

Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) como entidad trombo-hemorrágica: rol del Fostamatinib

Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)
as a thrombo-hemorrhagic entity: role of Fostamatinib

Ceresetto JM .

¹ Servicio de Hematología. Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

jceresetto@intramed.net

Fecha recepción: 20/12/2025

Fecha aprobación: 30/12/2025



REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 n° 3: 15-26
Septiembre - Diciembre 2025

Palabras claves: Púrpura trombocitopénica inmune, trombosis, fostamatinib, nuevas drogas.

Keywords: Immune Thrombocytopenic purpura, Thrombosis, Fostamatinib, New Drugs.

Resumen

La concepción de lo que entendemos como púrpura trombocitopénica inmune (PTI) ha cambiado en los últimos 10 años. De ser una patología exclusivamente hemorrágica donde el objetivo del tratamiento se basaba solo en conseguir un recuento de plaquetas "seguro" (mayor a 50.000 /uL) hoy concebimos a la PTI como una verdadera entidad trombo-hemorrágica. El nuevo concepto de la enfermedad se explica al entender mejor su fisiopatología que incluye fenómenos de trombo-inflamación, activación inmune, del complemento y de la hemostasia y un aumento de eventos trombóticos. También intervienen en este fenómeno los medicamentos o procedimientos como la esplenectomía, que aumentan el riesgo de trombosis, en nuestro empeinado intento de normalizar el recuento de plaquetas. Esto, en una enfermedad con un pico de incidencia en la población añosa, que tiene aumentados los factores de riesgo cardiovascular,

explica los fenómenos trombóticos de la PTI. Por eso se recomienda individualizar el tratamiento en esta patología considerando no solo los factores potenciadores de sangrado y de trombosis, también la calidad de vida del paciente, los síntomas generales como astenia y decaimiento, la toxicidad a corto y largo plazo de la terapia instituida y el acceso al tratamiento, según los recursos regionales de cada institución. Hoy nuevos agentes para el tratamiento de la PTI están disponibles en nuestro medio como el fostamatinib, con un mecanismo de acción diferente y menor efecto inmunosupresor, pero especialmente con menor riesgo trombótico. Y próximamente tendremos acceso al rilzabrutinib, un inhibidor de la Bruton quinasa con potente efecto en múltiples sistemas potenciadores de inflamación de la PTI. En esta revisión evaluaremos el rol de estos nuevos agentes y su lugar en pacientes considerados de alto riesgo trombótico, pero con plaquetopenia extrema por PTI.

Abstract

The definition and interpretation of immune thrombocytopenic purpura (ITP) has changed in the last 10 years. From being an exclusively hemorrhagic condition, where the treatment goal was only to achieve a "safe" platelet count (greater than 50,000/uL) we now understand ITP as a true thrombo-hemorrhagic disease. This new concept of the entity is supported by a better understanding of its pathophysiology, which includes an activation of a thrombo-inflammatory pathway, immune activation, complement activation, and an increase in thrombotic events, often exacerbated by our different treatment attempts trying to restore a normal platelet count. This, in a growing elderly population with cardiovascular risk factors, explains the increase in thrombotic events in ITP. Individualized treatment for this condition nowadays must consider, not only the bleeding and thrombotic risk, but also the patient's quality of life, general symptoms such as fatigue and weakness, short- and long-term medication toxicity, and access to therapeutic alternatives according to regional resources. Today, new agents for the treatment of ITP are available in our setting, such as fostamatinib, with a different mechanism of action and less immunotoxicity, but especially with a lower thromboembolic risk. And soon we will have access to rilzabrutinib, a Bruton kinase inhibitor with a potent effect on multiple systems that enhance inflammation in ITP. In this review, we will evaluate the role of these new agents and their indication in patients considered at high thromboembolic risk, but with extreme thrombocytopenia due to ITP.

Introducción

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es una enfermedad trombo-hemorrágica donde coexiste una destrucción acelerada de plaquetas, un deterioro en el funcionamiento de los megacariocitos y una actividad inflamatoria crónica protrombótica. En una entidad donde tradicionalmente la prioridad clínica era la corrección inmediata de la trombocitopenia para prevenir hemorragias, la identificación de un elevado riesgo trombótico es un cambio de paradigma fundamental⁽¹⁻⁵⁾. A partir de este nuevo concepto, ahora no solo debemos preocuparnos por el número de plaquetas, también debemos considerar el riesgo de trombosis de la propia patología y de los tratamientos que utilizamos, porque podríamos

estar cambiando una enfermedad por otra.

Como sabemos la PTI es una enfermedad autoinmune heterogénea, con presentación y evolución clínica variable. Su diagnóstico es por exclusión de otras patologías y puede presentarse en cualquier momento de la vida con dos picos de incidencia en niños y en adultos mayores⁽¹⁾. Se la define como un recuento de plaquetas menor al 100 mil /uL sin una causa evidente y sin alteraciones en las otras series del hemograma⁽¹⁾. Los datos epidemiológicos de la PTI nos indican que se trata de una entidad rara con apenas 2 a 4 casos cada 100 mil habitantes por año, de los cuales la mitad son niños. En este caso la enfermedad no pasa a la etapa crónica en el 80% de los casos y apenas tiene una mortalidad de 2-3%⁽⁶⁾.

Sin embargo, su prevalencia en adultos es de hasta 12 casos por 100 mil habitantes y si bien la mortalidad en menores de 40 años es apenas 2% a 5 años, para mayores de 60 puede llegar al 15-20%^(1,2).

La frecuencia aumenta de 4,6 cada 100 mil habitantes en pacientes menores de 50 años a 9 cada 100 mil habitantes en mayores de 75 años y estos pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de sufrir un sangrado severo por la enfermedad, comparado con sus pares más jóvenes, pero también tienen un elevado riesgo de trombosis⁽⁶⁾. El registro de países escandinavos, entre 1996 y 2015 determinó que en 3584 pacientes con PTI crónica y menos de 50 mil plaquetas /uL riesgo de trombosis y de sangrado grave es 5 veces superior al del paciente joven, con una mortalidad de hasta 15%⁽⁸⁾.

