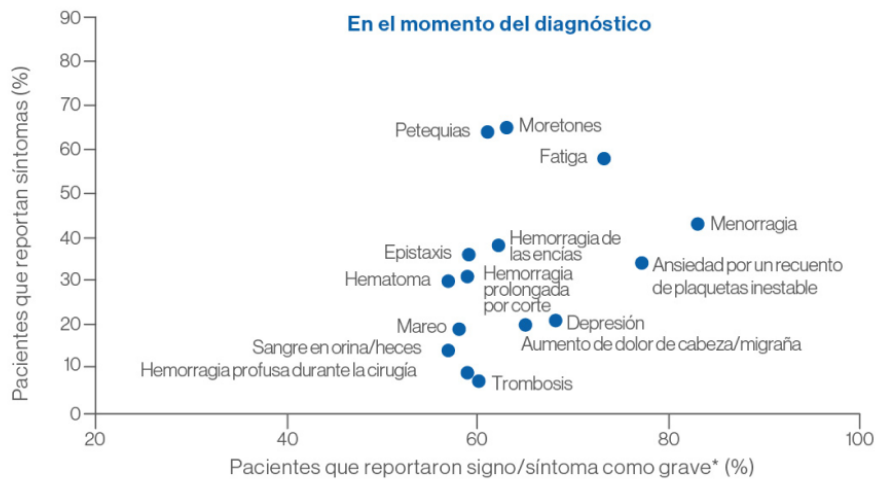
Reportó afectación en los niveles de energía



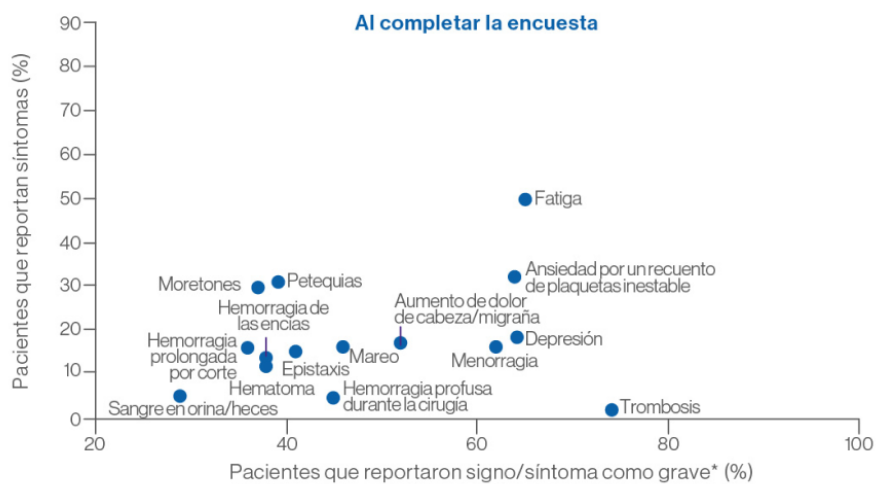
Reportó afectación en la habilidad de hacer ejercicio

**Percepción de la ocurrencia y gravedad de los signos y síntomas de la Trombocitopenia Inmune Primaria según los pacientes<sup>2</sup>**

Image



Image



\*Los pacientes informaron la gravedad de los síntomas en una escala Likert de 7 puntos donde 1 = nada grave y 7 = peor imaginable. Los datos presentados son para "graves" basados en puntuaciones  $\geq 5$ . La gravedad de cada uno de los síntomas solo se calificó si los pacientes declararon que lo habían experimentado en el momento del diagnóstico de PTI y al completar la encuesta.

