

Púrpura Trombocitopenica Inmune

María Lucila Romero
Jefe División Trombosis, Departamento de Hemostasia y Trombosis
IIHema-ANM


Conflictos de interés

- Declaro haber recibido honorarios profesionales por disertaciones: Amgem, Bayer, Novonordisk

Purpura Trombocitopenica inmune (PTI)

- La trombocitopenia inmune (PTI) es un trastorno autoinmune caracterizado por una disminución persistente o crónica del recuento de plaquetas ($<100 \times 10^9 / L$) ^{1, 4}

Recuento de plaquetas normal: $135 \times 10^9/L$ a $371 \times 10^9/L$ ²

- En los pacientes con PTI el recuento de plaquetas disminuído los expone a  mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas ¹

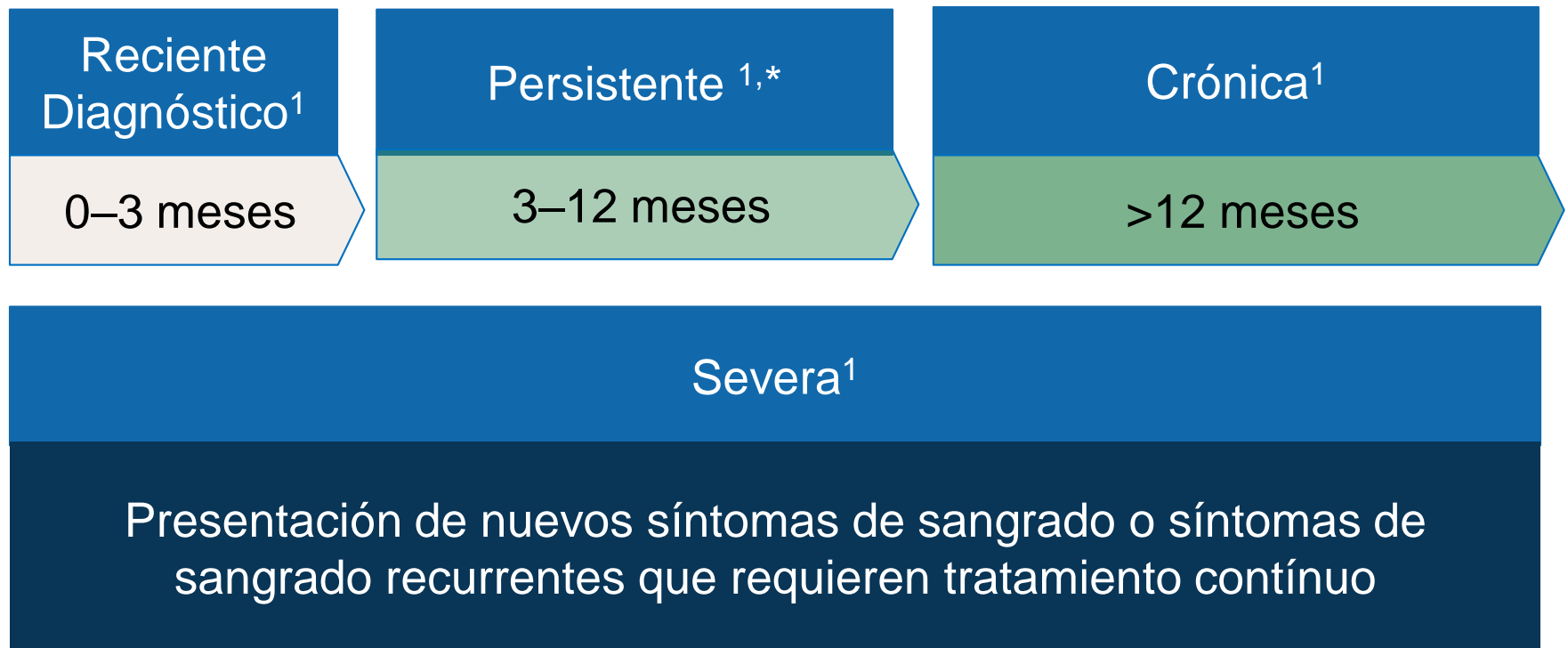
Purpura Trombocitopenica inmune (PTI)

