

Trombocitopenia inmune persistente y crónica del adulto: opciones terapéuticas

Chronic and persistent immune thrombocytopenia of the adult: therapeutic options

Beligoy LE

Jefe del Servicio de Hematología - Hospital Julio C. Perrando - Resistencia-Chaco

pilybeli@yahoo.com.ar



NUEVAS DROGAS
EN HEMOSTASIA
Y TROMBOSIS

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
II Jornadas Latinoamericanas de la SAH: 54-61
Noviembre 2018

Palabras claves: púrpura trombocitopénica inmune, tratamientos, agonistas del receptor de trombopoyetina.

Keywords: immune thrombocytopenia, thrombopoetin-receptor agonists, fostamatinib.

Introducción

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida que se caracteriza por la producción de anticuerpos antiplaquetarios que generan destrucción acelerada de plaquetas y supresión o producción inadecuada por compromiso directo de los megacariocitos, acompañándose de un alto riesgo de sangrado severo.

Afecta a ambos sexos (predominio mujeres en edad reproductiva), en todas las edades (aumenta con la edad), una incidencia de 3,3/100.000 adultos por año y se caracteriza por un número de plaquetas menor a $100.000/\text{mm}^3$ en ausencia de otras causas o desórdenes asociados a plaquetopenia (trombocitopenia inducida por heparina, coagulación intravascular diseminada, déficit de vitamina B9/B12, secuestro esplénico, hipertensión portal, mielodisplasia, trom-

bocitopenia congénita, HIV/HVC/EVB/CMV, lupus eritematoso, Sjögren, SAF⁽¹⁾.

Actualmente se sabe que el mecanismo fisiopatológico principal es una desregulación de los linfocitos T que da lugar a una respuesta tanto celular como humoral contra antígenos plaquetarios y megacariocíticos⁽²⁾. El conocimiento paulatino de la fisiopatología en PTI ha originado distintas investigaciones y propuestas terapéuticas que mencionaremos a continuación⁽³⁾.

Los síntomas varían entre pacientes y pueden incluir trombocitopenia severa que se presenta sin ninguna manifestación o con sangrado cutáneo-mucoso, hemorragia intracraneal, gastrointestinal o genitourinaria, y en su presentación puede hacerlo a través de éstos o por detección de plaquetopenia en un examen de rutina.

Si bien la mortalidad es muy baja (0,016-0,038/pacientes/año), ésta aumenta en relación con la edad y comorbilidades, siendo la calidad de vida afectada en áreas de funcionamiento físico y salud mental^(4,5). Las guías han estandarizado la nomenclatura en PTI^(3,4).

PTI PRIMARIA: trombocitopenia $< 100.000/\text{mm}^3$ no asociada a patología reconocible.

PTI SECUNDARIA: es aquella asociada a patología reconocible.

De acuerdo a criterios de temporalidad la PTI puede ser:

- de reciente diagnóstico: menor de 3 meses desde el diagnóstico.
- persistente: 3-12 meses del diagnóstico.
- crónica: más de 12 meses del diagnóstico

PTI REFRACTARIA: paciente que tiene riesgo o muestra sangrados a pesar de la esplenectomía.

PTI SEVERA: la magnitud clínica del sangrado requiere tratamiento activo desde el comienzo de la enfermedad o requiere escalar tratamiento actual o adicionar otros al ya existente.

CORTICO-DEPENDENCIA: estado en el cual es necesaria la administración continua de corticoides para mantener el nivel de plaquetas $> 30.000/\text{mm}^3$ y/o evitar sangrados.