- Petequias (64 %, diagnóstico; 31 %, al completar la encuesta) y hematomas de origen desconocido (65 %, diagnóstico; 30 %, al completar la encuesta) se encuentran entre los signos y síntomas más frecuentes indicados por los pacientes en el momento del diagnóstico y, aunque sustancialmente reducidos, prevalecían al completar la encuesta<sup>2</sup>. La ansiedad por mantener un recuento de plaquetas estable (34 %, diagnóstico; 32 %, al completar la encuesta) y la fatiga también fueron reportados con frecuencia como síntomas graves.<sup>2</sup>

- Si bien las hemorragias y los hematomas disminuyeron con el tratamiento de la PTI, la fatiga no experimentó una reducción similar. <sup>2</sup>
- Muy pocos pacientes no indicaron síntomas en el momento del diagnóstico (6 %) o al completar la encuesta (13 %). <sup>2</sup>

#### 4 síntomas principales que a los pacientes más les gustaría solucionar:<sup>2</sup>

Image



Fatiga



Hematomas de origen desconocido

Image



Ansiedad por los recuentos de plaquetas inestables



Petequias

- La fatiga es un síntoma grave y frecuente.<sup>2</sup>
- Si bien las hemorragias y los hematomas disminuyeron con el tratamiento de la PTI, la fatiga no experimentó una reducción similar.<sup>2</sup>
- Los pacientes que reportaron fatiga, bien al diagnóstico o al completar la encuesta, también tenían incremento en la carga de los síntomas con efectos discapacitantes en la calidad de vida.<sup>3</sup>
- No se identificó una correlación clara entre la fatiga y el último recuento de plaquetas o tratamiento en el momento de la encuesta.<sup>3</sup>
- La fatiga es una parte importante de la PTI, pero puede tener una fisiopatología subyacente distinta no vinculada directamente con el recuento de plaquetas.<sup>3</sup>
- 

**Según los médicos, son los episodios hemorrágicos los que tienen un impacto más significativo en la calidad de vida de los pacientes**

**Síntomas que los médicos consideran que tienen un impacto más negativo en la calidad de vida:<sup>2</sup>**

Image



81%

Hematuria, melena  
o hemorragia rectal

79%

Hemorragia profusa  
durante cirugía

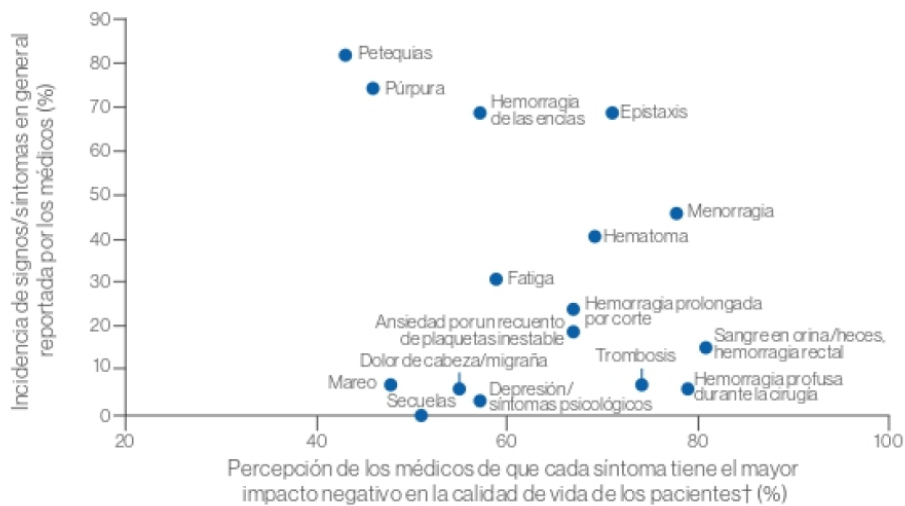
78%

Menorragia

Los médicos informaron sobre la fatiga de sus pacientes con menos frecuencia (31 % en general; 30 % en el diagnóstico) que los pacientes comunicaron sufrirla (58 % en el diagnóstico; 50 % en el momento de la encuesta)<sup>2</sup>

Percepción del médico sobre el impacto de cada síntoma en la calidad de vida de los pacientes<sup>2</sup>

Image



†Los médicos (n = 472) indicaron los 5 síntomas principales que registraron con mayor frecuencia de los pacientes y comunicaron el efecto de los síntomas en la calidad de vida de los pacientes en una escala Likert de 7 puntos, donde 1 = nada y 7 = mucho. Los datos presentados son para puntuaciones  $\geq 5$ .