| | |
|---------------------|---|
| Incidencia | <ul style="list-style-type: none">▪ Adultos: 3.3 –10 cada 100,000 pacientes-años^{1,2}▪ Niños: 1.9 – 6.4 cada 100,000 pacientes-años^{3,*} |
| Edad | <ul style="list-style-type: none">▪ Mayor incidencia en niños (<18 años) y en ancianos (> 60 años)⁴▪ La PTI en adultos rara vez se resuelve sin tratamiento⁵▪ La resolución espontánea de ITP es más común en niños ⁶ |
| Sexo ^{7,8} | <ul style="list-style-type: none">▪ Adultos: En pacientes >60 años, hombres y mujeres son afectados de forma similar En pacientes <60 años, las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia▪ Niños: Los varones son los más afectados (0–7 años) |

• El rango de incidencia reportado es de varios estudios realizados principalmente en Europa y revisados por Terrell et al 2010 y según lo reportado en Guías SAH 2017

1. Schoonen WM, et al. *Br J Haematol.* 2009;145:235-244. 2. Moulis G, et al. *Blood.* 2014;124:3308-3315. 3. Terrell DR, et al. *Am J Hematol.* 2010;85:174-180. 4. Kaye J, et al. *Haematologica.* 2007;92(Suppl 2):280. 5. Stasi R, et al. *Am J Med.* 1995;98(5):436-42. 6. Provan D, et al. *Blood.* 2010;115:168-186. 7. Frederiksen H, Schmidt A. *Blood.* 1999;94:909-913. 8. Zeller B, et al. *Acta Paediatrica.* 2005;178-184.

