



**COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUA Y CONTINUADA**

**COORDINADORA: DRA CELINA MONTEMAYOR**

**PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO**

**COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ**

**“TRATAMIENTO ACTUAL DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA  
TROMBÓTICA AUTOINMUNE: EL FUTURO YA HA LLEGADO”**

**PROFESORES INVITADOS:**

**MIQUEL LOZANO MOLERO Y JOAN CID VIDAL**

**Unidad de Aféresis y Terapia Celular. Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Instituto Clínico de Enfermedades Hematológicas y Oncológicas. Hospital Clínic Universitari. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyé (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Barcelona. Cataluña. España. [mlozano@clinic.cat](mailto:mlozano@clinic.cat)**

## **Introducción**

Las microangiopatías trombóticas (MAT) forman un grupo de entidades nosológicas caracterizadas por presentar anemia microangiopática (definida por la presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica), trombocitopenia y disfunción orgánica de intensidad variable. Casi un 50% de las MAT son secundarias a otras enfermedades como, por ejemplo, tumores, infecciones e incluso anemia perniciosa[1]. El otro 50% lo representan las formas primarias, fundamentalmente la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome urémico hemolítico (SUH). La diferencia entre ellas reside en la fisiopatología y en las manifestaciones clínicas. En la PTT destacan las manifestaciones hematológicas y neurológicas provocadas por un déficit congénito o adquirido (por el desarrollo de un autoanticuerpo) de una metaloproteasa plasmática, mientras que, en el SUH, son la afectación renal y los signos de hemólisis, las manifestaciones principales provocadas por una hiperactivación del complemento. En esta revisión nos centraremos en la PTT autoinmune (PTTa) y analizaremos los importantes cambios que se han producido en el manejo terapéutico de la enfermedad.

### **La púrpura trombocitopénica trombótica: antecedentes**

La PTTa es uno de los ejemplos más claros en los que la investigación traslacional ha impactado de forma enorme en el tratamiento de una enfermedad. Pero, en realidad el cambio se empezó a producir con la caracterización de la fisiopatología de la enfermedad. Pasamos del “... algún poderoso veneno con propiedades aglutinantes y hemolíticas...” de la primera descripción de la PTTa del Dr. Eli Moschcowitz en 1925 [2], a describir en 1997, que en los casos de PTT congénita no se detectaba actividad de una proteasa que rompía los multímeros de muy alto peso molecular del factor von Willebrand (FvW)[3] y que las formas adquiridas se debían a un autoanticuerpo que inactivaba a la proteasa [4], posteriormente denominada ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-1 motifs número 13 de la familia de proteasas).

### **La púrpura trombocitopénica trombótica: tratamientos**

Aunque la causa de la PTTa se identificó a finales de los años 90 del siglo pasado, debido a la gravedad de la enfermedad con mortalidades cercanas al 100%, se empezaron a realizar diversos tipos de tratamientos muy precozmente. Desde su descripción hasta los años 60 del siglo pasado se empezaron a utilizar corticoides, fármacos antiplaquetarios o la esplenectomía, pero la supervivencia no superaba el 10 % de los pacientes. A partir de los años 60, comenzó el uso del plasma primero como infusión y posteriormente en forma de recambio, con lo que la supervivencia de la enfermedad fue aumentando hasta un 80% [5]. En el 1991, una serie de 108 pacientes del Hospital John Hopkins comunicaba que, en pacientes con microangiopatía trombótica, el tratamiento con prednisona combinado con recambio plasmático (RP) en pacientes que no respondían a la prednisona en 48 h o presentaban síntomas del sistema nervioso central, obtenían una supervivencia del 91% [6].

Aunque la mortalidad se había reducido de forma significativa, en muchos pacientes la enfermedad adoptaba un curso recidivante y se necesitaba un número elevado de RP para conseguir la remisión. Por ejemplo, el registro de Oklahoma de PTT-SUH liderado por el Dr. James N. George, publicaba que entre 1999 y 2002, los pacientes con una PTTa necesitaban 31 días de RP para conseguir la remisión [7], como consecuencia de ello, un 45% de los pacientes presentaron complicaciones mayores durante los recambios. Curiosamente, en aquellos momentos sólo un 55% de los pacientes en el registro, recibían corticosteroides.

