

EFICACIA Y SEGURIDAD DE ELTROMBOPAG COMO AGENTE TROMBOPOYÉTICO PARA EL TRATAMIENTO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE EN PACIENTES QUE INICIARON TRATAMIENTO EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN EN EL PERIODO 2012-2015

Efficacy and Safety of Eltrombopag as Thrombopoietic Agent in the Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura in Patients that Started Treatment at Complejo Asistencial Universitario de León during the Period 2012-2015

Pedro GÓMEZ; María Asunción GONZÁLEZ; Aníbal MARTÍN; Juan José ORTIZ DE URBINA

Complejo Asistencial Universitario de León. Farmacia Hospitalaria. Altos de Nava s/n 24071, León. Tel.: 987 23 74 00 (ext. 43355) Fax 98723882.

Correo-e: jortiz@saludcastillayleon.es

RESUMEN: La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune crónica que cursa con un recuento de plaquetas inferior a 100.000/ μ L. Los pacientes pueden presentar lesiones purpúricas con posibilidad de cuadros hemorrágicos. Su diagnóstico se realiza por exclusión y su tratamiento está dirigido a conseguir recuentos plaquetarios superiores a 100.000/ μ L.

Eltrombopag es un fármaco de administración oral, agonista del receptor de la trombopoyetina indicado en el tratamiento de segunda línea en pacientes esplenectomizados con PTI crónica o refractaria a otros tratamientos. El objetivo del presente estudio es determinar la eficacia y seguridad de

dicho tratamiento, para lo cual se accedió a los registros de dispensación del Complejo Asistencial Universitario de León y a las historias clínicas de los pacientes en tratamiento durante el periodo 2012-2015.

Una vez recogidos todos los datos y analizados meticulosamente se pudo concluir que la mayoría de los pacientes estudiados consiguieron alcanzar el objetivo terapéutico a pesar de que la evolución plaquetaria no siguió una función lineal y que el motivo mayoritario de suspensión fue por efectos adversos, siendo por lo general de carácter débil.

Palabras clave: Eltrombopag; Púrpura trombocitopénica inmune; Plaquetas.

ABSTRACT: Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune chronic disease that can lead to platelet count under 100.000/ μ L. Patients may develop purpuric lesions with possible hemorrhagic events. The diagnosis is made by exclusion and the treatment target is to obtain a platelet count superior to 100.000/ μ L.

Eltrombopag is an oral thrombopoietin receptor agonist, indicated for the second-line pharmacological treatment in splenectomized patients with chronic ITP and refractoriness to other treatments.

The objective of this study is to determine the efficacy and safety of the treatment. For this purpose, the dispensation registry and clinical histories of the treated patients during the period of 2012-2015 from Complejo Asistencial Universitario de León were revised.

Once the data was compiled and meticulously analysed, it can be concluded that most of the studied patients were able to reach the therapeutic target even though the platelet evolution didn't follow a linear progression, and the principal cause of suspension of the treatment was due to weak side effects.

Key words: Eltrombopag; Immune thrombocytopenic purpura; Platelets.

1. INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune cuyo diagnóstico, tratamiento y seguimiento es complejo debido a la variabilidad de sus características y curso clínico (Sanz *et al.* 2012). Esta patología constituye la primera causa de trombocitopenia en la práctica clínica con una incidencia de 1:10.000 habitantes. En adultos es más común en mujeres de entre 20 y 30 años.

1.1. Fisiopatología

La PTI es una enfermedad autoinmune mediada por autoanticuerpos frente a antígenos de membrana plaquetaria. La reducción en el número de plaquetas es debida a un aumento de su destrucción extravascular y a un déficit en la producción medular (Saleh *et al.* 2013).