La respuesta al tratamiento debe ser valorada en 2 oportunidades separadas entre sí por 7 días y se define como:

- respuesta completa (RC): $> 0 = 100.000/\text{mm}^3$ y ausencia de hemorragia.
- respuesta (R): $> 0 = 30.000/\text{mm}^3$ con un aumento > 2 veces el valor inicial y ausencia de hemorragia.
- no respuesta: $< 30.000/\text{mm}^3$ o un aumento < 2 veces del valor inicial o presencia de hemorragia.
- pérdida de RC: número de plaquetas $< a 100.000/\text{mm}^3$ determinado en 2 ocasiones separadas al menos por 1 día y/o presencia de hemorragia.
- pérdida de R: plaquetas $< de 30.000/\text{mm}^3$ o $< de 2$ veces el basal determinada en 2 ocasiones separadas al menos por 1 día o hemorragia.
- duración de respuesta: duración transcurrida entre RC o R y pérdida de RC o R.

Manejo del paciente adulto que no responde, que recae o con efectos adversos

Ante la falta de respuesta al tratamiento de 1ª línea, considerar diagnósticos alternativos y/o realizar PAMO/BMO.

Si bien no existe un estándar de tratamiento de 2ª línea, la selección del tratamiento dependerá de:

- respuesta mostrada al tratamiento inicial.
- duración de la misma.
- fase de la enfermedad al momento de la decisión.

Una recaída tardía autoriza a recibir un esquema similar al inicial (grado 2 A).

Otros pacientes pueden mantener número de plaquetas seguras con dosis bajas de esteroides (la toxicidad a largo plazo de estas mínimas dosis no está establecida) y su uso indefinido deberá consensuarse con el paciente (grado 2 A)⁽²⁾.

El objetivo del tratamiento es:

- evitar una posible hemorragia, manteniendo un número de plaquetas en nivel seguro.
- si la hemorragia ya se produjo:
 - 1) intentar su cese en forma rápida y duradera,
 - 2) evitar secuelas y iatrogenia medicamentosa.

Criterios de inicio del tratamiento

La decisión se basa en:

- presencia de manifestaciones hemorrágicas.
- hallazgo de una cifra de plaquetas $< 20-30.000/\text{mm}^3$.

Respecto a la cifra de plaquetas, no hay un umbral por debajo del cual una PTI sin signos o síntomas de sangrados debería iniciar tratamiento.

Guías ASH (2011): sugieren iniciar tratamiento con menos de $30.000/\text{mm}^3$ (grado 2 C).

Guías SEHH (Españolas de Hemostasia 2011): sugieren iniciar tratamiento con menos de $20-30.000/\text{mm}^3$.

Por lo tanto, el tratamiento debe ser individualizado, valorando características y riesgo de hemorragia, más que pretendiendo alcanzar una cifra de plaquetas determinada, disminuyendo así los efectos secundarios de los tratamientos, de manera que NO todo paciente con PTI crónica requiere tratamiento. Cooper trata pacientes con menos de $10.000/\text{mm}^3$, y entre $10-30.000/\text{mm}^3$ su conducta depende de otros factores: edad, actividad, fatiga, sangrados, comor-

bilidades y del impacto psicológico del número de plaquetas en el paciente⁽⁶⁾.

Opciones de 2ª línea

Esplenectomía

Permanece como estrategia terapéutica que debería ser propuesta cuando la PTI dura más de un año (persistente/crónica grave), no responde o recae tras 1ª línea de tratamiento. Presenta respuestas a largo plazo altas (66%), evitando medicación por largo tiempo, visitas y controles de laboratorio periódicos. La posibilidad de mejoría de la PTI de manera espontánea o tras el tratamiento con nuevos fármacos y la morbi-mortalidad asociada a la cirugía han hecho que ésta comience a ser diferida uno a varios años tras el diagnóstico.

Se la considera un tratamiento curativo, al ser el más eficaz en 2ª línea, con respuestas globales del 90%, remisiones completas y duraderas a 5 años entre el 60-70% y una tasa de respuesta estable a 10 años del 60%, con respuestas parciales del 22%.

El tiempo para objetivar respuesta tras la esplenectomía laparoscópica es 1-56 días, pero con respuesta impredecible a priori y la mayoría de las recaídas se producen dentro de los 2 primeros años.