Históricamente el tratamiento a largo plazo se ha basado en el control de la plaquetopenia ya sea mediante la esplenectomía (principal órgano de destrucción del complejo IG-plaqueta) o el uso de inmunosupresores potentes como corticoides o rituximab^(2,3). Más recientemente aparece una tercera alternativa, mediante el uso de trombopoyetinomiméticos, que aumentan la producción de plaquetas. Sin embargo, los tratamientos con que contamos en algunas oportunidades tienen limitaciones, ya sea por su inaceptable toxicidad o por la pérdida de respuesta terapéutica, con la consecuente angustia y dependencia psicológica para el paciente y su familia, el consumo de recursos de salud y el riesgo de sangrados con riesgo de vida, imposibilitando una vida normal⁽⁴⁻⁶⁾. El viejo concepto de que una sola droga funciona para todos los pacientes (*one drug fits all*) no siempre puede aplicarse en la PTI⁽⁷⁾. Por esto nuevas opciones de

tratamiento están en permanente desarrollo, buscando mejorar el espectro de drogas disponibles con menor toxicidad y diferentes mecanismos de control del fenómeno inmune.

El simple hecho de no contar con adecuados predictores de riesgo de sangrado y de trombosis validados en PTI hace que tan solo el recuento de plaquetas no sea suficiente para definir la conducta terapéutica en algunos casos. Por lo tanto, el manejo de este grupo de adultos mayores debe contar con consideraciones especiales, ya que en este escenario no solo es relevante la corrección del número de plaquetas, sino también una serie de factores amplificadores del riesgo trombo-hemorrágico que vemos en la patología^(9,10). Estos factores individuales del paciente permitirán definir la necesidad o no de tratamiento y el tipo de tratamiento inicial o de rescate, considerando también el riesgo individual de inmuno compromiso, de eventos tromboembólicos y por supuesto el riesgo de sangrado por la plaquetopenia⁽¹¹⁾ (tabla 1). Esta nueva forma de concebir a la PTI se contrapone con la histórica preocupación que todos teníamos

tratando simplemente de “normalizar” el recuento de plaquetas, al pensar idílicamente que cuanto mayor el número de plaquetas mejor. El uso crónico de corticoides y la esplenectomía eran herramientas habituales para resolver una enfermedad incómoda para médicos y pacientes. Recientemente, con la posibilidad de uso generalizado de los trombopoyetinomiméticos, junto con las consideraciones y preferencias centralizadas en el paciente y un ajuste en la definición de respuesta al tratamiento menos estricto (hoy se considera respuesta clínica adecuada a tener más de 30 mil plaquetas /uL) se ha cambiado sustancialmente el tratamiento de la PTI^(2,3). En este momento en el consenso internacional y las guías de la asociación americana de hematología (ASH) el eje del tratamiento de la PTI crónica no solo se basa en corregir el recuento de plaquetas, también se considera la mejoría en la calidad de vida, control de síntomas generales como la astenia, reducción de los efectos secundarios del tratamiento, especialmente la toxicidad por el uso indiscriminado de corticoides y búsqueda de una remisión prolongada de la enfer-

Tabla 1. Factores de riesgo de sangrado y de trombosis útiles para definir el tratamiento en PTI

MAYOR RIESGO DE SANGRADO Plaquetas objetivo > 50.000/uL	MAYOR RIESGO DE TROMBOSIS Plaquetas objetivo > 30.000/uL
TRATAMIENTO: Preferir en etapa aguda IVIG o dexametasona 40mg x 4 días Preferir RA-TPO o fostamatinib en segunda línea por la velocidad de respuesta vs rituximab.	TRATAMIENTO: Preferir rituximab o fostamatinib en segunda línea
Edad > 75 años	Edad > 75 años
Sangrado mucoso o sangrado activo de riesgo (SNC, AGI, retroperitoneo)	Trombosis venosa previa
Plaquetas < 10.000/uL y sangrado clínicamente relevante	Trombofilia conocida
Antecedente de sangrado mayor reciente	SAFL o presencia de anticuerpos antifosfolípidicos
Actividad física de riesgo (deportes de contacto)	Colagenopatía (LES, AR) o fenómeno inflamatorio activo
Anticoagulación o antiagregación por otra causa (SCA, FA, ETV, RVM etc)	Antecedente de IAM, ACV o enfermedad arterial periférica. Permitir AAS si plaquetas > 30mil/uL
Antecedente de patología sangrante en AGI (angiodisplasia, úlcera péptica)	Alto riesgo cardiovascular: pacientes con factores de riesgo CV como tabaquismo, diabetes, dislipemia, HTA, obesidad.
Caídas frecuentes o inestabilidad en la marcha	Cáncer o enfermedad linfoproliferativa activa
Falla renal severa (< 30 ml/minuto cl. Creatinina)	Micropartículas presentes en sangre
Cirugía programada, parto cercano	Índice de plaquetas inmaduras alto

SNC: sistema nervioso central. AGI: aparato gastrointestinal. SCA: síndrome coronario agudo. FA: fibrilación auricular. ETV: enfermedad tromboembólica venosa. RVM: reemplazo valvular mecánico. SAFL: síndrome antifosfolipídico. LES: lupus eritematoso sistémico. AR: artritis reumatoidea. IAM: infarto agudo de miocardio. ACV: accidente cerebro vascular. AAS: aspirina. HTA hipertensión arterial.

medad^(2,3,7,12). Finalmente, una tercera etapa de este cambio de paradigma ha llegado al comprender mejor la fisiopatología de la PTI y su condición como entidad asociada a un estado trombo-inflamatorio crónico. Reconocer esta condición pro-trombótica de la PTI explica los frecuentes eventos de trombosis en territorio venoso o arterial que presenta, con una frecuencia 3 a 4 veces superior a lo esperado en la población general y también justifica que los pacientes refieran síntomas generales de inflamación crónica como por ejemplo la astenia y decaimiento⁽⁸⁻¹⁴⁾. El concepto paradójico de que un paciente con plaquetopenia extrema puede tener mayor riesgo de trombosis no es nuevo para los hematólogos. Lo hemos visto en múltiples entidades tan diversas como la coagulación intravascular diseminada (CID), la trombocitopenia inmune asociada a heparina, en pacientes con leucemia bajo quimioterapia y también por supuesto, en la cirrosis hepática. Pero considerar a la PTI como una enfermedad “trombofílica” es algo diferente. Es un verdadero cambio en la manera de interpretar y tratar a la enfermedad⁽⁹⁾. Para explicar la predisposición a la trombosis de esta entidad tenemos factores propios del paciente, factores relacionados con la enfermedad y otros factores relacionados con el tratamiento específico de la PTI⁽⁸⁻¹⁷⁾.