PTI: Fases de la enfermedad

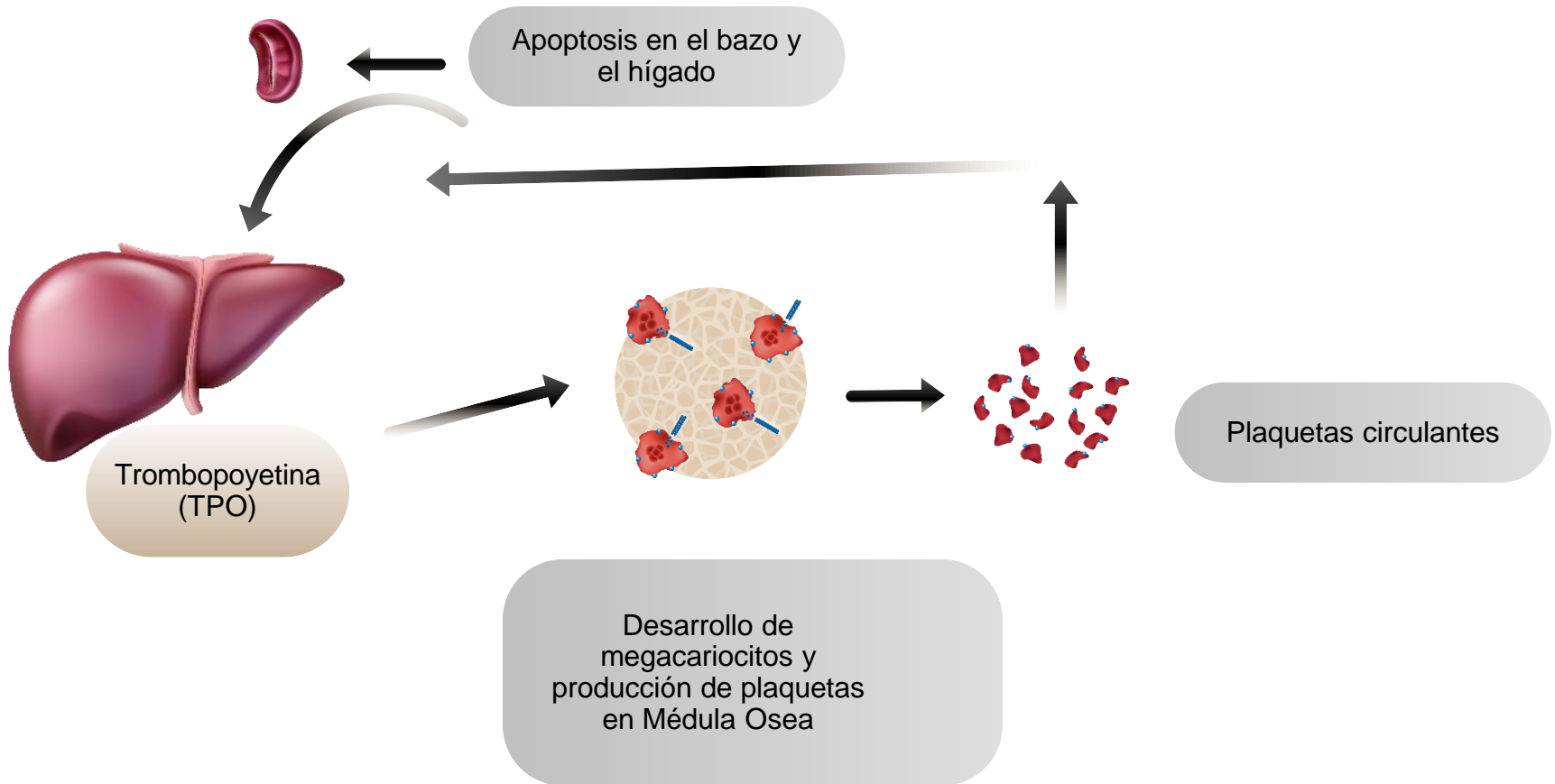


- La incidencia de progresión a PTI crónica difiere entre pacientes adultos y pediátricos^{2,3}

*Incluye pacientes que no alcanzan una remisión espontánea o que no mantienen una respuesta completa al tratamiento

1. Rodeghiero F, et al. *Blood*. 2009;113:2386-2393. 2. Stasi R, et al. *Am J Med*. 1995;98:436-442. 3. Provan D, et al. *Blood*. 2010;115:168-186.

Mecanismo de producción y recirculación de plaquetas



Plaquetas: Función

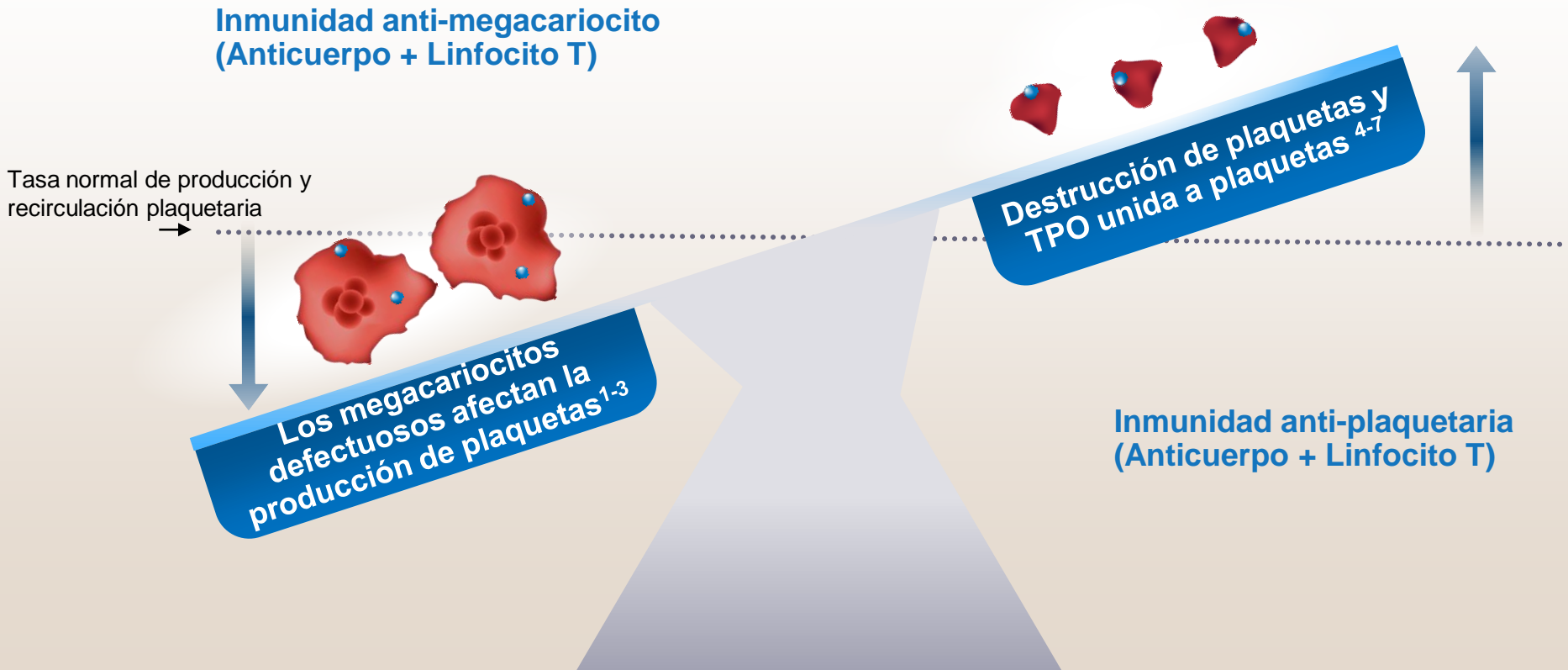
- Hemostasia primaria: Proceso de formación del trombo
- Intervienen en diferentes procesos:
 - Inflamación
 - Reparación de tejidos