La introducción de un nuevo fármaco cambió radicalmente el panorama. El rituximab, un anticuerpo quimérico anti-CD20, introducido en terapéutica en los 90s para tratar enfermedades linfoproliferativas malignas, empezó a ser utilizado a principios del siglo XXI para tratar enfermedades autoinmunes graves[8]. En efecto, el rituximab, a pesar de reconocer un antígeno que no estaba presente en las células plasmáticas, demostró una enorme eficacia inhibiendo la producción de anticuerpos. El registro de Oklahoma del Dr. George, mencionado anteriormente, encontró que la introducción del rituximab combinado a los corticoides y los RP, permitió reducir los días de recambios

para inducir la remisión a 8. De forma paralela, el porcentaje de pacientes que presentaron complicaciones durante los RP se redujo al 20%[7] (Tabla 1)

Sin embargo, en aquellos momentos la mortalidad seguía siendo de alrededor del 90%. Hemos tenido que esperar casi 30 años para reducir la mortalidad de los pacientes con PTTa a casi 0. Y eso ha sido posible porque la investigación traslacional ha hecho que en 25 años se transforme un descubrimiento en un laboratorio de investigación básica (los camélidos tienen un 75% de los anticuerpos con una sola cadena pesada[9]) en un fármaco, el caplacizumab, aprobado por las Agencias del Medicamento Europea y Americana en 2018 y 2019, respectivamente[10].

El caplacizumab (Cablivi<sup>®</sup>, Sanofi-Aventis) pertenece a una nueva generación de anticuerpos llamados nanocuerpos. Sólo poseen dos dominios de la región variable de la cadena pesada entrelazados, con un peso molecular total de 28 kD (en lugar de los 150 kD habituales de una molécula de IgG) lo que le permite unirse a lugares recónditos como el dominio A<sub>1</sub> del FvW. Este dominio es el lugar de unión del FvW a la glucoproteína Ib por lo que cuando se fija el caplacizumab bloquea la formación de los agregados de plaquetas intravasculares típicos de la PTTa[11].

Si se analiza la mortalidad del 10-12 % que las series de pacientes con PTTa continuaban demostrando en los últimos años, se observa que se producía esencialmente en los primeros días de tratamiento tras realizar el diagnóstico. Es en ese momento cuando los tratamientos aplicados aún no han conseguido retirar el anticuerpo inhibidor del ADAMTS-13 de la circulación, se siguen produciendo los trombos plaquetarios intravasculares y el paciente se encuentra trombocitopénico.

Tras los estudios clínicos pivotaes que permitieron el registro del caplacizumab[12, 13], recientemente se han empezado a publicar series de pacientes tratados con la combinación de inhibir la producción del autoanticuerpo con corticoides y rituximab, eliminar el autoanticuerpo producido en circulación con RPs y la administración de caplacizumab para bloquear la formación de los agregados plaquetarios responsables de los signos y síntomas de la enfermedad. Por ejemplo, un grupo cooperativo francés

publicó 90 pacientes tratados con la nueva estrategia terapéutica. Como objetivo principal consiguieron reducir la refractariedad al tratamiento y el fallecimiento a 2,2% de los pacientes tratados, mientras que la observada en los controles históricos era del 12,2%. El único fallecimiento en el grupo tratado con la nueva estrategia fue una mujer de 82 años que presentó un embolismo pulmonar masivo, una complicación no atribuible a la PTTa.

Entre los objetivos secundarios del estudio cabe destacar que respecto al grupo control histórico, el grupo tratado con la nueva estrategia presentó menos exacerbaciones (3,4% vs. 44%,  $p < 0,01$ ; con recuperación del recuento plaquetario normal 1,8 veces más rápido  $p < 0,01$ ); se requirió menos sesiones de RP, se recambió menos volumen de plasma (ambos  $p < 0,01$ ) y se necesitó menos días de ingreso (13 vs 22 días,  $p < 0,01$ ). Estos resultados favorables al combinar RP, inmunosupresión y caplacizumab han sido confirmados al menos, por tres publicaciones más [14-16].

El uso del caplacizumab no tiene casi efectos adversos, pero si un efecto presupuestario. En países como Alemania o Estados Unidos, el precio de cada dosis varía entre 7.000 euros y 8.000 dólares la dosis. Por ello sería prioritario limitar su uso a aquellos días de tratamiento que fueran estrictamente necesario. Para conseguirlo, es esencial la administración de tratamiento inmunosupresor y realizar RP para eliminar los anticuerpos.