El ciclo de la respuesta inmunológica comienza con la sensibilización plaquetaria y la fijación de anticuerpos a ciertos antígenos de la membrana (glicoproteínas IIb/IIIa y Ib/IX). Posteriormente, mediante receptores para el fragmento Fc γ de la inmunoglobulina, los macrófagos del sistema retículo endotelial captan, fagocitan y degradan el complejo plaqueta-antígeno-anticuerpo. Los péptidos resultantes de la degradación son presentados *de novo* a los linfocitos T colaboradores mediante moléculas coestimuladoras para la activación del linfocito T. Los linfocitos activados se unen a través de puentes a clones de linfocitos B y, en la mayoría de los casos, se producen autoanticuerpos que van a amplificar la respuesta inmunológica y alterar la producción de plaquetas por su unión a megacariocitos de médula ósea. Aproximadamente en un 30% de los casos no se presentan autoanticuerpos, lo que sugiere la existencia de un mecanismo de citotoxicidad directa de los linfocitos T. (Provan. 2009)

1.2. Diagnóstico

El diagnóstico de PTI se establece basándose en concentraciones plaquetarias inferiores a $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (no justificado por otras patologías autoinmunes o infecciosas) y en un recuento de megacariocitos normal o aumentado en médula ósea (Lozano, Vicente, 2014).

La determinación de anticuerpos plaquetarios no está recomendada debido a la alta tasa de falsos positivos y negativos y, en pacientes asintomáticos, hay que descartar pseudotrombopenia por agregación al anticoagulante EDTA.

Respecto a la clínica, los pacientes presentan lesiones purpúricas con posibilidad de cuadros hemorrágicos sobre todo en mucosas.

1.3. Tratamientos PTI

Los tratamientos tienen como objetivo obtener un recuento plaquetario mayor de $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ para de esta forma revertir y evitar posibles hemorragias (tabla 1) (Jarque, Sanz, 2015). Teniendo en cuenta los efectos adversos que podría suponer el tratamiento, en principio no se recomienda tratar a pacientes asintomáticos, ya que se ha establecido que un 10% de los pacientes presentan una remisión espontánea sin necesidad de tratamiento (Cines, Bussel, 2005).

TABLA 1. Líneas de tratamiento en la PTI.

TRATAMIENTO PRIMERA LÍNEA	TRATAMIENTO SEGUNDA LÍNEA	TRATAMIENTO EN PACIENTES REFRACTARIOS
Glucocorticoides: Prednisona y dexametasona	Esplenectomía	Rituximab, Alentuzumab, Azatioprina, Ciclofosfamida, Ciclosporina, Danazol, Alcaloides de la vinca (vincristina), Dapsona
IgIV	Irradiación y embolización esplénica	
Anti-D IV	Agentes trombopoyéticos: Romiplostin (administración subcutánea) Eltrombopag (administración oral)	

1.4. *Eltrombopag (Revolade®)*

1.4.1. Indicaciones terapéuticas:

- En pacientes adultos esplenectomizados con PTI crónica que son refractarios a otros tratamientos, o en aquellas situaciones en las que no esté indicada la esplenectomía.
- Para el tratamiento de la trombocitopenia en hepatitis C, cuando el grado de trombocitopenia es el principal factor limitante para mantener un tratamiento basado en interferón.

1.4.2. Mecanismo de acción

Eltrombopag interactúa con el receptor de la trombopoyetina e induce la proliferación y diferenciación de los megacariocitos desde las células progenitoras de la médula ósea.

1.4.3. Posología y forma de administración

Este fármaco se administra vía oral, siendo su dosis inicial de 50 mg al día. Los ajustes de dosis se hacen en función de la respuesta sobre el recuento plaquetario y, a largo plazo es necesaria su revaloración (González-López *et al.*, 2015).

Si tras cuatro semanas de tratamiento a dosis de 75 mg al día, el recuento de plaquetas no es suficiente para evitar un sangrado clínicamente importante se suspenderá el tratamiento.

1.4.4. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más graves descritas son hepatotoxicidad y eventos trombóticos/tromboembólicos, mientras que las más frecuentes son parestesia, ojo seco, náuseas, diarrea, úlceras bucales, función hepática anormal, mialgia, espasmo muscular, dolor musculoesquelético, dolor óseo o menorragia.

2. OBJETIVOS

Determinar la eficacia y seguridad de eltrombopag como agente trombopo-yético para el tratamiento de segunda línea en pacientes con PTI.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo de pacientes en tratamiento con eltrombopag en el CAULE (Complejo Asistencial Universitario de León) durante el periodo 2012-2015, especialmente los diagnosticados de PTI.

De los pacientes en tratamiento con el fármaco se recogieron los siguientes datos: sexo, edad, diagnóstico, antecedentes de esplenectomía, tratamientos previos, recuento plaquetario previo y durante el tratamiento con eltrombopag y estado del tratamiento (suspendido o activo). De los pacientes que respondieron bien y continúan con el tratamiento en la actualidad se hizo un seguimiento de la evolución plaquetaria.