Los pacientes < y > de 65 años responden en un 92 y 79% respectivamente a la cirugía, y el fallo en la respuesta a la esplenectomía no implica falla en respuesta a la mayoría de otros tratamientos médicos posteriores, por ejemplo: rituximab, TPO-RA.

Entre las complicaciones más importantes mencionamos:

Perioperatorias: 10-13%, según cirugía laparoscópica o cielo abierto.

INFECCIÓN: 5-30 veces en los primeros 90 días.

Sepsis bacteriana: es la más grave, generalmente por neumococo, con un RR 1,4 durante el primer año y una mortalidad del 50%. Por lo tanto, vacunación prequirúrgica (15-45 días previos) y cada 5 años contra encapsulados (neumococo, meningococo y haemophilus).

Trombosis: riesgo trombotico y complicaciones vasculares mayor a 30 y 2,7 veces respectivamente. Deberían recibir profilaxis antitrombótica, la cual reduce el riesgo de TEV a < 1%, siendo la trombosis venosa portal precoz la más frecuente entre 8-37% y su presentación sintomática en < del 2%.

Mortalidad: 0,2-1%, en cirugía laparoscópica o cielo abierto respectivamente.

En situaciones como: edad avanzada, obesidad y comorbilidades la esplenectomía tiene alto riesgo, aunque no presentan contraindicación absoluta.

Si bien la esplenectomía es un procedimiento relativamente seguro, no sin riesgos o potenciales complicaciones a largo plazo, los datos actuales sugieren que menos del 25% de los pacientes se somete a este procedimiento, a pesar de las respuestas referidas.

Rituximab

Varios estudios han examinado la eficacia del rituximab como alternativa a la esplenectomía en pacientes con PTI. Si bien las dosis propuestas han sido varias: 100 mgr/semana por 4, 100 mgr/m²/ semana por 4, o dosis 1 gr c/15 días o 500 mgr/semana por 4 (reumatología) o dosis estándar de 375 mgr/m²/ semana por 4, con las que se reportan respuestas y tiempo a la respuesta entre un 40-60% y 7-56 días respectivamente. Desafortunadamente las respuestas a largo plazo no son buenas (el 70% recae) como con la esplenectomía, con una respuesta sostenida a 5 años del 20% aproximadamente, y aquéllos que respondieron pueden hacerlo a dosis subsecuentes, aunque la seguridad y eficacia de dosis repetidas no han sido sistemáticamente evaluadas^(2,7,8).

La respuesta pueden incrementarse a un 73% aproximadamente al asociarse a dexametasona (1 a 3 ciclos), incluso ser útil la combinación en aquéllos que no respondieron a monoterapia o aquéllos que requieren un incremento rápido de plaquetas.

Cooper propone utilizarlo en⁽⁶⁾:

- quienes no tienen respuesta o requieren altas dosis de esteroides para mantener un número seguro de plaquetas.
- quienes no toleran otros agentes y pueden mantener a los pacientes bien y fuera del hospital por lo menos un año.

Las dosis repetidas no nos garantizan respuestas adecuadas, pero sí una depleción severa de células B, acompañada de disminución de respuestas a vacunas e hipogammaglobulinemia severa.

El efecto inmunosupresor del rituximab puede ser peor en aquéllos con tratamiento inmunosupresor concomitante o aquéllos con inmunodeficiencias, por lo que se recomienda dosaje de inmunoglobulinas previo al tratamiento.

Otra recomendación previa a su utilización es corroborar presencia de Ag de superficie de HVB o Ac (+), ya que debería suspenderse su indicación.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva ha sido descrita con el uso de rituximab, pero es más frecuente en pacientes con enfermedad reumática y síndromes linfoproliferativos, con una frecuencia de 1/25.000 pacientes y, si bien su relación con PTI es rara, su frecuencia aumenta asociada al uso de agentes alquilantes.

El perfil de seguridad es aceptable, con un 27% de reacciones con la 1ª infusión (náuseas, vómitos, escalofríos, hipertensión-hipotensión arterial, prurito, odinofagia). En infusiones posteriores su presencia es con menor intensidad⁽⁴⁾.