Factores del paciente: Los pacientes con PTI tienen un pico de incidencia en adultos mayores y ancianos que se asocia con otros factores de riesgo de trombosis arterial y venosa, comunes a la población general. Como ejemplo podemos mencionar a la obesidad, el compromiso de la función renal, el antecedente de trombosis venosa o arterial previa, reposo prolongado y por supuesto, los factores de riesgo cardiovascular clásicos^(6,18). Además, la PTI secundaria con frecuencia se asocia a enfermedades protrombóticas como colagenopatías, la presencia de cáncer y del síndrome antifosfolípido.

Factores de la enfermedad: En la PTI no solo disminuye el número total de plaquetas, el mecanismo de activación inmune produce liberación de citoquinas proinflamatorias como interferón gamma e interleucina 17, capaces de activar a macrófagos para la eliminación de plaquetas⁽¹⁸⁾. Existe una desregulación inmune del linfocito T helper y aumento de interleucinas inflamatorias. También existe una mayor liberación de plaquetas inmaduras (40% vs 7% en pacientes sin PTI)⁽¹⁸⁾ e hiperreactivas, liberación

de nets por neutrófilos, de micropartículas por daño de los anticuerpos y activación del sistema del complemento. Además, las características de la malla de fibrina en estos pacientes con PTI y trombosis tiene mayor firmeza en el tromboelastograma⁽¹⁹⁾. Esto genera un riesgo de trombosis venosa y arterial mayor que en la población general⁽¹⁵⁾.

Factores del tratamiento: Algunos de los tratamientos específicos para la PTI acarrear un mayor riesgo trombótico en sí mismo. Por ejemplo, podemos incrementar hasta un 10% el riesgo de trombosis venosa con cualquiera de los trombofibrinolíticos (RA-TPO) como Romiplostin, Eltrombopag y Avatrombopag⁽²⁰⁻²⁶⁾. En poblaciones de mayor riesgo de trombosis como ocurre en pacientes añosos, un registro de vida real donde 40% eran mayores a 75 años (70% recibía eltrombopag) muestra hasta 16% de trombosis de los que 50% fueron eventos arteriales⁽¹³⁾. En este estudio sobre 384 pacientes, el único antecedente de relevancia para predecir un evento vascular fue que un tercio de los pacientes tenía antecedente de trombosis, sin importar la edad o el tipo de RA-TPO y 66% no recibía medicación antiagregante, a pesar de tener una indicación clara para su uso. En un meta análisis reciente sobre 740 pacientes con PTI y tratamiento con RA-TPO la presencia de trombosis aumentó 1.83 veces comparado con la rama placebo⁽²⁰⁾. Por otro lado, la esplenectomía duplica el riesgo de trombosis, especialmente en el postoperatorio inmediato y muchas veces relacionado con la trombocitosis reactiva, aún en pacientes con adecuada tromboprofilaxis^(16,27). El uso crónico de corticoides es otro reconocido factor de riesgo cardiovascular y su toxicidad a largo plazo se ha vinculado con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores^(16,20).

Con todo esto, en los últimos diez años hemos asistido a un cambio trascendental para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune (PTI). El concepto de control del mecanismo de trombosis inflamación y la posibilidad de utilizar drogas que no solo mejoren el recuento de plaquetas, sino que puedan reducir el riesgo tromboembólico de ciertos tratamientos y al mismo tiempo controlen el fenómeno de inflamación crónica de la enfermedad es especialmente interesante. De esta forma se puede, no solo normalizar el número de plaquetas, también se controlan los síntomas relacionados con la liberación persistente de citoquinas sugeridos como

responsables de la astenia y se reduce el riesgo de trombosis asociados a la PTI^(27,28). En este sentido la fatiga crónica ha tomado especial relevancia ya que se trata del síntoma clínico más frecuente de la PTI. Según los registros actuales se encuentra presente en el 40 a 60% de los pacientes con esta enfermedad^(8,10). Por otro lado, los eventos de trombosis ocurren en

1 a 5% de los pacientes, y con un predominio semejante entre las trombosis arteriales y venosas. Con una incidencia de 2 a 3 episodios cada 100 casos de PTI por año, su importancia se ha jerarquizado en el último tiempo⁽²⁸⁾.

Existen una serie de recomendaciones sobre factores de riesgo de trombosis y de sangrado que debemos

Tabla 2. Tratamientos en segunda línea en PTI: VENTAJAS y DESVENTAJAS

RITUXIMAB	RA-TPO	ESPLENECTOMIA	FOSTAMATINIB
Inhibe síntesis anticuerpos por el Linfocito B	Estimulan al receptor transmembrana TPO	Principal sitio de destrucción de plaquetas	inhibe R tirosin quinasa esplénico
ATC monoclonal anti CD20	compuesto sintético (300-649 daltons)	---	compuesto sintético (442 daltons)
Endovenoso internado 1er dosis	- Oral Eltrombopag en ayunas Avatrombopag No requiere ayuno Romiplostin: Subcutáneo/ semanal	Cirugía preferir laparoscópica Buscar bazo accesorio	Oral, no requiere ayuno
Existen genéricos	existen genéricos	---	existen genéricos
Efectividad 60% A 5 años 20%	Efectividad 75% A 5 años 65%	Efectividad 70% A 5 años 60%	Efectividad 75% a 5 años 60%
Evidencia solo de registros	Estudios robustos	Evidencia moderada	Estudios robustos
SI en pediatría	SI en pediatría	Preferir NO (> 1 año de diagnóstico)	NO en pediatría
SI en embarazo	NO en embarazo	Preferir NO en embarazo	NO en embarazo
efecto lento 4-6 sem	efecto rápido 8 días	Efecto rápido 2 días	efecto rápido 10 días
Dosis 375 mg/m ² o 100 mg/m ² x 4 semanas	Avatrombopag 20 mg/d. No ajusta en asiáticos Eltrombopag 50 mg/d pero ajusta en asiáticos Romiplostin 3 mcg/kg/sem	---	100 mg c/12 hrs No ajusta en asiáticos
Se puede repetir si recaída	Avatrombopag dosis máxima 40 mg-d Eltrombopag 75 mg/d Romiplostin 10 mcg/d	---	dosis max 150 mg c/ 12 hrs
Efectos adversos Inmunoparesia Activación HVB Reacción alérgica	Trombosis 10-20%	Trombosis Sepsis fulminante con riesgo de vida x cocos encapsulados Requiere vacunas y antibiótico profilaxis	Efectos adversos Diarrea HTA Leucopenia (raro)
Cura en 10-20%	Cura en 20-30% Rotar a otro TPO si pierde respuesta	Cura en 70-80% Descartar bazo accesorio si recae	Cura en 20-30%
No hepatotoxicidad	Eltrombopag black box hepatotoxicidad	NO hepatotoxicidad	Aumento enzimas hepáticas