La plaqueta posee gránulos que en su interior contienen factores de la coagulación y factores de crecimiento endotelial

PTI Fisiopatología

Fisiopatología de la PTI:

Las respuestas autoinmunes afectan la tasa de producción y recambio de plaquetas



Fisiopatogenia de la PTI

Mecanismo autoinmune

Destrucción plaquetaria
acelerada

Alteración de la producción:
Baja disponibilidad de TPO y
presencia de megacariocitos
defectuosos

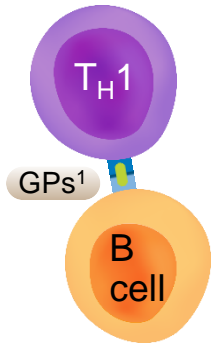
TROMBOCITOPENIA

PTI: Clínica

| <i>Recuento de plaquetas</i> | <i>Signos y síntomas</i> |
|----------------------------------|--|
| 50.000 a 150.000/mm ³ | ASINTOMÁTICO |
| 10.000 a 50.000/mm ³ | Hematomas espontáneos Menorragia en adolescentes |
| < 10.000/mm ³ | Hemorragia en mucosas Hematomas extensos, sangrado digestivo. > Riesgo de sangrado espontáneo en SNC |

Guías y estrategias para el tratamiento de la PTI

Estrategias de tratamiento en PTI



Lisis
plaquetaria



Opción terapéutica:

Inmunosupresión

Ej: Corticoides, Rituximab



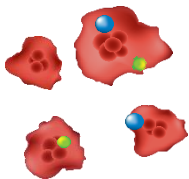
Destrucción
medida por
anticuerpos



Opción terapéutica:

Ig ev

Esplenectomía



Megacariocitos
defectuosos



Opción terapéutica

AR TPO

Objetivos del tratamiento

Objetivo:

- ✓ Mantener un recuento de plaquetas que asegure una hemostasia adecuada.
- ✓ Priorizar la calidad de vida del paciente