Agonistas de receptores de trombopoyetina (TPO-RA)

Tanto romiplostin (RMP) como eltrombopag (ELT) han transformado el cuidado y perspectiva terapéutica como 2ª línea en pacientes con PTI crónica y han mostrado eficacia tanto en pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados. Ambos están aprobados en adultos y ELT también para uso en niños^(7,8).

Su uso en PTI de reciente diagnóstico no es claro, además su costo versus corticoides lo hace prohibitivo para proponerlo en estos pacientes⁽⁹⁾.

Las Guías NICE lo recomiendan como opción para tratar adultos con PTI crónica (idiopática), esplenectomizados y refractarios a otros tratamientos o como 2ª línea en adultos no esplenectomizados que presentan contraindicación para la cirugía.

La EMA (*European Medicines Agency*) revisó recientemente sus recomendaciones y ahora no requiere esplenectomía antes del uso de RMP y ELT. No hay estudios comparativos entre estos agentes, y ambos muestran buena respuesta tanto pre como post esplenectomía, con buen perfil de seguridad.

Puede comenzar a observarse respuesta entre la 1ª y 2ª semana de tratamiento. En aquellos pacientes en que no se observa respuesta a dosis máximas luego de 4-6 semanas deberían suspenderse.

Pueden usarse junto a otros tratamientos, por ejemplo esteroides, hasta lograr un número seguro de plaquetas, pudiendo ser suspendidos los primeros. También éstos pueden requerir tratamiento de rescate (Ej.: esteroides) durante la suspensión o retiro de los TPO-RA, por plaquetopenia y nuevo riesgo hemorrágico.

Presentan diferente mecanismo para activar el receptor de trombopoyetina (TPO), imitando la acción

de la TPO endógena estimulando la producción de plaquetas, pudiendo tener diferente efecto biológico no inmunosupresor/inmunomodulatorio y presentando la combinación de ambos respuesta exitosa en pacientes muy refractarios⁽⁶⁾.

La mayor diferencia es la vía de administración: RMP es SC 1 aplicación semanal y ELT VO diaria. En ensayos reportados, ambos TPO-RA presentan en más del 80% un recuento de plaquetas > a 50.000/mm³, incluso entre pacientes altamente refractarios y con múltiples tratamientos.

En la práctica clínica, la tasa de respuesta es algo menor (74-94%), reflejando quizás la alta heterogeneidad de una población no clásica⁽⁷⁾.

El Extend Trial (*eltrombopag extended dosing*) ha publicado datos de pacientes con seguimiento a 3 años en un estudio de extensión abierta para dosificación continua de ELT en pacientes con PTI.

104/299 pacientes tenían datos disponibles luego de > o = 2 años de seguimiento, presentando una respuesta global del 85% con un número de plaquetas > 50.000/mm³ por 2 semanas, permaneciendo aumentadas durante la duración del estudio, y el 62% de los pacientes tenía plaquetas > o = 50.000/mm³ por más del 50% de semanas del estudio⁽⁸⁾.

Durante el tratamiento deberá realizarse frotis al inicio, a la semana hasta número normal de plaquetas, luego mensual, controlando su incremento, el cual puede acompañarse de tromboembolia (TE).

Efectos adversos (EA)

La mayoría de los reportados fueron leves (grado 1-2) y consistieron en: cefaleas, nasofaringitis, fatiga, infecciones respiratorias altas, epistaxis, trombocitosis, diarrea.

Fatiga y transaminitis fueron grado 3.

Hepatotoxicidad 10%.

Cataratas 5% (fueron pacientes con corticoterapia previa).

TE: 3% (tasa de eventos 3,17/100 pacientes/año) y ocurrían con un amplio rango numérico de plaquetas, incluso con valores bajos en pacientes tratados con RMP y ELT.

Saleh y col. (ASH 2016) mostraron a 5 años transaminitis en el 15% y eventos TE en el 6,3%.