Se utilizaron los registros de dispensación del Servicio de Farmacia (aplicación informática Farmatools®) y la historia clínica de cada paciente como fuentes de información.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se incluyeron en el estudio 22 pacientes tratados con eltrombopag, 11 mujeres y 11 varones.

De los 22 pacientes tratados, el 72,7% presentaban el diagnóstico de PTI (16/22), el 13,6% (3/22) trombocitopenia en hepatitis C (ambos diagnósticos recogidos en ficha técnica como indicación del fármaco) y el 13,6% restante (3/22) otros diagnósticos relacionados principalmente con enfermedades hematológicas.

Los pacientes diagnosticados de PTI presentaron una media de edad de 62,5 años. El 37,5% tenían una edad comprendida entre los 30 y los 50 años (6/16), el 18,7% entre 51 y 70 (3/16) y el 43,7% eran mayores de 71 años (7/16). El 50% fueron mujeres (8/16) y el 50% restantes varones (8/16).

Destacar que el 62,5% (10/16) de los pacientes no habían sido sometidos previamente a esplenectomía, sin embargo, la indicación de eltrombopag en PTI es para pacientes que no responden a esplenectomía o que la tienen contraindicada.

El 93,7% (15/16) tuvieron un tratamiento previo de primera línea basado en corticoides (dexametasona y/o prednisona) y/o inmunoglobulinas y de estos, el 33,3% (5/15) fueron tratados con romiprostim (Nplate®) como tratamiento de segunda línea previo a eltrombopag.

El 50% de los pacientes (8/16) fueron tratados previamente con fármacos teóricamente usados en casos refractarios: rituximab (*Mabthera*®) (4/8), danazol (*Danatrof*®) (2/8), ciclofosfamida (*Genoxal*®) (1/8) y azatioprina (*Imurel*®) (1/8).

El recuento plaquetario medio antes del inicio con eltrombopag fue de $28,5 \times 10^3 / \mu\text{L}$. El 78,57% presentaron valores por debajo de los $50 \times 10^3 / \mu\text{L}$, y todos, excepto un paciente ($106 \times 10^3 / \mu\text{L}$), presentaron valores por debajo de $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$.

Pacientes que suspendieron el tratamiento:

El 43,7% (7/16) de los pacientes suspendieron el tratamiento con una media de duración de 18,4 semanas. De ellos, 5 pacientes suspendieron por efectos adversos y 2 por ineficacia terapéutica.

Pacientes que continúan con eltrombopag:

El 56,3% (9/16) han tolerado correctamente el tratamiento con eltrombopag y continúa su administración en función de los recuentos plaquetarios y la clínica.

Durante el tratamiento, los valores de plaquetas sufren modificaciones de una forma aparentemente no justificada y quizás debida al origen autoinmune de la enfermedad, sirva de ejemplo el análisis por semanas de los valores medios en el recuento plaquetarios de 4 de los pacientes que llevan en tratamiento mayor número de semanas (tabla 2; gráfica 1).

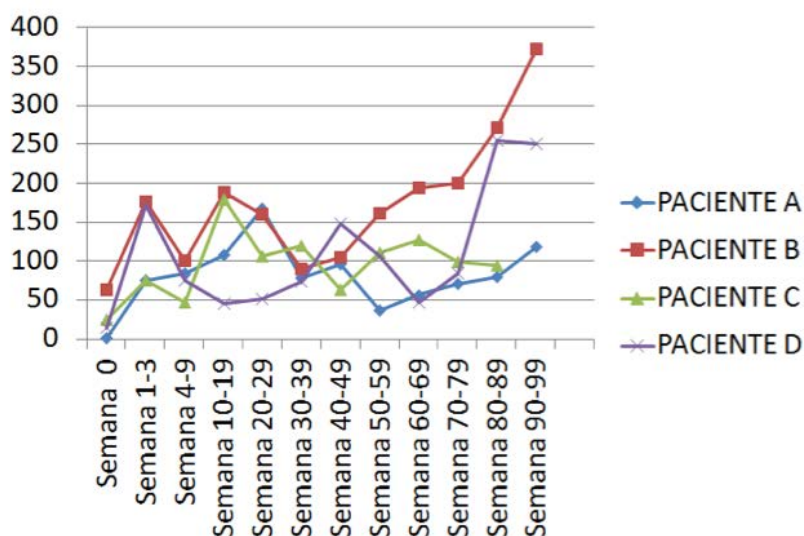
Si los pacientes alcanzan valores superiores a $250 \times 10^3 / \mu\text{L}$ y no presentan clínica, se suspende el tratamiento hasta nueva recaída de la enfermedad.