## Los objetivos del tratamiento para el paciente y la toma de decisiones compartida deben tenerse en cuenta al elegir el tratamiento adecuado<sup>4</sup>

### Principales objetivos del tratamiento para los pacientes<sup>1</sup>

Image



64% Mantener recuentos de plaquetas saludables



44% Prevenir episodios que empeoran la PTI



41% Aumentar los niveles de energía



38% Mejorar la calidad de vida



38% Reducir hemorragias/hematomas espontáneos

### Principales objetivos del tratamiento para los médicos:<sup>1</sup>

Image



72% Reducir hemorragias espontáneas



64% Mejorar la calidad de vida



51% Recuentos de plaquetas saludables



35% Mejoría de los síntomas



26% Ralentizar/retrasar la progresión de la enfermedad

### Referencias:

1. Cooper N, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): impact of ITP on health-related quality of life. Am J Hematol. 2021;96(2):199-207.
2. Cooper N, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): patient and physician perceptions of diagnosis, signs and symptoms, and treatment. Am J Hematol. 2021;96(2):188-198.
3. Bussel J, et al. Higher symptom burden in patients with immune thrombocytopenia experiencing fatigue: results from the ITP World Impact Survey (I-WISH). EHA Library.

Bussel J. 06/12/20; 294123; EP1642.

4. Neunert C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866.

## **Los expertos hablan sobre PTI**

- I-WISH (ITP World Impact Survey) es una encuesta internacional con la participación de 1.507 pacientes con PTI y 472 médicos de 13 países.<sup>1,2</sup>
- Aquí podrás encontrar vídeos con detalles sobre I-WISH, los síntomas de la Trombocitopenia Inmune Primaria, el uso de esteroides y esplenectomía, o la morbilidad psicosocial en pacientes. Los expertos comparten con nosotros sus esperanzas sobre la patología acerca de su manejo y la calidad de vida de los

pacientes.

**Grabación de I-WISH: Encuesta del impacto global de la PTI:  
las opiniones expresadas son la opinión personal del orador.**

## VIDEO

La Dra. Cooper da una visión global acerca de la carga diaria que supone la Trombocitopenia Inmune Primaria para los pacientes y de cómo afecta a todos los aspectos de su vida.

**Dra. Nichola Cooper.**

Asesora médica de hematología.

Hospital Hammersmith, Imperial College de Londres.

Grabación de I-WISH: Encuesta del impacto global de la PTI:  
las opiniones expresadas son la opinión personal del orador.

## VIDEO

La Dra. Kruse, desde un punto de vista de ex paciente de PTI, explica su dura experiencia con la PTI, en la que pasó por una esplenectomía fallida y múltiples tratamientos, y habla sobre su opinión sobre los tratamientos y su seguridad.

**Caroline Kruse.**

Directora ejecutiva.

Asociación de apoyo al trastorno plaquetario (PDSA).

**Grabación de I-WISH: Encuesta del impacto global de la PTI:  
las opiniones expresadas son la opinión personal del orador.**

## **VIDEO**

El Dr. Matzdorff pone la atención en la inclusión del paciente con PTI en la toma de decisiones de tratamiento en las consultas médicas y se enfoca en resaltar la importancia de esta enfermedad huérfana y en su impacto en los pacientes.

**Prof. Axel Matzdorff.**

Médico especialista en hematología y oncología.  
Asklepios Klinikum Uckmark. Alemania.

Referencias:

1. Cooper N, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): impact of ITP on health-related quality of life. Am J Hematol. 2021;96(2):199-207.
2. Cooper N, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): patient and physician perceptions of diagnosis, signs and symptoms, and treatment. Am J Hematol. 2021;96(2):188-198.