Habitualmente en el paciente que presenta TE detectan otros factores de riesgo (FR), por ejemplo cardiovasculares, stent, obesidad, tabaquismo, HTA. Aquí es necesario hacer un balance de riesgos, ya

que éstos pueden requerir TPO-RA para mantener un número de plaquetas seguro para poder recibir antiplaquetarios o anticoagulación.

Fibras de reticulina (FR): en un estudio 11/147 pacientes (8%) tenían formación de FR grado 2, sin fibras de colágeno, constatándose durante el seguimiento 8/11 sin cambios, 1/11 con aumento de grado 1 a 2, 2/11 con disminución de grado, durante un seguimiento $> 0 = a$ 2 años.

Con RMP la presentaron un 3%, fundamentalmente en pacientes en quienes se excedieron en dosis 10 ugr/kg y la incidencia de formación de FR ha sido calculada por ser 1,3/100 pacientes-año⁽⁷⁾.

Este aumento de reticulina ocasionalmente se acompaña de cuadro leucoeritroblástico que generalmente resuelven al suspender el tratamiento.

Se recomienda realizar biopsia de médula ósea (BMO) al iniciar el tratamiento (práctica no estándar) y, si se produjeran cambios hemáticos (citopenias, alteraciones eritroides), se debería repetir la BMO. No se han registrado cambios citogenéticos en los pacientes que presentaron aumento de FR.

Manejo de las fluctuaciones

Casi todos los pacientes presentan fluctuaciones en el número de plaquetas, que pueden ser difíciles de manejar, siendo primordial mantener un número seguro (30-250.000/mm³). Para controlar esta situación puede ser necesario asociar otro agente (Ej.: esteroides, micofenolato). En otros casos la solución puede ser cambiando el TPO-RA.

Pueden aparecer con ambos, con ELT son menos severas.

Cambio de TPO-RA

Cambiar de TPO-RA puede ser útil en diferentes situaciones: pobre respuesta (10-20%), grandes fluctuaciones en los recuentos plaquetarios, problemas con la vía de administración, efectos adversos grado 3-4 (3-4%), abandono del tratamiento (25%).

No hay datos claros sobre cómo cambiar agentes, pero depende de la razón para hacerlo y del número de plaquetas.

En los pacientes que no respondieron a RMP, sólo el 25% responden a ELT.

Uso de ambos agentes

RMP y ELT tienen diferentes formas de activar el

receptor de TPO, con diferente efecto biológico, por lo que el tratamiento combinado podría ser muy útil en pacientes muy refractarios.

Parada de TPO-RA

Algunos pacientes disminuyen el requerimiento de los TPO-RA en el tiempo y el 15-30% presentará remisión a largo plazo fuera de tratamiento. Estas remisiones, particularmente en pacientes refractarios, los hacen muy atractivos, fundamentalmente si un período corto de administración es necesario.

Habitualmente, la disminución es lenta en pacientes que han logrado número normal de plaquetas.

Interacciones

ELT. Durante su administración los pacientes no deberían recibir antiácidos, productos lácteos, suplementos minerales (Fe, Ca, Mg, Al, Se, Zn) o vitaminas (cationes polivalentes) durante 4 hs previas y 2 hs posteriores, ya que afectan su absorción.

RMP. No hay información sobre interacciones con alimentos o drogas.

Están en desarrollo otros TPO-RA: avatrombopag, lusutrombopag y hetrombopag.

Avatrombopag

Es un nuevo TPO-RA, no peptídico, de administración oral, que se une al dominio de transmembrana del receptor de TPO, que es diferente del sitio de enlace nativo de TPO y RMP. Su especificidad es atribuida a la presencia de histidina en lugar de lisina en la posición 499 del receptor TPO⁽⁹⁾.

Se toma una vez por día y carece de interacciones.

El primer estudio publicado (2014 por Bussel y col) fue un fase II secuencial, multicéntrico, randomizado, doble ciego controlado a 28 días y un seguimiento abierto-extensión a 24 semanas, evaluando seguridad y eficacia de una dosis al día para pacientes con PTI.