Existen múltiples factores que influyen en la selección del tratamiento

Edad del paciente

Estilo de vida del paciente – relacionado con el riesgo de sangrado

Presencia de riesgo aumentado de sangrado

Perfil de seguridad de las drogas

Preferencias del paciente

Recuento de plaquetas

Guías de la SAH

Opciones por línea de tratamiento

PRIMERA LINEA

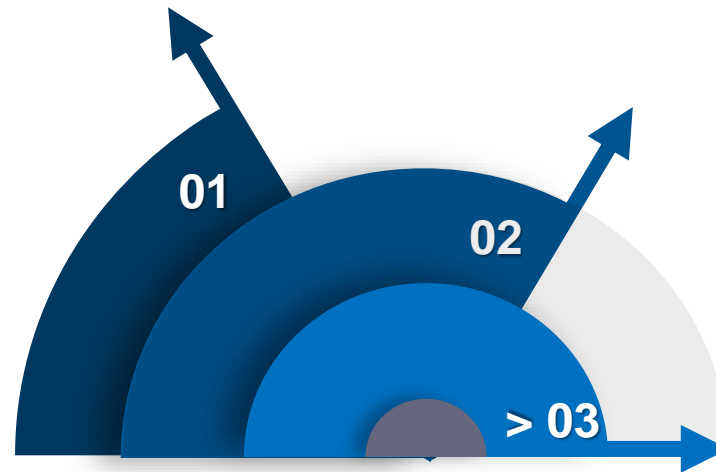
- Corticoides
- Ig
- IgAnti-D
(en caso de contraindicación de esteroides)

SEGUNDA LINEA¹

1. Agonistas Receptores de Trombopoyetina (ARTPO)
Eltrombopag
Romiplostim
2. Rituximab*
3. Esplenectomía

REFRACTARIOS

- ARTPO
- Rituximab*
- Inmunoterapia*
- Quimioterapia*
- Esteroides anabólicos*
- Antibacterianos*



* Fuera de indicación (Off label)

ARTPO: Agonistas del receptor de trombopoyetina

1. Guías de diagnóstico y tratamiento SAH 2017

Consideraciones para el tratamiento de PTI en Primera Línea ^{1,2}

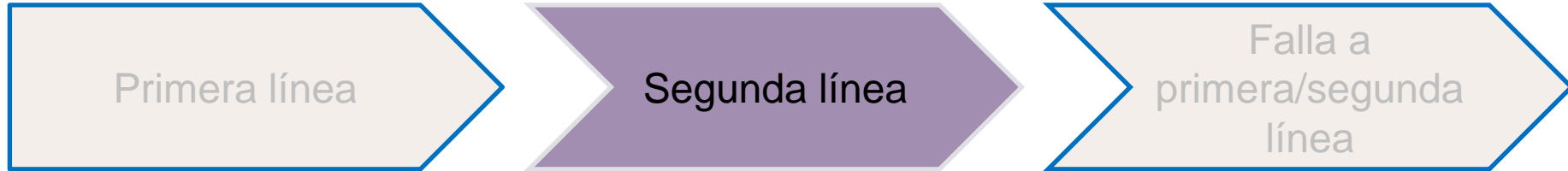


| Sociedad Americana de Hematología (2011) ¹ | Informe de Consenso Internacional (2010) ² |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Corticoides• Corticoides + IVIg si se requiere un rápido aumento de plaquetas• IVIg o anti-D si los corticoides están contraindicados | <ul style="list-style-type: none">• Corticoides• Anti-D para pacientes Rh(D), no esplenectomizados• IVIg |

Anti-D, anti-D inmunoglobulina; IVIg, inmunoglobulina intravenosa; Rh(D), antígeno Rh grupo D

1. Neunert C, et al. *Blood*. 2011;117:4190-4207. 2. Provan D, et al. *Blood*. 2010;115:168-186.

Consideraciones en el tratamiento de líneas posteriores de PTI en adultos ^{1,2}



| Sociedad Americana de Hematología (2011) ¹ | Informe de Consenso Internacional (2010) ² |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Esplenectomía• Agonistas del receptor de trombopoyetina si:<ul style="list-style-type: none">• Si hubo recaída luego de la esplenectomía• La esplenectomía está contraindicada y falló al menos otra terapia• Falló la primera línea y no se ha realizado una esplenectomía. | <ul style="list-style-type: none">• Esplenectomía al menos 6 meses después del diagnóstico.• Anticuerpo Anti-CD20*• Agonistas del receptor de trombopoyetina• Otros fármacos inmunosupresores, quimioterapia, antibióticos y antimetabólicos[†] |

* No aprobado por FDA para PTI.