**Necesidades médicas no cubiertas en PTI**



**Los corticoides pueden aumentar la carga de la enfermedad para los pacientes**

El tratamiento con corticoides no mantiene los beneficios en la mayoría de los pacientes<sup>1</sup>

- **85 % de los pacientes** pierden la respuesta con corticoides

A pesar de una respuesta inicial a corticoides, solo el 15 % de los pacientes mantienen una respuesta más allá de 6 a 12 meses después de la respuesta inicial.<sup>1</sup>

**El uso de corticoides puede provocar rápidamente efectos adversos y complicaciones importantes que, con el tiempo, pueden superar los beneficios**<sup>2,3</sup>

- Glaucoma
- Trastornos psicológicos
- Trastornos óseos
- Hipertensión
- Malestar gastrointestinal y úlceras
- Hiperglicemia
- Miopatía
- Ganancia de peso

Los **corticoides** son el tratamiento inicial estándar para los pacientes con PTI de reciente diagnóstico y deben ser utilizados por un tiempo limitado.<sup>2,3</sup>

- Las guías ASH se posicionan en contra de los ciclos prolongados de prednisona (>6 semanas incluyendo el tratamiento y la disminución gradual) y a favor de un ciclo corto (≤6 semanas).<sup>2</sup>
- El ICR establece que, si se observa una respuesta (por ejemplo, plaquetas >50 x 10<sup>9</sup>/L.), se debería reducir la dosis de predniso(lo)na con el objetivo de discontinuarla en 6 semanas (máximo 8 semanas), incluso si el recuento de plaquetas disminuye durante la reducción de dosis.<sup>3</sup>

ASH: American Society of Hematology; ICR: International Consensus Report; PTI: Trombocitopenia Inmune Primaria

- **69 % de los pacientes** tratados con corticosteroides afirman que, si pudieran, evitarían los corticosteroides<sup>4</sup>

### **La esplenectomía en la PTI es un procedimiento invasivo e irreversible que puede no proporcionar beneficio**

- **19% de los pacientes** no responden<sup>3</sup>
- **20-30% de los pacientes** tendrán una recaída<sup>3</sup>

Los procedimientos invasivos, como la esplenectomía, requieren la hospitalización, anestesia general y un seguimiento regular durante toda la vida.<sup>8,9</sup>

- Incluyendo recuento de plaquetas anual, vacunaciones repetidas y eventualmente antibióticos diarios.<sup>9</sup>

Las tasas de complicación de la esplenectomía pueden ser de hasta el 12,9 % con laparotomía y 9,6 % con laparoscopia, según una revisión sistemática de la literatura.<sup>8</sup>

### **Complicaciones de la esplenectomía<sup>8</sup>**

- Hemorragia
- Hospitalización prolongada
- Infección

- Nuevos ingresos hospitalarios
- Trombosis
- Intervenciones adicionales

No existe una prueba ampliamente aceptada para predecir la respuesta a la esplenectomía.<sup>8</sup>

Los análisis retrospectivos no han mostrado un impacto significativo de las características basales (incluyendo edad, sexo e intervalo desde el diagnóstico hasta la esplenectomía) en la respuesta a la esplenectomía. No obstante, la edad  $\geq 60$  años se ha asociado con tasas de recaída y complicaciones postoperatorias significativamente superiores.<sup>3</sup>