Los pacientes fueron randomizados a 2,5-5-10 y 20 mgr respectivamente, por 28 días o hasta retirada del estudio. La mayor respuesta ocurrió al día 7 con clara relación dosis respuesta, donde el grupo de 20 mgr alcanzó una respuesta del 80% y un 30,5% de pacientes con $> 0 = 100.000/mm^3$ plaquetas al día 28. Durante la extensión un 53% lograron respuestas durables y ésta se objetivó en pacientes no esplenectomizados o plaquetas basales $> 15.000/mm^3$.

Efectos adversos (EA)

El 10% de pacientes en ambos grupos lo presentó (cefaleas, fatiga, epistaxis), no hubo muertes.

TE: 6% (TVP ilíaca, ACV, tromboflebitis superficial, IAM + trombosis arterial: en el mismo paciente, luego de 14 días de suspensión de droga). El 75% de los pacientes en el grupo de extensión presentaba otros factores de riesgo para trombosis (c-vascular, TIA). No se demostró relación entre aumento de plaquetas y trombosis.

Recurrencia: <10.000/mm³ plaquetas al discontinuar medicación (14%) y preferentemente durante la 2ª semana (56%).

EA hemorrágicos: 67% (90% grado 1-2, leve moderado), 6,3% (grado 3-4, gástrico, intracraneal). La mayoría de los eventos ocurrieron a la semana 14, momento de ajuste de dosis para optimizar respuesta plaquetaria.

No se asoció a compromiso: renal, coagulación y poco efecto hepático con cambios transitorios.

Discontinuación: 13% (por aumento de plaquetas, transaminasas, leucocitosis, ACV), con suspensión temprana.

Discontinuación permanente: 16% (motivado por aumento de plaquetas, 1 paciente presentó leucocitosis con diagnóstico final de mielodisplasia. Probablemente no tenía una PTI, por lo que ante sospecha realizar estudio de MO).

En general el tratamiento fue bien tolerado, con baja tasa de EA, eventos serios y discontinuación por EA. En mayo 2018 la FDA aprobó el avatrombopag para portadores de hepatopatía crónica y trombocitopenia que requieren realización de procedimientos invasivos.

Recientemente Jurczak y col⁽¹⁰⁾ publicaron un estudio fase III multicéntrico, randomizado, doble ciego, grupo paralelo con un estudio central y una fase de extensión con avatrombopag (Abstrac 4.349 EHA 2.018). Este estudio fue para mostrar superioridad versus placebo en aumento y mantenimiento del número de plaquetas en pacientes con PTI crónica dentro de un rango de 50-150.000/mm³ durante un período de 6 meses de tratamiento, demostrando seguridad y eficacia del tratamiento a largo plazo.

Durante el estudio hubo un 84,4% de respuestas globales (RC: 28,1%, R: 56,3%) al día 8 versus placebo. Eventos hemorrágicos 43,8% (todos grado 1); requirieron tratamiento de rescate 21,9% de pacientes.

EA: 96,9% tuvieron alguna manifestación en el es-

tudio central (cefaleas, petequias/epistaxis, plaquetopenia) y durante la extensión (HTA, trombocitopenia, faringitis, nasofaringitis, náuseas, vómitos).

TE: 3 pacientes (9,4%) (estudio central: TVP al día 8, EP asintomática al día 154, ACV al día 89). Durante la extensión 1 paciente al día 355.

Todos presentaban FR múltiples y fueron asociados a plaquetas entre 39-271.000/mm³ y dosis de avatrombopag entre 10-40 mgr.

Este estudio confirma los hallazgos de Bussel y col, demostrando buena tolerancia y superioridad versus placebos, perfil de seguridad y eficacia adecuados y efectos adversos manejables. Siendo la cefalea su EA más frecuente. Ventajas con una administración diaria, no hepatotoxicidad ni interacciones y menor sangrado.