ATC: anticuerpo. TPO: trombopoyetina.

tener en cuenta antes de iniciar el tratamiento de la PTI⁽²⁹⁾. Posiblemente estas sugerencias nos ayuden a elegir la mejor medicación para cada paciente individual, según sea su riesgo trombótico y hemorrágico en la etapa crónica y aguda de la enfermedad (Tabla 2)⁽²⁹⁾. El uso de agentes target específicos para inhibir enzimas implicadas en la respuesta inflamatoria y en la destrucción de plaquetas de causa inmune inicio su camino hace menos de 10 años con el fosfatinib, un inhibidor específico de la tirosin quinasa esplénica (TQE o Syk de *Spleen tyrosine kinase*) aprobado por las agencias regulatorias de medicamentos europea y americana en 2018⁽³⁰⁾. Su mecanismo de acción es único y diferente a otras drogas utilizadas en la PTI como los estimulantes del receptor de la trombopoyetina y el rituximab. En esta dirección de medicamentos capaces de inhibir específicamente a los circuitos intracelulares que activan a la respuesta inmune, próximamente tendremos nuevas drogas capaces de controlar a otra enzima central que participa en la destrucción de plaquetas para el tratamiento de PTI crónica. El rilzabrutinib es un inhibidor de la Bruton quinasa, una enzima que regula el mecanismo de trombo inflamación de esta patología. Ya ha finalizado los estudios clínicos y su uso se ha aprobado en el 2025 en los EEUU. Otras drogas en estudio en esta área son el soveplenib y el cevidoplenib, ambos inhibidores de Syk, y el orelabrutinib, un inhibidor de la Bruton quinasa de segunda generación en fase 2 de investigación⁽³¹⁾.

El fostamatinib es un profármaco oral que se desarrolló inicialmente para el tratamiento de la artritis reumatoidea⁽³²⁾. Se convierte rápidamente in vivo en su metabolito activo, el taminib o R406. El taminib es un inhibidor potente y selectivo de la tirosin quinasa esplénica que bloquea la transducción de señales que activan la fagocitosis de plaquetas en el bazo, reduciendo el aclaramiento de plaquetas y modulando la respuesta autoinmune. Tiene una rápida absorción en el tubo digestivo y una concentración máxima en plasma en aproximadamente 1.5 horas, con una biodisponibilidad del 55%^(33,34). La vida media plasmática es de 15-20 horas, adecuada para dosificación dos veces por día. Es catabolizada principalmente en el hígado por el citocromo CYP3A4 y UGT1A9 y no requiere ajustes en pacientes con insuficiencia renal, hepatopatía o edad avanzada. No puede utilizarse en el embarazo o lactancia porque pasa la barrera placentaria y a la leche materna y se sabe que puede

producir malformaciones fetales en animales. Existe cierta interacción medicamentosa, como ocurre con los DOACs, con los inhibidores potentes del citocromo 3A4 del hígado que pueden aumentar su concentración hasta 80%, por ejemplo, con los antimicóticos azólicos como ketoconazol o con antiretrovirales como el ritonavir. Por el contrario, los inductores potentes del complejo enzimático hepático, como la rifampicina, pueden inhibir hasta 75% el efecto del fostamatinib y no se recomienda su uso simultáneo⁽³⁴⁾. El fostamatinib se administra en una dosis fija como comprimidos de 100 y de 50 mg dos veces al día. La dosis de inicio es 100 mg cada 12 horas y si no hay respuesta luego de 4 semanas se escala la dosis a 150 mg cada 12 horas. Luego de esta dosis máxima, si no hay respuesta al mes, se considera al paciente refractario al medicamento. En los estudios clínicos el 88% de los participantes requirió, luego del primer mes, la dosis de 150 mg cada 12 horas⁽³⁵⁾.

Mecanismo de acción del fostamatinib: El fostamatinib funciona como un inhibidor competitivo y específico de la tirosin quinasa del bazo. En el contexto de PTI, los auto anticuerpos de la enfermedad que se unen a las plaquetas, facilitan su reconocimiento por las células fagocíticas mediante el receptor de la porción común, fija o cristalizable de la inmunoglobulina G (FcγR)⁽³⁶⁾. Las señales que transduce el FcγR activan a la Syk, que fosforila restos de tirosina y desencadena cascadas intracelulares que activan la maquinaria fagocítica para la destrucción de plaquetas opsonizadas, incluidos cambios en el citoesqueleto del macrófago⁽³⁷⁾. El efecto que produce el fostamatinib sobre el sistema retículo endotelial al inhibir la fagocitosis del bazo también es útil en otros casos donde elementos celulares están unidos a anticuerpos circulantes como ocurre en la anemia hemolítica autoinmune (AHA) por anticuerpos calientes. En este caso el fostamatinib se ha utilizado para tratamiento de la AHA en estudios de fase 2 y 3 con muy buenos resultados⁽³⁸⁻⁴¹⁾. En estos estudios 33% versus 14% en la rama placebo consiguieron en forma significativa mantener sostenidamente un valor de hemoglobina mayor a 10 gr/dL luego de suprimir el efecto de los corticoides⁽⁴¹⁾. Al tener una acción inhibitoria común en la plaquetopenia inmune y la anemia hemolítica por anticuerpos calientes, controlando la captura esplénica de elementos celulares ligados a anticuerpos, se ha planteado que podríamos considerar a esta droga como una alternativa válida para pacientes con

síndrome de Evans.

La tirosin quinasa además cumple un rol central en la vía de señalización del receptor Fcγ en linfocitos B y T, que modulan la activación de linfocitos y disminuye la producción continua de autoanticuerpos patogénicos, favoreciendo un efecto inmunomodulador y una menor respuesta inflamatoria mediada por inmunocomplejos⁽⁴²⁾. Otro efecto del fostamatinib en la PTI se puede ver en la inhibición de fagocitosis mediada por el sistema del complemento y una menor producción de citoquinas que intervienen en la respuesta citotóxica que participa del fenómeno de trombo-inflamación^(36,37). Sin embargo, el fostamatinib no parece tener un efecto inmunosupresor, como los corticoides y el rituximab. De hecho, en modelos murinos con fostamatinib, la respuesta inmune a diferentes patógenos como listeria, estreptococo e influenza, no afecta ni la opsonización de bacterias ni la oxidación de las mismas por neutrófilos⁽³⁶⁾. Se ha especulado que la alta selectividad de fostamatinib por Syk se traduce en un perfil con menor toxicidad inmune, al no afectar otras vías señalizadoras críticas, lo que permite evitar un efecto de inmunosupresión más amplio. En este sentido el rituximab puede potencialmente provocar un mayor efecto depresor del sistema inmune. En un registro francés de 248 pacientes con PTI tratados con este agente, 4% permaneció con hipogamaglobulinemia severa a 5 años y 8,5% presentó una infección grave⁽¹¹⁾ y en portadores del virus de hepatitis B no se recomienda su uso por el riesgo de reactivación de la hepatitis viral. Este hecho del menor riesgo de inmunocompromiso con el fostamatinib lo ha llevado a considerarlo en pacientes con mayor riesgo de infecciones como ocurre en la PTI secundaria al virus de HIV, o más recientemente en el caso de la pandemia por coronavirus donde, por el contrario, se recomendaba no usar rituximab como segunda línea de tratamiento^(1,2,11).

La eficacia y seguridad de fostamatinib se establecieron en dos estudios de fase III aleatorizados, doble ciego y controlados contra placebo (FIT-1 y FIT-2) en pacientes con PTI crónica o persistente que habían recibido múltiples tratamientos previos sin éxito⁽³⁵⁾. En estos estudios, el 18-20% de los pacientes alcanzaron una respuesta sostenida por 14 a 24 semanas de recuento plaquetario $\geq 50.000/\mu\text{L}$, significativamente superior ($p < 0.001$) comparado con 2-5% del grupo placebo. En ambos estudios se incluyó a 146 pacientes

con PTI multi resistente o refractarios a más de tres líneas de tratamiento y con un promedio de evolución de 8.5 años desde el diagnóstico. Entre los dos estudios la edad promedio fue de 53 años y se trataba de pacientes refractarios a múltiples líneas de tratamiento, incluida la esplenectomía en un tercio de los casos y al uso de RA-TPO en 50%. En la evaluación global que incluía a las respuestas iniciales con más de 50 mil plaquetas/uL, el resultado fue 43% contra 14% con placebo. La respuesta clínicamente relevante se observó desde semanas tempranas con una media de 15 días sin importar el subgrupo al que pertenecían según edad, sexo, tipo de tratamiento previo o severidad de la plaquetopenia inicial. Incluso los pacientes esplenectomizados tuvieron una respuesta de 18% y hasta 40% cuando el criterio de respuesta era mantener las plaquetas por encima de 30 mil /uL. Por otro lado, la respuesta se mantuvo en el estudio de extensión a largo plazo en el 65% de los 123 pacientes evaluados durante 28 meses⁽⁴³⁾. También hubo una diferencia significativa de eventos hemorrágicos graves de 0% en la rama fostamatinib versus 10% en la rama placebo y una menor necesidad de intervenciones de rescate con corticoides (30% vs 45%).

En un análisis post hoc de los dos estudios pivotaes, los pacientes que mejor respondieron al tratamiento con fostamatinib fueron los que lo utilizaron más tempranamente como segunda o tercera línea de tratamiento, con una respuesta del 78%, lo que sugiere que su uso precoz podría favorecer a pacientes que no responden al tratamiento inicial⁽⁴⁴⁾. Estudios posteriores en práctica clínica real han confirmado estos hallazgos, reportando además buena tolerabilidad y utilidad en casos clínicos complejos, incluidos pacientes con comorbilidades importantes^(45,48). El estudio prospectivo y multicéntrico español hecho en 42 centros que incluye 138 pacientes que recibieron como segunda línea fostamatinib logró 79% de respuesta mayor (más de 30 mil plaquetas/uL) y de ellos 83% mantenía la respuesta a 4 años⁽⁴⁹⁾. Curiosamente en este estudio los pacientes previamente esplenectomizados (14%) o que estaban en peor estado general, presentaron mejor respuesta, y los pacientes que recibieron rituximab entre las diferentes líneas de tratamiento previo, tuvieron una respuesta algo menor, aunque sin lograr una diferencia significativa (70% vs 83%)⁽⁴⁹⁾.

En cuanto al riesgo de trombosis el fostamatinib, al inhibir la tirosin quinasa del bazo, es capaz de reducir

la activación plaquetaria por la glicoproteína VI y el receptor CLEC2 (C type lectin like receptor 2) y esto disminuye el riesgo de trombosis, sin afectar a los mecanismos implicados en el mantenimiento de la hemostasia normal⁽⁵⁰⁾. Además, la inhibición del receptor Syk provoca menor liberación de citoquinas, menor netosis y menor respuesta inflamatoria con lo que se reduciría el riesgo de generar un trombo⁽⁵¹⁾. En los estudios randomizados con este medicamento los eventos tromboembólicos detectados son menos del 1% a pesar de que el 84% tenía factores de riesgo de trombosis y 54% mantenía plaquetas por encima de 50 mil/uL⁽³⁵⁾. En las guías internacionales de PTI más recientemente publicadas (Guías españolas 2023) para el tratamiento de esta enfermedad en los pacientes que requieren una segunda línea de drogas y que tienen mayor riesgo de trombosis arterial o venosa recomiendan usar drogas con menor riesgo protrombótico como el fostamatinib o rituximab⁽⁵⁾.