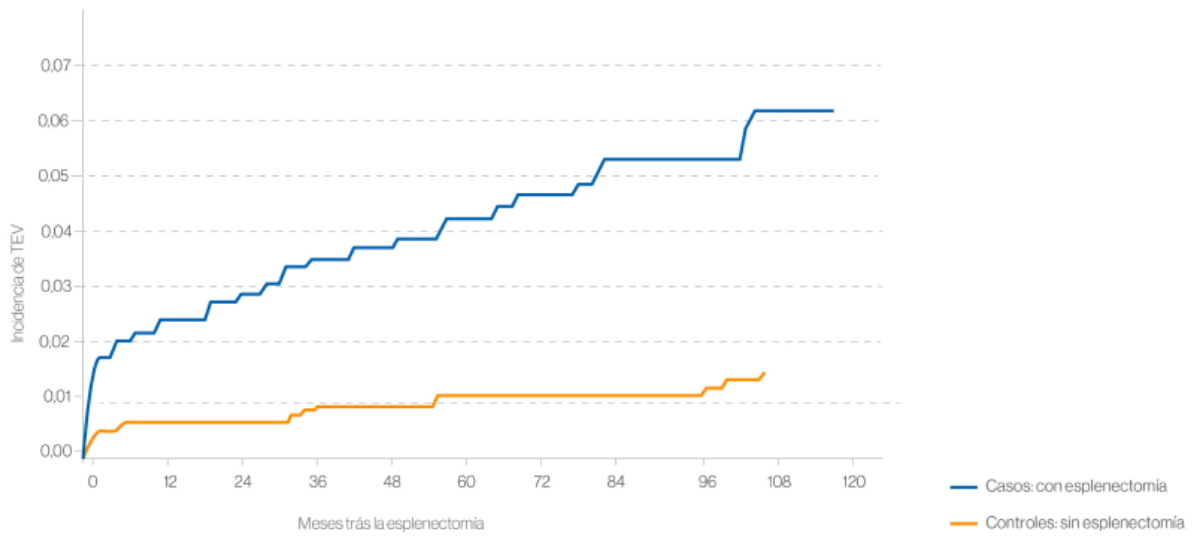
En el ICR de 2019 se recomienda la esplenectomía únicamente tras el fallo de los tratamientos farmacológicos y dependiendo de la edad y comorbilidades del paciente.<sup>3</sup>

- Es recomendable esperar al menos de 12 a 24 meses desde el diagnóstico antes de realizar la esplenectomía debido a la posibilidad de remisión o estabilización del recuento de plaquetas a un nivel homeostático (recomendación de Grado C)<sup>3</sup>.

**La esplenectomía pone a los pacientes en un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) e infección**

Image

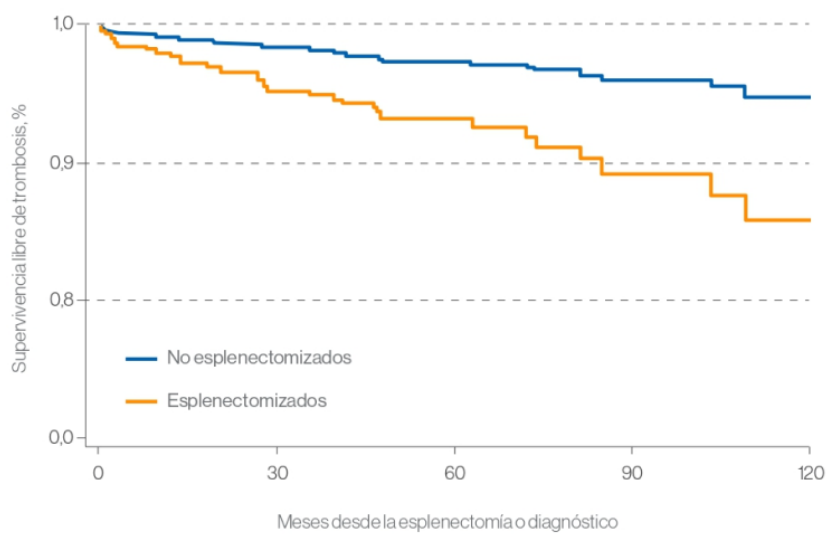
Incidencia de TEV en pacientes esplenectomizados y no-esplenectomizados  
( $p < 0,0001$ , log-rank; mediana de seguimiento de 120 meses)<sup>10</sup>