Actualmente hay estudios en marcha fase III para evaluar seguridad y eficacia de avatrombopag en pacientes con trombocitopenia programados para procedimientos de alto riesgo quirúrgico que requieran número de plaquetas de 100.000/mm³ y pacientes con cáncer de ovario, pulmón no células pequeñas y vejiga que desarrollan trombocitopenia inducida por quimioterapia.

Fostamatinib

Es una molécula pequeña, inhibidora del SYK (*spleen tyrosine kinase*), de administración oral aprobada por FDA en abril de 2018 como tratamiento en pacientes adultos con PTI crónica que han tenido una respuesta insuficiente a otros tratamientos. Actúa activando señales a través del receptor Fc (macrófago) vía SYK, que tiene funciones en: proliferación celular, diferenciación, supervivencia, regulación inmune y reordenamiento del citoesqueleto durante la fagocitosis. Además ha sido vinculado a señalización del receptor de células B y asociado en la producción de autoanticuerpos. Por lo tanto, ha emergido como potencial nuevo blanco y enfoque promisorio para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la PTI⁽⁵⁾.

La inhibición del SYK utilizando fostamatinib disminuye la destrucción de plaquetas, subrayando el rol de SYK en la fagocitosis de plaquetas recubiertas de anticuerpos.

Primer reporte (2009) en un único centro, 8/16 pacientes con PTI crónica, presentaron un 50% de respuesta a largo plazo y efectos adversos manejables. También fue extensamente estudiado en pacientes

con artritis reumatoide, demostrando seguridad y eficacia en más de 3.000 pacientes

Recientemente Bussel y col. publicaron resultados de 2 estudios idénticos (FIT1 y FIT2) paralelos, fase 3, multicéntricos, randomizados, doble ciego, controlados contra placebo, que comparan fostamatinib versus placebo en 150 pacientes adultos con PTI persistente y crónica primaria de larga duración (con un estudio central y extensión), quienes han fallado a un número de tratamientos previos⁽⁵⁾.

Ambos estudios se realizaron durante un promedio de 20 meses aproximadamente, a dosis de 100 mgr/ 2 x día, que podría incrementarse a 150 mgr/ 2 x día a las 4 semanas según número de plaquetas, enrolándose a fase de extensión aquél que completaba 24 semanas.

Dosis de 175 mgr/ 2 x día también fueron evaluadas, con mejor respuesta pero mayor toxicidad.

Se reportaron respuestas globales 43% (FIT1: 37%, FIT2: 48%), respuestas estables 18% ambos (plaquetas >50.000/mm³).

EA: FIT1 y FIT2: 83% (leves 39%, moderados 42%)

Fueron: diarrea, náuseas, HTA, mareos, transaminitis, infecciones (30%) e infecciones moderadas a severas 8%.

Suspensión del tratamiento en el 10% por EA. En 2% hubo reducción de dosis por diarrea, HTA.

Estos trabajos demuestran una baja tasa de sangrado y de requerimiento en tratamientos de rescate.

Casi el 50% de pacientes presentaron respuesta (ambos estudios), demostrando utilidad en aquéllos que fallaron a esplenectomía, rituximab y TPO-RA, la que fue independiente de edad, sexo, tratamientos previos, duración de la PTI y número de plaquetas basales.

Aquéllos con PTI a menos de 3 años del diagnóstico, menores de 65 años, número de plaquetas 15-30.000/mm³ basal y presencia de autoanticuerpos presentan mejor respuesta, por lo que podrían considerarse factores predictivos.

Consideraciones a futuro con fostamatinib: investigar su uso más tempranamente, profundizar conocimiento del mecanismo de inhibición y definir cuáles son los pacientes más respondedores al tratamiento.

Otros tratamientos

Anticuerpos monoclonales

Veltuzumab, ofatumumab, ocrelizumab: nuevos antiCD20: ¿deberían ser utilizados en PTI? Permanece especulativo.