1. Neunert C, et al. *Blood*. 2011;117:4190-4207. 2. Provan D, et al. *Blood*. 2010;115:168-186.

Consideraciones en el tratamiento de líneas posteriores de PTI en adultos ^{1,2}



| Sociedad Americana de Hematología (2011) ¹ | Informe de Consenso Internacional (2010) ² |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Anti-CD20* si hubo falla con corticoides, IgIV o esplenectomía | <ul style="list-style-type: none">• Agonistas del receptor de trombopoyetina |

** No aprobado por FDA para PTI.

1. Neunert C, et al. *Blood*. 2011;117:4190-4207. 2. Provan D, et al. *Blood*. 2010;115:168-186.

Tratamiento con Agonistas de TPO

- *Eltrombopag y Romiplostim aumentan y mantienen el recuento de plaquetas vs placebo.*
- *Romiplostim reduce la incidencia de falla al tratamiento y de esplenectomía.*
- *Romiplostim y Eltrombopag mantienen el recuento de plaquetas $\geq 50,000/uL$ en el tiempo*

1. Bussel JB, et al. N Engl J Med. 2007. Eficacia a dosis 50mg 2. Bussel JB, et al., Lancet.2009 3.Kuter DJ, et al. *Lancet*. 2008;371:395-403

EDC: Estándar de cuidado

1.Kuter DJ, et al. N Engl J Med. 2010;363:1889-1899

1. Wong RSM et al. Blood. 2017 2. Kuter DJ, et al. Br J Haematol. 2013;161:411-423

Romiplostim es una proteína de fusión Fc-péptido estimulante de la trombopoyesis

Descripción

- Es un agonista del receptor de trombopoyetina (AR-TPO)
- Su mecanismo de acción es mediante la estimulación del receptor de TPO en megacariocitos resultando en un aumento del recuento plaquetario

Indicaciones ‡ :

Está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con PTI crónica

- que no fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas
- que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas

Romiplostim: presentación

- Romiplostim viene en viales de 250 mcg.
- Para reconstituir hay que agregar **0.72 mL de agua esteril al vial** que contiene los 250 mcg de Romiplostim, resultando en una concentración final de 500mcg/ml.
- La dosis se calcula en función del peso del paciente
- Se recomienda reevaluar el peso cada 12 semanas.
- La administración es por vía subcutánea

Romiplostim: cálculo de dosis

- Dosis al inicio del tratamiento: 1 mcg/Kg
- Dosis máxima semanal de 10mcg/kg
- **Dosis del paciente**: Peso del paciente (Kg) x mcg/Kg de medicación
- Cálculo de ml a administrar:

$$\frac{\text{Dosis del paciente mcg}}{500 \text{ mcg/ml}}$$

Cantidad de ml a
administrar SC

Romiplostim: la dosis debe ajustarse según el recuento plaquetario

Dosificación y Administración

- Administración SC semanal
- Dosis inicial 1mcg/kg

La dosis semanal de romiplostim debe aumentarse de a 1 mcg/kg hasta que el paciente alcance un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$

Los recuentos plaquetarios deben ser evaluados semanalmente hasta alcanzar un recuento estable ($\geq 50 \times 10^9/L$ durante al menos 4 semanas sin ajuste de la dosis). Los recuentos plaquetarios subsiguientes se pueden espaciar mensualmente para realizar los ajustes de dosis precisos

| Recuento de plaquetas ($\times 10^9/L$) | ACCIÓN |
|---|---|
| <50 | Aumentar la dosis semanal en 1 mcg/kg |
| > 200 durante dos semanas consecutivas | Reducir la dosis semanal en 1 mcg/kg |
| > 400 | No administrar; continuar evaluando el recuento plaquetario semanalmente. Después de que el recuento plaquetario haya descendido a $< 200 \times 10^9/L$, reiniciar la administración con una dosis semanal reducida en 1 mcg/kg. |
| 50-200 | Mantener la dosis y monitorear semanalmente el recuento plaquetario hasta alcanzar valores estables ($\geq 50 \times 10^9/L$) durante al menos 4 semanas sin ajuste de dosis |

Romiplostim: dosis a administrar / numero de viales

| Dosis de Nplate : paciente ~ 70 kgs | ml (peso x mcg / 500) | Número viales |
|-------------------------------------|------------------------|---------------|
| 1 mcg / kg | 0,14 | 1 |
| 2 mcg / kg | 0,28 | 1 |
| 3 mcg / kg | 0,42 | 1 |
| 4 mcg / kg | 0,56 | 2 |
| 5 mcg / kg | 0,70 | 2 |
| 6 mcg / kg | 0,84 | 2 |
| 7 mcg / kg | 0,98 | 2 |
| 8 mcg / kg | 1,12 | 3 |
| 9 mcg / kg | 1,26 | 3 |
| 10 mcg / kg | 1,40 | 3 |