## La supervivencia libre de trombosis disminuye en los pacientes con esplenectomía<sup>11</sup>

Image

Probabilidad de evento trombotico ajustado a la edad y género<sup>11</sup>



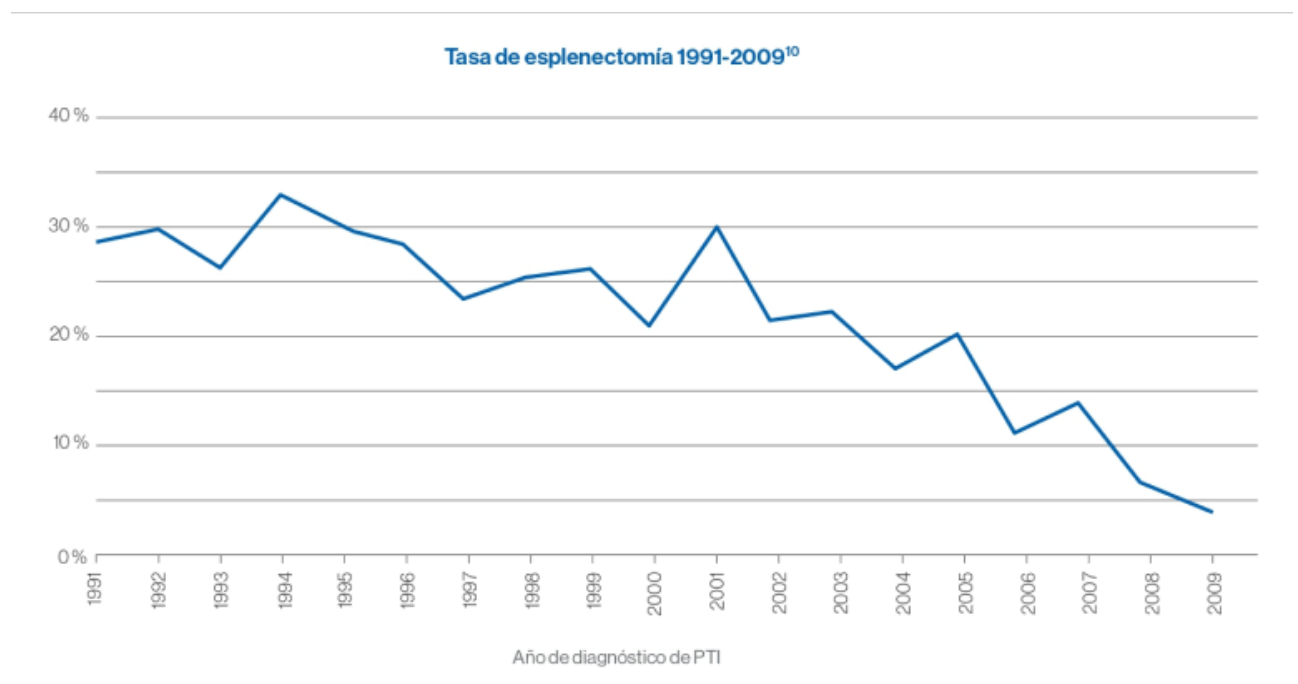
## La esplenectomía aumenta el riesgo de infección<sup>9</sup>

- **14 veces el riesgo relativo más alto de sepsis en el primer año**
- **4 veces el riesgo relativo más alto de sepsis después del primer año**

Posesplenectomía, en comparación a la población general<sup>9\*</sup>

## La esplenectomía pone a los pacientes en un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) e infección

Image



## **La esplenectomía se ha reducido desde la publicación del Consenso Internacional de 2010 sobre la PTI primaria<sup>12</sup>**

Los potenciales motivos para la reducción de esplenectomía podrían incluir:<sup>10</sup>

- La preferencia del médico y paciente por el tratamiento médico (más que quirúrgico).
- Aumento de la conciencia de los potenciales riesgos asociados al procedimiento.