TABLA 2. Recuento plaquetario medio ($\times 10^3/\mu\text{L}$) por semanas.

	PACIENTE A	PACIENTE B	PACIENTE C	PACIENTE D
Semana 0	1	63	25	14
Semana 1-3	75	177	76	172
Semana 4-9	84	101	48	75
Semana 10-19	108,5	189,2	180	46
Semana 20-29	167	160	107	52
Semana 30-39	79	91	119,5	74
Semana 40-49	96,7	105,6	63	148
Semana 50-59	37	161,5	111	107
Semana 60-69	57	195	127	47,5
Semana 70-79	71	200	100	84
Semana 80-89	80	272,3	95	255,7
Semana 90-99	119	373	SD	250,5

SD: Sin datos disponibles

Recuento plaquetario
 $10^3/\mu\text{L}$



GRÁFICA 1. Recuento plaquetario medio ($\times 10^3/\mu\text{L}$) por semanas.

Efectos adversos que presentaron los pacientes y tolerancia al fármaco:

De los efectos adversos recogidos como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en Ficha Técnica, nuestros pacientes (n=16) presentaron:

Efectos adversos frecuentes:

- Trastornos gastrointestinales (11/16): entre leves y moderados, siendo más común la diarrea, dispepsia y náuseas.
- Tromboflebitis (2/16).
- Alopecia (1/16).
- Dolor óseo (1/16).
- Ras cutáneo (1/16).
- Parestesia (1/16).

Efectos adversos poco frecuentes:

- Fiebre (3/16).
- Catarro y otras infecciones (3/16).
- Accidente cerebro vascular (1/16).
- Migraña (1/16).
- Colestasis y coleditiasis (1/16).
- Anemia ligera (1/16).
- Anorexia (1/16).
- Astenia (1/16).

Algunos de los pacientes presentaron más de un efecto adverso de los recogidos en ficha técnica y uno de ellos refirió aumento de peso no justificado (efecto adverso no recogido en Ficha Técnica).

El 68,7% (11/16) de los pacientes presentaron una buena tolerancia al fármaco, entendiéndose como tal que no tuvieron ninguna reacción adversa o que si las tuvieron fueron de carácter muy leve. El 37,5% (6/16) no presentó ningún tipo de efecto adverso.

5. CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes usaron como primera línea de tratamiento corticoides y/o inmunoglobulinas. Como segunda línea, se utilizó en la mayoría de los casos fármacos como romiplostim (Nplate[®]), rituximab (Mabthera[®]), danazol (Danatrol[®]), ciclofosfamida (Genoxal[®]) y azatioprina (Imurel[®]) y, posteriormente, se comenzó el tratamiento con eltrombopag (Revolade[®]).

En cuanto a la eficacia, la evolución plaquetaria de los pacientes en tratamiento no sigue una función lineal debido probablemente al origen autoinmune de la enfermedad, no obstante la mayoría logran alcanzar recuentos superiores a $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$.

A pesar de que el número de pacientes que presentaron efectos adversos fue elevado, estos fueron de carácter leve, por lo que el fármaco parece presentar una buena tolerancia y perfil de seguridad.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Cines BD, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005;106:2244-2251.
- González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT *et al*. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2015; 90:E40-E43.
- Jarque I, Sanz MA. Trombocitopenia inmune primaria. Rovira M, Sanz J. Manual práctico de hematología clínica. 5ª ed. España: Editorial Antares. 2015. pp. 467-472.
- Lab Novartis Europharm Limited. Ficha técnica de Revolade®. ® [actualizado en abril de 2010]. Disponible en: <http://www.aemps.es/>.
- Lozano M L, Vicente V. Tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(9):399-405.
- Provan D. Characteristics of immune thrombocytopenic purpura: a guide for clinical practice. *Eur J Haematol Suppl*. 2009; 82:8-12.
- Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, *et al*. EXTEND Study Group. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013;121(3):537-545.
- Sanz MA, Vicente V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:261.e1-261.e17.