BAFF/BLYS (factor activante de células B) / (estimulador de linfocitos B)

APRIL (ligando inductor de proliferación)

Podrían servir como blancos terapéuticos adicionales. Belimumab: seguro-efectivo. ¿Podría ser útil en el tratamiento de PTI?

Alemtuzumab (anti CD52) se ha reportado efectivo en PTI, con alta toxicidad, por lo tanto no se justifica como una opción terapéutica.

Anti-FCyIIIa: 50% de respuestas rápidas en pacientes refractarios. Fue suspendido por EA severos: náuseas, vómitos, fiebre.

Citoquinas

Varias citoquinas trombopoyéticas IL1, IL3, IL6 e IL11 demuestran estimular la trombopoyesis. Su uso fue limitado por toxicidad. Ej: daclizumab (anti IL2).

Complemento

El complemento juega un rol en PTI y anemia hemolítica autoinmune.

Componentes C1-C3 y C5b-9 frecuentemente envueltos en la depuración de plaquetas y glóbulos rojos.

Eculizumab utilizado para el tratamiento de HPN.

El antiC3 puede ser utilizado en el tratamiento de inmunocitopenias relacionadas a autoanticuerpos activadores del complemento

Bloqueo de la señal co-estimuladora

La interacción entre CD40 (expresado sobre células presentadoras de antígenos, células B) y CD40L (CD154) (expresado en células T CD40+ activadas, plaquetas, células endoteliales) juega un rol en la inmunidad.

El efecto de 2 anticuerpos monoclonales humanizados contra CD154: Hu5c8 (toralizumab) e IDEC.131/E604 (ruplizumab) ha sido estudiado en 46 pacientes con PTI, con una respuesta global de 24% (11/46), no comunicándose EA serios. Apoyando la noción de que las células T CD154+ están comprometidas en PTI.

Terapia de células dendríticas

Juegan un papel fundamental en la respuesta inmune. Dictan la selección negativa de células T auto-reactivas e inducen la diferenciación T reguladora.

Al momento hay trabajos en diabetes tipo I, artritis reumatoide y asma.

Direcciones futuras

- 1) Futuros ensayos deberían examinar terapias alternativas ahora en desarrollo (reduciendo EA, planteando terapias combinadas y costo de los mismos).
 - 2) Identificar, a través de marcadores predictivos, pacientes que requieran terapias más intensas o que desarrollen PTI crónica o persistente o con alto riesgo de recurrencia, haciéndolos pasivos de terapias específicas.
 - 3) Encarar al paciente con PTI como un síndrome, en el cual los múltiples caminos que conducen a trombocitopenia son involucrados diferentemente de un paciente a otro con distinta respuesta a los tratamientos.
 - 4) Conocer con más profundidad la fisiopatogenia de la enfermedad para identificar los mecanismos de trombocitopenia, modificando la estrategia terapéutica conduciéndola a terapias adaptadas individualizadas.
 - 5) Al definir un tratamiento, valorar siempre diferentes factores: edad, sexo, riesgo de sangrados, comorbilidades, estilos de vida y conocimiento-conformidad y preferencia del paciente.
5. Bussel J, Arnold A, Grossbard E y col. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3. randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol.* 2018;93:921-930.
 6. Cooper N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology.* 2017;177,39-54
 7. Lambert P, Gernsheimer T. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood.* 2017;129(21):2829-2835.
 8. Neunert C. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? *Blood advances.* 2017;1(24):2.295-2.301
 9. Bussel J, Kuter D, Aledort M y col. Randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood.* 2014;123(25):3887-3894.
 10. Jurczak, W, Chojnowski K, Mayer J y col. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology.* 2018 sept 7;1-12.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Newland A, Lee E, McDonald V y col. Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. *Immunotherapy.* 2018;10(1), 9-25.
2. Guías de diagnóstico y tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología. 2017.
3. Abdulgabar Salama. Emerging drugs for Immune thrombocytopenia (ITP). *Expert Opinion on Emerging Drugs.* 2017;1-34.
4. Guía práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune 1ª en Castilla y León. 2014.