### Referencias:

1. McCrae K. Immune thrombocytopenia: no longer 'idiopathic'. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(6):358-73.
2. Neunert C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-66.
3. Provan D, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780-817
4. Matzdorff AC, et al. Advances in ITP—therapy and quality of life—a patient survey. *PLoS ONE*. 2011;6(11):e27350.
5. Ficha técnica de REVOLADE®.
6. Wong RSM, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood*. 2017;130(3):2527-36.
7. Saleh MN, et al; the EXTEND Study Group. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013;121(3):537-45.
8. Provan D, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-86.
9. Ghanima W, et al. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012;120(5):960-9.
10. Boyle S, et al. Splenectomy and the Incidence of Venous Thromboembolism and

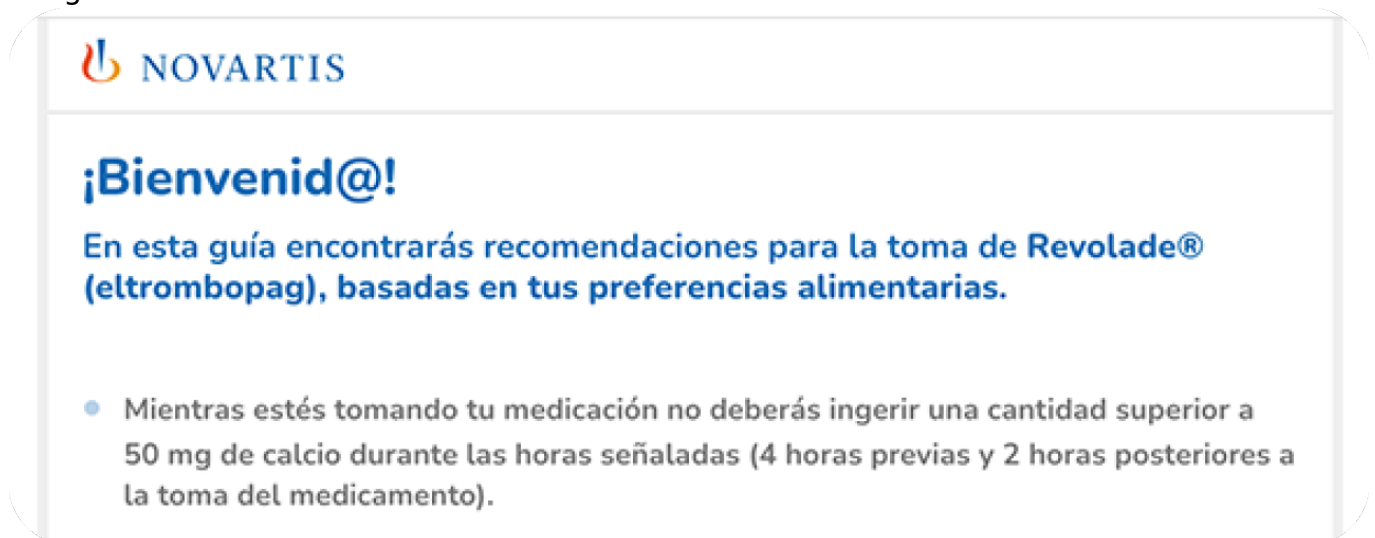
Sepsis in Patients With Immune Thrombocytopenia. Blood. 2013;121(23):4782-90.

11.Ruggeri M, et al. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. J Thromb Haemost. 2014;12(8):1266-73.

12.Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. Adv Ther. 2015;32(10):875-87.

## Enlaces de interés sobre PTI

Image



The image is a screenshot of a Novartis informational graphic. At the top left is the Novartis logo (a stylized orange and blue flame) followed by the word "NOVARTIS" in blue. Below this, the text reads: "¡Bienvenid@!" in large blue font. Underneath, it says "En esta guía encontrarás recomendaciones para la toma de Revolade® (eltrombopag), basadas en tus preferencias alimentarias." in blue. At the bottom, there is a bullet point: "• Mientras estés tomando tu medicación no deberás ingerir una cantidad superior a 50 mg de calcio durante las horas señaladas (4 horas previas y 2 horas posteriores a la toma del medicamento)." in grey.

### Mi guía PTI

Recomendaciones para la toma de Revolade® (eltrombopag) basadas en las preferencias alimentarias del paciente con Trombocitopenia Inmune Primaria.

[Accede](#)



---

**Source URL:** <https://www.pro.novartis.com/es-es/hematopro/patologias/pti/sobre-la-pti>