Los efectos adversos más frecuentes reportados con el fostamatinib son diarrea, hipertensión arterial y elevación de enzimas hepáticas⁽³⁰⁾. La hipertensión y la diarrea requieren manejo clínico oportuno, y en algunos casos ajuste de la dosis, pero raramente motivan suspensión del tratamiento y los eventos adversos serios son infrecuentes⁽⁴⁸⁾. En el registro español solo 9% debió suspender al fostamatinib por efectos adversos a la droga⁽⁴⁹⁾. La toxicidad hematológica con neutropenia severa solo se ha reportado en 1-2% de los pacientes, lo que hace a fostamatinib una opción segura en comparación con otros inmunosupresores⁽³⁴⁾. De hecho, no se han reportado aumentos en el riesgo de infecciones graves asociadas a fostamatinib, en contraste con otras terapias inmunosupresoras más amplias, ya que la leucopenia se considera causada por redistribución y no por toxicidad en los progenitores medulares y no tiene efecto sobre la inmunidad celular o humoral⁽³¹⁾. La toxicidad gastrointestinal es el efecto adverso más común, generalmente como diarrea leve a moderada. Aparece en las primeras dos semanas del tratamiento en hasta el 25 - 30% de los pacientes, suele responder a la dieta o tratamiento sintomático con loperamida y eventualmente requiere un ajuste de la dosis del inhibidor de Syk⁽³⁴⁾. Para reducir la dosis se recomienda en primera instancia regresar a la dosis inicial de 200 mg por día, luego pasar a 150 mg/día y como última alternativa pasar a 100 mg una vez

al día. Por lo general el cuadro digestivo mejora en semanas posteriores al inicio del tratamiento y solo 5% requiere reducir la dosis⁽⁵²⁾. Otro efecto adverso es la hipertensión arterial que ocurre en alrededor del 30% de los pacientes, especialmente en mayores a 65 años⁽⁵³⁾. Se especula que se debe a la inhibición del factor de crecimiento endotelial que libera localmente óxido nítrico. Se requieren controles periódicos de presión arterial y ajuste del tratamiento antihipertensivo en 20% de los pacientes, aunque rara vez obliga a suspensión del tratamiento⁽²⁸⁾. Si los registros de presión arterial se mantienen por encima de 160/100 mmHg más allá de 4 semanas a pesar del tratamiento o si ocurre una crisis hipertensiva con tensión arterial diastólica mayor a 120 mmHg se debe considerar suspender al fostamatinib, con lo que se resuelve el problema sin consecuencias a largo plazo⁽⁵²⁾. También se ha descrito una elevación de transaminasas hepáticas transitoria en 10% de los pacientes, pero sin evolución hacia daño hepático severo. Solo se recomienda monitorización periódica del hepatograma y suspender el medicamento si persiste o empeora el compromiso hepático cuando las enzimas aminotransferasas aumentan cinco veces o con hiperbilirrubinemia⁽³⁴⁾. El aumento de enzimas hepáticas suele ser autolimitado en la mayoría de los casos, sin ajuste de dosis y se recomienda inicialmente control mensual de hepatograma para detectarla⁽⁵²⁾. El seguimiento a largo plazo (hasta 5 años en algunos estudios de extensión) revela que todos estos efectos adversos no incrementan en frecuencia ni severidad con la prolongación del tratamiento, y no se han identificado nuevos riesgos relacionados con la droga^(48,50,54). La experiencia clínica en poblaciones especiales (pediatría, insuficiencia hepática crónica) es limitada con el fostamatinib y requiere precaución. Se sabe que en el modelo murino puede afectar el crecimiento y remodelado óseo activo y por eso no se recomienda su uso en pacientes en edad de crecimiento y no debe utilizarse en niños⁽⁵⁵⁾. Un hecho relevante es que hasta el 20 % de los 61 pacientes que participaron del registro Fostasur han logrado una remisión prolongada de la enfermedad y mantener plaquetas normales en forma sostenida⁽⁵⁵⁾. Estos pacientes "curados" debían tener una respuesta completa al fostamatinib con recuentos de plaquetas superiores a 100 mil/uL por al menos 6 meses y luego de un largo proceso de reducción de dosis suspendieron la medicación sin evidencias de

recaída de la enfermedad⁽⁵⁶⁾.

Por otro lado, es necesario un mayor análisis sobre combinaciones terapéuticas con otros inmunomoduladores o drogas análogas al receptor de trombopoyetina, ya que al tener un mecanismo de acción tan diferente podrían ser beneficiosos al potenciarse su efecto para el control de pacientes con PTI refractaria, para disminuir efectos secundarios de alguna de las drogas o bien para estabilizar su acción, tal como sugiere Ghanima⁽⁵⁷⁾.

En cuanto al rilzabrutinib, un inhibidor reversible y oral de la Bruton quinasa, su uso en PTI refractaria ha sido aprobado por la FDA en los EEUU en 2025⁽⁵⁸⁾. Por sus múltiples efectos en la desregulación inmune es capaz de controlar muchos de los mecanismos de trombo inflamación presentes en la PTI incluida la inhibición de la netosis en neutrófilos, la fagocitosis de plaquetas ligadas a anticuerpos en macrófagos del sistema retículo endotelial, activación del inflammasoma controlando la respuesta inflamatoria sistémica y liberación de citoquinas, la apoptosis de plaquetas al inhibir a la caspasa 1 en plaquetas y la respuesta inmune al frenar la proliferación, diferenciación y producción de anticuerpos por linfocitos B^(58,59). Los estudios randomizados y controlados contra placebo LUNA 2 y 3 compararon más de 200 pacientes con un promedio de 4 líneas de tratamiento previos con PTI crónica multirresistente. Los resultados, tomando rilzabrutinib 400 mg cada 12 horas, mostraron un 23% de respuesta versus 0% en la rama placebo. Un análisis posterior que incluyó a la fase abierta mostró, en los respondedores, un 50% de efecto persistente con plaquetas mayores a 30 mil/uL y 47% de reducción en tratamientos concomitantes incluidos corticoides y RA-TPO, sin mayores efectos adversos y sin trombosis⁽⁶⁰⁾.

Conclusiones

Los objetivos para el tratamiento de la PTI no solo

deberían incluir a la prevención de eventos de sangrado mediante la corrección del recuento de plaquetas a valores seguros, incluso por encima de las 50 mil plaquetas/uL en ciertos pacientes con mayor riesgo hemorrágico. También deben considerarse los nuevos propósitos sugeridos recientemente en guías internacionales como la mejoría en la calidad de vida, tratamiento y corrección de la astenia asociada a la PTI y profilaxis de eventos de trombosis arterial y venosa asociados a esta entidad trombo-hemorrágica.

En este sentido recientemente han surgido en nuestro medio algunas alternativas para pacientes con marcadores de riesgo de trombosis y posiblemente tengamos en breve nuevos agentes cuyo principal efecto es el control del mecanismo de inflamación en la PTI, como el rilzabrutinib.

Fostamatinib es un fármaco con mecanismo de acción innovador basado en la inhibición selectiva de la tirosina quinasa esplénica que interrumpe la señalización responsable de la destrucción inmunomediada de plaquetas en esta enfermedad. Está indicado en adultos con PTI persistente y crónica que no responden a otros tratamientos. Los ensayos clínicos y la experiencia real confirman su eficacia en pacientes con PTI refractaria a tratamientos previos, con un perfil de seguridad favorable a largo plazo. No se han identificado efectos adversos graves ni complicaciones infecciosas significativas, lo que supone una ventaja considerable respecto a otras terapias inmunosupresoras más potentes. Actualmente se sugiere en guías el uso de fostamatinib como tratamiento de segunda o tercera línea, especialmente en pacientes refractarios a TPO-RA e inmunosupresores y con alto riesgo trombótico (55). Se requieren más estudios, pero el fostamatinib también podría ser una interesante alternativa como parte de una terapia combinada, por ejemplo, sumado a un RA-TPO, para pacientes multirresistentes al tratamiento, luego de intentar esquemas con diferentes monodrogas.

Conflictos de interés: He recibido honorarios de los laboratorios Amgen, Elea, Sanofi y Novartis. Participo de estudios clínicos en PTI para Sanofi y Novartis.

Bibliografía

1. 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: 2386–2393
2. 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: 3780–3817.
3. 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(2): 252]. *Blood Adv* 2019; 3: 3829–3866
4. Song F and 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.
5. Mingot-Castellano ME, Canaro Hirnyk M, Sánchez-González B, Álvarez-Román MT, Báñez-García A, Bernardo-Gutiérrez Á, y col. Spanish Immune Thrombocytopenia Group (GEPTI). Recommendations for the Clinical Approach to Immune Thrombocytopenia: Spanish ITP Working Group (GEPTI). *J Clin Med*. 2023 Oct 10;12(20):6422.
6. Moulis G, Comont T and Adoue D. [New insights into the epidemiology of immune thrombocytopenia in adult patients: impact for clinical practice]. *Rev Med Interne*. Epub ahead of print 11 August 2020.
7. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019;381:945–55.
8. Adelborg K, Kristensen NR, Nørgaard M, Bahmanyar S, Ghanima W, Kilpatrick K, Frederiksen H, Ekstrand C, Sørensen HT, Fynbo Christiansen C. Cardiovascular and bleeding outcomes in a population-based cohort of patients with chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2019 Jun;17(6):912-924.
9. Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Hematol* 2016; 91: 39–45
10. Cooper N, Altomare I, Thomas MR, Nicolson PLR, Watson SP, Markovtsov V, Todd LK, Masuda E, Bussel JB. Assessment of thrombotic risk during long-term treatment of immune thrombocytopenia with fostamatinib. *Ther Adv Hematol*. 2021 Apr 30;12:20406207211010875.
11. Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, Layese R, Fain O, Terriou L, y col. 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 Dec;94(12):1314-1324
12. 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):2736-2744.
13. Liu XG, Hou Y, Hou M. How we treat primary immune thrombocytopenia in adults. *J Hematol Oncol*. 2023 Jan 19;16(1):4.
14. Palandri F, Rossi E, Bartoletti D, Ferretti A, Ruggeri M, Lucchini E y col. Real-world use of thrombopoietin receptor agonists in older patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2021 Aug 19;138(7):571-583.
15. Ekstrand C, Linder M, Baricault B, et al. Impact of risk factors on the occurrence of arterial thrombosis and venous thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia - results from two nationwide cohorts. *Thromb Res* 2019; 178: 124–131.
16. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;97:2549–54
17. Swan D, Newland A, Rodeghiero F, et al. Thrombosis in immune thrombocytopenia – current status and future perspectives. *Br J Haematol* 2021; 194: 822–834.
18. Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary immune thrombocytopenia: novel insights into pathophysiology and disease management. *J Clin Med*. 2021;10:789.
19. Semple JW, Rebetz J, Maouia A, Kapur R. An update on the pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*. 2020;27:423–9.
20. Tjepkema M, Amini S and Schipperus M. Risk of thrombosis with thrombopoietin receptor agonists for ITP patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022; 171: 103581
21. Garabet L, Ghanima W, Monceyron Jonassen C, et al. Effect of thrombopoietin receptor agonists on markers of coagulation and P-selectin in patients with immune thrombocytopenia. *Platelets* 2019; 30: 206–212
22. Justo Sanz R, Monzón Manzano E, Fernández Bello I, 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* 2019; 119: 645–659.
23. van Dijk WEM, Brandwijk ON, HeitinkPolle KMJ, et al. Hemostatic changes by thrombopoietin-receptor agonists in immune thrombocytopenia patients.

- Blood Rev. Epub ahead of print 10 November 2020.
24. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/ persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 2017; 130: 2527– 2536
 25. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Longterm treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013; 161: 411–423
 26. Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol* 2013; 91: 423–436
 27. Rørholt M, Ghanima W, Farkas DK, et al. Risk of cardiovascular events and pulmonary hypertension following splenectomy - a Danish population-based cohort study from 1996–2012. *Haematologica* 2017; 102: 1333–1341
 28. González-López TJ, Newland A, Provan D. Current Concepts in the Diagnosis and Management of Adult Primary Immune Thrombocytopenia: Our Personal View. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Apr 21;59(4):815. doi: 10.3390/medicina59040815. PMID: 37109773; PMCID: PMC10143742.
 29. González-López, T.J., Provan, D. Proposal for a New Protocol for the Management of Immune Thrombocytopenia (ITP). *Adv Ther* 39, 2287–2291 (2022).
 30. Newland A and McDonald V. Fostamatinib: a review of its clinical efficacy and safety in the management of chronic adult immune thrombocytopenia. *Immunotherapy* 2020; 12: 1325–1340
 31. Heidari A, Mazid AS, Behroozfar M, Ghotbi N, Fathabadi F, Eghbali S, Heidari N. Efficacy and Safety of Syk and BTK Inhibitors in Immune Thrombocytopenia: A Comprehensive Review of Emerging Evidence. *Mediators Inflamm*. 2025 May 9;2025:5578929
 32. Baluom M, Grossbard EB, Mant T, Lau DT. Pharmacokinetics of fostamatinib, a spleen tyrosine kinase (SYK) inhibitor, in healthy human subjects following single and multiple oral dosing in three phase I studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Jul;76(1):78–88.
 33. Matsukane R, Suetsugu K, Hirota T, Ieiri I. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Fostamatinib and Its Active Moiety R406. *Clin Pharmacokinet*. 2022 Jul;61(7):955–972.
 34. Varifarma SA. Prospecto Fostax 100/150 mg comprimidos recubiertos via oral. Beccar: Varifarma 2025. Citado 9 diciembre 2026. Disponible en: <https://varifarma.com.ar/uploads/prospectos/2025/Prospecto%20Fostax.pdf>
 35. 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: 921–930
 36. Cooper N, Ghanima W, Hill QA, Nicolson PL, Markovtsov V, Kessler C. Recent advances in understanding spleen tyrosine kinase (SYK) in human biology and disease, with a focus on fostamatinib. *Platelets*. 2023 Dec;34(1):2131751.
 37. Crowley MT, Costello PS, Fitzer-Attas CJ, et al. A critical role for Syk in signal transduction and phagocytosis mediated by Fcγ receptors on macrophages. *J Exp Med* 1997; 186: 1027–1039
 38. Rogers KA, Boxer MA, Choi M, et al. Fostamatinib, a spleen tyrosine kinase (SYK) inhibitor, for the treatment of warm antibody autoimmune hemolytic anemia (wAIHA): final results of the phase 2, multicenter, open-label study. *Blood* 2019; 134(Suppl. 1): 3518.
 39. Berentsen S, Fattizzo B, Barcellini W. The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? *Front Immunol*. 2023 Apr 24;14:1180509.
 40. Kuter DJ, Rogers KA, Boxer MA, Choi M, Agajanian R, Arnold DM, Broome CM, Field JJ, Murakhovskaya I, Numerof R, Tong S. Fostamatinib for the treatment of warm antibody autoimmune hemolytic anemia: Phase 2, multicenter, open-label study. *Am J Hematol*. 2022 Jun 1;97(6):691–699.
 41. Kuter DJ, Piatek C, Röth A, Siddiqui A, Numerof RP, Dummer W; FORWARD study group. Fostamatinib for warm antibody autoimmune hemolytic anemia: Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, global study (FORWARD). *Am J Hematol*. 2024 Jan;99(1):79–87.
 42. Braselmann S, Taylor V, Zhao H, et al. R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319: 998–1008
 43. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, et al. Long term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol* 2019; 94: 546–553
 44. Boccia R, Cooper N, Ghanima W, et al. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2020; 190:

- 933–938.
45. Mehta AR, Kefela A, Toste C, et al. Real-world use of fostamatinib in patients with immune thrombocytopenia and thrombotic risk. *Acta Haematol* 2022; 145: 221–228
 46. Connell NT, Berliner N. Fostamatinib for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2019 May 9;133(19):2027–2030.
 47. Tungjitviboonkun S, Bumrungratanayos N, Jitwimungsanon J, Kheamakulvanich T, Siramongkholkarn S. Efficacy and safety of fostamatinib in refractory immune thrombocytopenia: a meta-analysis from randomized controlled trials. *Ann Hematol*. 2024 Sep;103(9):3357–3368.
 48. Beligoy LE. Trombocitopenia inmune persistente y crónica del adulto: opciones terapéuticas. *Hematología* 2018; 22: 54–61
 49. González-López TJ, Bermejo-Vega N, Cardesa-Cabrera R, Martínez-Robles V, Aguilar-Monserrate G, Pérez-Segura G, y col. Fostamatinib effectiveness and safety for immune thrombocytopenia in clinical practice. *Blood*. 2024 Aug 8;144(6):646–656.
 50. Provan D, Thachil J, Álvarez Román MT. Addressing thrombosis concerns in immune thrombocytopenia: the role of fostamatinib in immune thrombocytopenia management, *Expert Review of Hematology*, 2024; 17:1–3, 55–66
 51. Lucchesi A, Fattizzo B, De Stefano V, et al. Use and positioning of fostamatinib in the management of primary chronic immune thrombocytopenia: an Italian expert opinion. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2023;14.
 52. McKeage, K., Lyseng-Williamson, K.A. Fostamatinib in chronic immune thrombocytopenia: a profile of its use in the USA. *Drugs Ther Perspect* 34, 451–456 (2018).
 53. Liu J, Hsia CC. The Efficacy and Safety of Fostamatinib in Elderly Patients with Immune Thrombocytopenia: A Single-Center, Real-World Case Series. *Adv Hematol*. 2022 Nov 3;2022:8119270.
 54. Hughes DM, Toste C, Nelson C, Escalon J, Blevins F, Shah B. Transitioning From Thrombopoietin Agonists to the Novel SYK Inhibitor Fostamatinib: A Multi-center, Real-World Case Series. *J Adv Pract Oncol*. 2021 Jul;12(5):508–517.
 55. Kapur R. Fine-tuning the treatment toolbox of immune thrombocytopenia: fostamatinib as a second-line therapy. *Br J Haematol*. 2020 Sep;190(6):817–818.
 56. Mingot-Castellano ME, García-Donas G, Campos-Álvarez RM, de Mora MCE, Luis-Navarro J, Domínguez-Rodríguez JF, y col. Grupo Andaluz de Coagulopatías (GACC). Platelet Responses After Tapering and Discontinuation of Fostamatinib in Patients with Immune Thrombocytopenia: A Continuation of the Fostasur Study. *J Clin Med*. 2024 Oct 22;13(21):6294
 57. Ghanima W, Cuker A, Michel M. Insights on treatment of adult ITP: algorithm for management and role of multimodal therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024 Dec 6;2024(1):678–684.
 58. Kuter DJ, Ghanima W. Evaluating rilzabrutinib in the treatment of immune thrombocytopenia. *Immunotherapy*. 2025 Aug;17(11):767–782.
 59. Labanca C, Martino EA, Vigna E, Bruzzese A, Mendicino F, Caridà G, Lucia E, Olivito V, Manicardi V, Amodio N, Neri A, Morabito F, Gentile M. Rilzabrutinib for the Treatment of Immune Thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2025 Jul;115(1):4–15.
 60. Kuter DJ, Efraim M, Mayer J, Trněný M, McDonald V, Bird R, y col. Rilzabrutinib, an Oral BTK Inhibitor, in Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2022 Apr 14;386(15):1421–1431.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.