Romiplostim no tiene interacciones medicamentosas ni restricciones alimentarias

Sin restricciones alimentarias[‡]

Romiplostim no interacciona con ningún alimento ni con suplementos vitamínicos

Sin interacciones medicamentosas[‡]

Romiplostim no interacciona con estatinas ni antiácidos

Sin necesidad de monitoreo de dosis¹

No es necesario monitorear la dosis de las siguientes medicaciones:

- Valsartan
- AINES
- Metotrexato
- Omeprazol

[‡] Nplate[®] Prospecto

¹ <https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm>

Eltrombopag: es una molécula sintética estimuladora de la trombopoyesis

Descripción

- Eltrombopag es un agonista del receptor de trombopoyetina AR-TPO

Indicaciones † :

- Tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos y pediátricos mayores de 6 años con PTI crónica que han presentado una respuesta insuficiente a los corticosteroides, las inmunoglobulinas o la esplenectomía.
- Tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatitis C crónica para permitir el inicio y el tratamiento de la terapia a base del interferón.
- Tratamiento de pacientes con anemia aplásica severa que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia inmunosupresora.

Dosificación y Administración

- Administración vía oral
- Comprimidos de 25 y 50mg, dosis inicial de 50mg
- Interacción con cationes polivalentes de alimentos y medicamentos (ayuno obligatorio 2hs antes y 4hs luego de su ingesta)

Eventos adversos de AR-TPO en Tratamiento de PTI

| | Reacciones adversas serias | Reacciones adversas más frecuentes |
|-------------|---|--|
| Eltrombopag | Hemorragia, Complicaciones trombóticas y tromboembólicas | Hiperbilirrubinemia, Faringitis, infección urinaria, náuseas, diarrea, sequedad de boca, vómitos, aumento de la aspartato-aminotransferasa, aumento de la alanina-aminotransferasa, alopecia exantema, dolor de espalda, dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, myalgia, cefalea |
| Romiplostim | No se reportaron en estudios clínicos reacciones serias | Artralgia, Mareos, insomnia, mialgia, dolor en extremidades, dolor abdominal, dolor de hombros, dispepsia, parestesia |

Selección de tratamiento en 2da línea

Criterios a considerar para la elección:

- FDA aprobó ambos agonistas de TPO como igualmente eficaces, sin diferencias significativas independientemente de la vía de administración y los potenciales efectos adversos a nivel hepatobiliar de eltrombopag.
- La elección del tratamiento podría estar influenciada por la duración de la enfermedad.
- La preferencia del paciente juega un rol sustancial.
- Con los datos disponibles, el riesgo calculado de ciertos efectos adversos no pueden ser evaluados.

Criterios de respuesta para la selección del tratamiento en 2da línea

| | TIEMPO A RESPUESTA ³ | RESPUESTA INICIAL ³ | RESPUESTA PERSISTENTE |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| Esplenectomía ^{††} | 1-56 días | ~ 80% | ~ 50% ⁴ |
| Rituximab ^{*†} | 7-56 días | ~ 65% | < 25% ³ |
| Eltrombopag | 7-28 días | > 80% | 86% ⁵ |
| Romiplostim | 5-14 días | > 80% | 95% ⁶ |

El Consenso Internacional 2010 considera a los Agonistas del receptor de trombopoyetina (ARTPO) como una más entre las opciones de segunda línea. Las guías ASH 2011 los ubican como posible segunda línea en lugar de esplenectomía.

De acuerdo a las guías de la Sociedad Argentina de Hematología 2017, podrían servir como terapia puente que permita demorar la esplenectomía

* Fuera de indicación (Off label) † Según guías de la SAH 2017 puede requerir vacunación previa ‡ Requiere profilaxis antibiótica

1. Stasi et al. Mayo clin Proc. 2004. 2. Provan et al. Blood, 2010 3. Guías de diagnóstico y tratamiento SAH 2017 4. McMillan R et al Blood 2004;104, 956-960 5. Wong RSM et al. Blood. 2017 6. Kuter DJ, et al. Br J Haematol. 2013;161:411-423

Consideraciones para la elección de 2da línea

- Si la esplenectomía no es una opción: los agonistas de TPO se prefieren por sobre Rituximab.
- Si el objetivo es lograr respuesta duradera libre de tratamiento: Rituximab o la esplenectomía constituyen las opciones preferidas. Podría intentarse primero el uso de rituximab para diferir la esplenectomía.
- Si hay falla a Rituximab: administrar agonistas de TPO o esplenectomía.