En la opinión de los autores, está clara la necesidad de administrar el caplacizumab en cuanto se confirme el diagnóstico de PTTa. Con ello se bloquea la formación de agregados plaquetarios intravasculares y se evita el daño tisular isquémico que ello provoca y las complicaciones derivadas. Pero al mismo tiempo es necesario eliminar el anticuerpo inhibidor del ADAMTS-13 y para ello la estrategia más rápida que disponemos es la administración combinada de corticoides y rituximab y la realización de RP utilizando plasma fresco congelado o albúmina como solución de reposición, o una combinación de ambos. Pensamos que ahora la prioridad es eliminar el anticuerpo y eso se puede hacer con la albúmina sin tener que exponer a los pacientes a las

complicaciones derivadas de la exposición repetida al plasma, fundamentalmente, las reacciones alérgicas que puede llegar al choque anafiláctico.

El “mayor problema” es que la adición del caplacizumab, hace que perdamos el principal parámetro que hasta ahora hemos utilizado para monitorizar la respuesta al tratamiento en los casos de PTTa: el recuento de plaquetas[17]. En efecto, desde el segundo o tercer día de tratamiento, el recuento de plaquetas del paciente se normaliza, por lo que no lo podemos utilizar para guiar el tratamiento. La única alternativa que nos queda es seguir el tratamiento mediante la determinación, probablemente semanal, de la actividad de ADAMTS-13 y los niveles del inhibidor. Utilizando esta estrategia en nuestro centro, hemos observado en 3 pacientes que el caplacizumab lo hemos podido interrumpir después de 27, 21 y 17 días, manteniendo la remisión de su enfermedad[16].

En resumen, la combinación de RP, inmunosupresión y caplacizumab ha demostrado ser una estrategia segura y eficaz para tratar la PTTa que consigue reducir casi a 0 la mortalidad asociada a esta enfermedad. Por fin, el esperado futuro ha llegado.

Tabla 1. Cambio en la frecuencia de complicaciones mayores a los recambios plasmáticos (RP), días de tratamiento con RP y frecuencia de tratamiento con corticoides y rituximab en pacientes con un episodio de púrpura trombocitopénica trombótica asociada a un déficit grave de ADAMTS13 en el registro de Oklahoma entre el 1996 y el 2011[7].

Años	N	Pacientes con complicaciones mayores durante los RP (%)	Días de RP	% de pacientes tratados con corticoides	% de pacientes tratados con rituximab
1996-1999	11	6 (55%)	27	55 %	0
1999-2002	20	9 (45%)	31	55%	0
2002-2005	10	6 (50%)	13	80 %	10%
2005-2008	15	4 (27%)	12	100 %	33 %
2008-2011	10	2 (20%)	8	100 %	40%
p		0,036	0,040	< 0,001	<0,001

## Bibliografía

- 1 Fujimura Y, Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: database of Nara Medical University during 1998-2008. *Intern Med.* 2010; 49: 7-15.
- 2 Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. *Arch Intern Med.* 1925; 36: 89-93.
- 3 Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lammle B. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1997; 89: 3097-103.
- 4 Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1585-94.
- 5 George JN. Corticosteroids and rituximab as adjunctive treatments for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2012; 87 Suppl 1: S88-S91.
- 6 Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med.* 1991; 325: 398-403.
- 7 George JN, Al-Nouri ZL. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012: 604-9.
- 8 Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1772-9.
- 9 Hamers-Casterman C, Atarhouch T, Muyldermans S, Robinson G, Hamers C, Songa EB, et al. Naturally occurring antibodies devoid of light chains. *Nature.* 1993; 363: 446-8.
- 10 Duggan S. Caplacizumab: First Global Approval. *Drugs.* 2018; 78: 1639-42.
- 11 Arbabi-Ghahroudi M. Camelid Single-Domain Antibodies: Historical Perspective and Future Outlook. *Front Immunol.* 2017; 8: 1589.
- 12 Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2016; 374: 511-22.

- 13 Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019; 380: 335-46.
- 14 Volker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brahler S, Reinhardt M, Kuhne L, et al. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*. 2020; 4: 3085-92.
- 15 Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, Yong J, Bailiff B, Cranfield T, et al. Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP. *Blood*. 2021; 137: 1731-40.
- 16 Cid J, Perez-Valencia AI, Torrente MA, Avarez-Larran A, Diaz-Ricart M, Esteve J, et al. Successful management of three patients with autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura with paradigm-changing therapy: Caplacizumab, steroids, plasma exchange, rituximab, and intravenous immunoglobulins (CASPERI). *Transfus Apher Sci*. 2021; 60: 103011.
- 17 Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood*. 2021; 137: 1855-61.