CASO CLÍNICO I

- Varón, 42 años
- Deportista (ciclista)
- PTI diagnosticada en Enero 2018

- **Tratamiento inicial:**

Se logra remisión completa con Corticoides en dosis inmunosupresora.

Con el descenso de corticoides, el recuento de plaquetas disminuye a 20.000/mm³.

Se intenta cambio a Dexametasona pero no se logra respuesta.

Inicia Romiplostin 1 mcg/kg

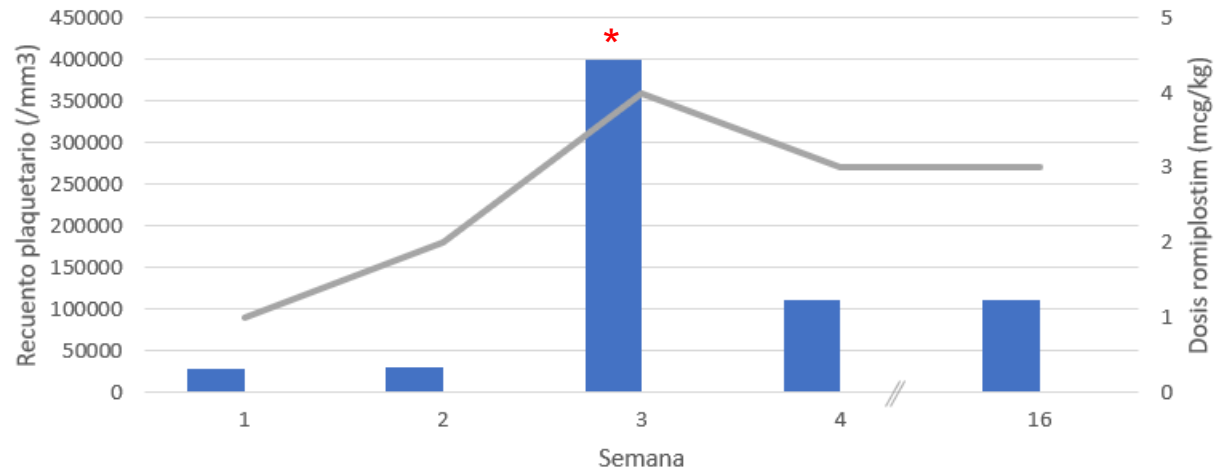
CASO CLINICO I

- Con la dosis inicial de 1mcg/kg, el recuento de plaquetas queda en 28.000/m³
- Se escala la dosis a 2mcg/kg y el recuento da 30.000 /m³
- Se escala la dosis a 4mcg/kg y el recuento queda en 400.000/m³
- Se baja la dosis a 3mcg/kg y el recuento queda en 110.000 /m³

Hasta la fecha queda en esa dosis por medio de auto-aplicación

CASO CLINICO I

Ajuste de dosis de Romiplostim según el recuento plaquetario



* Según prospecto se debe aumentar la dosis semanalmente de a 1mcg/kg

| Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /L) | ACCIÓN |
|--|---|
| <50 | Aumentar la dosis semanal en 1 mcg/kg |
| > 200 durante dos semanas consecutivas | Reducir la dosis semanal en 1 mcg/kg |
| > 400 | No administrar; continuar evaluando el recuento plaquetario semanalmente. Después de que el recuento plaquetario haya descendido a < 200 x 10 ⁹ /L, reiniciar la administración con una dosis semanal reducida en 1 mcg/kg. |
| 50-200 | Mantener la dosis y monitorear semanalmente el recuento plaquetario hasta alcanzar valores estables (≥50x10 ⁹ /L) durante al menos 4 semanas sin ajuste de dosis |

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN