

Experiencia galaico-asturiana de uso del avatrombopag en la trombocitopenia inmunitaria

Galician-Asturian experience of avatrombopag use in immune thrombocytopenia

Álvaro Lorenzo-Vizcaya^{1*}, Rebeca Guzmán-Fernández², Daniel Martínez-Carballeira³, Raquel Iglesias-Varela⁴, Ana Lorenzo-Vizcaya¹, Elsa López-Ansoar⁴, Andrea Dorado-López¹, Manuel Rodríguez-López⁴ y Michael Calviño Suárez⁵

¹Unidad de Trombosis y Hemostasia, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo; ²Unidad de Trombosis y Hemostasia, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense; ³Unidad de Trombosis y Hemostasia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ⁴Unidad de Trombosis y Hemostasia, Hospital Universitario Alvaro Cunqueiro, Vigo; ⁵Unidad de Trombosis y Hemostasia, Complejo Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. España

Resumen

Introducción: El avatrombopag, un agonista del receptor de trombopoyetina (TPO-RA) de segunda generación, ha sido aprobado para tratar la trombocitopenia inmunitaria o púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) crónica en adultos y en pacientes con enfermedad hepática crónica antes de una cirugía. Introducido en la guía farmacoterapéutica de los hospitales de Galicia y Asturias en 2023, este fármaco ofrece una opción para pacientes que no responden adecuadamente a otros tratamientos. **Objetivo y método:** Este estudio observacional retrospectivo evalúa la eficacia del avatrombopag en 55 pacientes con PTI, enfocándose en aquellos tratados en hospitales de Galicia y Asturias durante 18 meses. De estos, 53 tenían PTI persistente o crónica, y la mayoría eran mujeres con una edad media de 64.7 años. La mayoría de los pacientes (85.45%) presentaban PTI primaria y utilizaban avatrombopag como segunda o tercera línea de tratamiento. **Resultados:** El 94.45% de los pacientes alcanzaron una respuesta sostenida, con un recuento de plaquetas superior a $30 \times 10^9/l$. Además, se observó una rápida respuesta al avatrombopag, con una mediana de tiempo hasta la respuesta de solo 7 días. A pesar de algunos casos de efectos adversos graves, como sospecha de fibrosis medular y tromboembolia, la tolerabilidad general fue buena. **Conclusiones:** El estudio destaca la importancia de personalizar el tratamiento según las características individuales de cada paciente y considerar factores como la edad y la comorbilidad. Con un enfoque individualizado, el avatrombopag se presenta como una opción efectiva y segura para el manejo de la PTI crónica, ofreciendo una alternativa prometedora a las terapias convencionales.

Palabras clave: Trombocitopenia inmunitaria. Agonistas de TPO-RA. Eficacia. Seguridad. Trombosis.

Abstract

Introduction: Avatrombopag, a second-generation thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA), has been approved to treat chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adults and in patients with chronic liver disease before surgery. Introduced in the pharmacotherapeutic guide of hospitals in Galicia and Asturias (Spain) in 2023, this medication offers an option for patients who do not adequately respond to other treatments. **Objective and method:** This retrospective observational study evaluates

*Correspondencia:

Álvaro Lorenzo-Vizcaya

E-mail: alvaro.lorenzo.vizcaya@sergas.es

Fecha de recepción: 20-04-2024

Fecha de aceptación: 06-05-2024

DOI: 10.24875/RHT.M24000004

Disponible en línea: 23-07-2024

Hemost Trombos. 2024;1(1):4-12

www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2024 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

the efficacy of avatrombopag in 55 patients with ITP, focusing on those treated in hospitals in Galicia and Asturias over 18 months. Of these, 53 had persistent/chronic ITP, and the majority were middle-aged women with a mean age of 64.7 years. Most patients (85.45%) had primary ITP and used avatrombopag as second or third-line treatment. **Results:** 94.45% of patients achieved a sustained response with a platelet count greater than $30 \times 10^9/L$. Additionally, a rapid response to avatrombopag was observed, with a median time to response of only 7 days. Despite some cases of serious adverse effects such as suspected medullary fibrosis and thromboembolism, overall tolerance to the medication was good. **Conclusions:** The study highlights the importance of customizing treatment according to individual patient characteristics and considering factors such as age and comorbidity. With an individualized approach, avatrombopag emerges as an effective and safe option for managing chronic ITP, offering a promising alternative to conventional therapies.

Keywords: Immune thrombocytopenia. TPO-RA agonists. Efficacy. Safety. Thrombosis.

Introducción

El avatrombopag, un agonista del receptor de trombopoyetina (TPO-RA) de segunda generación de administración oral, está aprobado para el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria o púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) crónica (> 12 meses) primaria en adultos refractarios o con respuesta insatisfactoria a otros tratamientos, y es el primer agonista aprobado en adultos con enfermedad hepática crónica programados para cirugía¹. En Galicia y Asturias se incluyó en la guía farmacoterapéutica de los hospitales en 2023.

La prevalencia de la PTI es de 9,5 casos por 100.000 adultos, con una incidencia de 3,3/100.000 adultos/año, que aumenta con la edad², sin diferencias entre sexos, excepto entre los 30 y 60 años, cuando es más prevalente en las mujeres³, y en mayores de 70 años, cuando afecta predominantemente a los varones. Presenta mayor mortalidad en edades avanzadas, y su prevalencia es tres veces mayor que en los adultos más jóvenes. En adultos, la PTI primaria supone el 80% de casos, y el 20% restante son secundarios a otras patologías.

En edades avanzadas, frente a niños y adultos jóvenes, tiende a ser más crónica, con menor probabilidad de remisiones espontáneas y con riesgo de evolución a otros cuadros, advirtiéndose una mayor incidencia de neoplasias hematológicas, como linfomas y leucemias (aumento del riesgo de 6 y 20 veces, respectivamente)⁴, y mayor predisposición a enfermedades autoinmunitarias.

En la enfermedad hepática crónica⁵, las transfusiones de plaquetas⁶ son de elección ante cirugías no electivas, especialmente mayores, y en procedimientos electivos cuando no estén disponibles los TPO-RA o estos sean inadecuados⁷. Estas transfusiones comportan riesgos varios. Los Subcomités para Estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia⁷ afirman que es posible ofrecer TPO-RA a pacientes con recuentos de plaquetas de $30-50 \times 10^9/L$ y sin factores

de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa (ETE) que vayan a ser sometidos a una cirugía electiva de muy alto riesgo hemorrágico.

El objetivo es reportar la experiencia del *switch* a avatrombopag y el uso de este como tratamiento de primera elección en segunda línea en adultos con PTI crónica, atendidos en hospitales de Galicia y Asturias durante 18 meses. Además, se incluyen dos pacientes con PTI de nuevo diagnóstico en los que el avatrombopag se usó como tratamiento de primera línea (seguimiento 6 meses).

Método

Estudio observacional retrospectivo; los datos proceden de la historia clínica electrónica de los pacientes, previa solicitud de consentimiento informado. Los datos se muestran en porcentaje, mediana, rango intercuartílico (RIC) y media con desviación estándar (DE), según corresponda. Los pacientes que recibieron avatrombopag en primera línea se analizan de forma independiente.

Resultados

Se incluyeron 55 pacientes, de los cuales 53 tenían PTI persistente o crónica. Cuarenta y cinco (85%) presentaban PTI crónica, con una edad media de 64,7 años (DE: 20,32). El 66% eran de sexo femenino. El 85,45% (45/55) presentaban una PTI primaria. De los pacientes con PTI crónica, el 43,4% recibían avatrombopag como segunda línea y el resto (56,6%) como tercera línea o posterior (mediana: 3; RIC: 2-12). Veintisiete pacientes recibieron previamente un TPO-RA y 26 nunca lo recibieron. La mediana de seguimiento fue de 163,5 días (RIC: 97,5-233,5). En 47 (88,67%) pacientes, la dosis media de inicio fue 140 mg a la semana. Un paciente había recibido 12 líneas de tratamiento previas.

El 94,45% de los pacientes alcanzaron una respuesta sostenida ($> 30 \times 10^9/l$) y el 90,57% un recuento de plaquetas $> 50 \times 10^9/l$. La mediana de tiempo hasta la respuesta (plaquetas $> 30 \times 10^9/l$) fue de 7 días (RIC: 7-11). Ocho pacientes (18,2%) que iniciaron avatrombopag como segunda línea o posterior lo suspendieron por no respuesta, por efectos adversos (sospecha de fibrosis medular, trombocitosis e intolerancia) y por una muerte de causa no relacionada con el fármaco. La tolerabilidad global fue buena, reportándose una fibrosis medular de grado 2 y una tromboembolia pulmonar en un paciente con anticoagulante lúpico positivo. En el paciente con fibrosis medular, posteriormente se descartó el diagnóstico de PTI y se estableció el de síndrome de Tangier.

En la última visita, la mediana del recuento plaquetario fue de $120,5 \times 10^9/l$ (RIC: $16-468 \times 10^9/l$), con dosis semanales muy variables: hasta 15 pautas posológicas diferentes en 46 pacientes (media: 149,13 mg a la semana; DE: 20-280) (Tabla 1).

Por sexo ($n = 53$), 18 eran varones (33,96%), de los cuales 6 (30%) tenían < 65 años y 7 (38,88%) recibían avatrombopag en tercera línea o posterior; de estos siete, cuatro recibieron previamente eltrombopag y tres romiplostim. Otros 11 (61,12%) recibían avatrombopag en segunda línea. No hubo ninguna suspensión del avatrombopag en este grupo. La dosis mediana ($n = 18$) fue 140 mg (RIC: 20-280), con ajuste de dosis en 13/18 pacientes (72,2%). La dosis semanal media de avatrombopag tras el cambio desde un agonista previo fue similar, con independencia del fármaco: desde eltrombopag ($n = 3$), dosis semanal media de 166,6 mg, y desde romiplostim ($n = 4$), dosis semanal media de 160 mg. En el resto de los varones ($n = 12$), la dosis media semanal es inferior (134,54 mg). Cuatro de los 18 pacientes requieren la dosis máxima semanal de avatrombopag (280 mg) para mantener el recuento plaquetario. Globalmente, en los varones, la mediana del recuento plaquetario en el último control fue de $143 \times 10^9/l$ (RIC: $16-272 \times 10^9/l$) (Tablas 2 y 3).

Delos 53 pacientes, 35 eran de sexo femenino (66,04%), y de ellas 19 (54,28%) eran menores de 65 años. Veinte (57,1 %) recibían avatrombopag en tercera línea o posterior: 14 recibieron previamente eltrombopag y 6 romiplostim. Seis (17,14%) recibían avatrombopag en segunda línea y 9 (25,7%) recibieron otro tipo de tratamientos previos. Se reportaron siete suspensiones: cinco en receptoras de agonista previo y dos en receptoras de avatrombopag en tercera línea o posterior, sin agonista previo.

Tabla 1. Características generales de la población analizada

Características	Descripción
Total pacientes (n)	55
Pacientes con PTI <i>de novo</i> (n)	2
Pacientes con PTI crónica (n)	45 (85%)
Edad media (años)	64,7
Distribución por sexo (%)	Femenino: 66 Masculino: 34
PTI primaria (n)	45 (85,45%)
Avatrombopag como segunda línea	43,4%
Avatrombopag como tercera línea o más	56,6%
Seguimiento (mediana)	163,5 días
Dosis media inicial de avatrombopag	140 mg (88,67% de pacientes)
Pacientes que alcanzan respuesta parcial (plaquetas $\geq 30 \times 10^9/l$)	94,45%
Pacientes que alcanzan respuesta completa (plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$)	90,57%
Pacientes que alcanzan recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$	81,13%
Mediana de tiempo hasta respuesta (plaquetas $\geq 30 \times 10^9/l$)	7 días
Pacientes que suspendieron avatrombopag en segunda o posterior línea (n)	8 (18,2%); 6/8 de sexo femenino (75%)
Mediana del recuento plaquetario en última visita	$120,5 \times 10^9/l$

La dosis mediana de avatrombopag ($n = 28$) fue de 140 mg (RIC: 60-280); requirieron modificación de dosis 19/28 (67,8%). La dosis semanal media de avatrombopag en respondedores procedentes de eltrombopag ($n = 10$) fue de 184,1 mg, la de romiplostim ($n = 5$) fue de 148,1 mg y en el resto ($n = 13$) fue ligeramente inferior (115,38 mg). Seis pacientes requieren la dosis máxima semanal de avatrombopag para mantener el recuento plaquetario. En el último control, la mediana del recuento plaquetario fue de $112 \times 10^9/l$ (RIC: 36-468). El recuento plaquetario medio en pacientes con eltrombopag previo fue de $98,7 \times 10^9/l$ (DE: $62-204 \times 10^9/l$), con romiplostim previo fue de $152,2 \times 10^9/l$ (DE: 39-275) y sin agonista previo fue de $144,8 \times 10^9/l$ (DE: $36-468 \times 10^9/l$). Cabe señalar que los receptores desde eltrombopag previo presentaban, de media, cuatro líneas de tratamiento previas al avatrombopag (DE: 3-7), y no hubo respuesta en aquellos con

Tabla 2. Resultados según el sexo (n = 53)

Características	Sexo masculino	Sexo femenino
N.º total	18 (33,96%)	35 (66,04%)
Menores de 65 años	30%	54,28%
Avatrombopag en tercera línea o posterior	7 (38,8%)	20 (57,1%)
Dosis mediana semanal de avatrombopag	140 mg	140 mg
Pacientes que requieren ajuste de dosis	13 (72,2%)	19 (67,8%)
Pacientes que requieren la dosis máxima semanal (280 mg)	4	6
Mediana del recuento plaquetario en última visita	143 × 10 ⁹ /l	112 × 10 ⁹ /l

Tabla 3. Resultados según el sexo y el tratamiento previo (n = 27)

Características	Sexo masculino	Sexo femenino
N.º total	7/18 (33,96%)	20/35 (66,04%)
Tras romiplostim	3/7	6/20
Pacientes que responden/ pacientes que requieren dosis máxima de avatrombopag	3/1	5/1
Dosis media semanal de avatrombopag	160 mg	148,1 mg
Recuento plaquetario medio	183,2 × 10 ⁹ /l	152,2 × 10 ⁹ /l
Pacientes que requieren dosis máxima semanal	1	1
Tras eltrombopag	4/7	14/20
Pacientes que responden/ pacientes que requieren dosis máxima de avatrombopag	4/1	10/5
Dosis media semanal de avatrombopag	166,6	184,1
Mediana del recuento plaquetario en última visita	106 × 10 ⁹ /l	98,7 × 10 ⁹ /l

más de siete líneas, en comparación con el grupo de romiplostim previo (media: 2.25; DE: 1-4). Se obtienen mejores respuestas con menor dosis de avatrombopag en los pacientes no receptores de agonista previo, independientemente del sexo (Tablas 2 y 3).

Por grupos de edad, 13/28 pacientes mayores de 65 años proceden de *switch* desde agonista previo (siete de romiplostim y seis de eltrombopag) y 10 de ellos mantienen respuesta tras el *switch*, mientras que 15 pacientes responden al avatrombopag en segunda línea. Tres pacientes suspendieron el tratamiento (por intolerancia, sospecha de mielofibrosis y fallecimiento). Requirieron ajuste de dosis 21/25 pacientes (84%), y 6/25 (24%) requieren la dosis máxima semanal para mantener el recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/l$. La mediana del último recuento plaquetario fue de $137 \times 10^9/l$ (RIC: $16-334 \times 10^9/l$), con una mediana de dosis semanal de avatrombopag de 140 mg (IQR: $40-280 \times 10^9/l$).

Hay 25 pacientes menores de 65 años, de los cuales 14 (56%) iniciaron el avatrombopag tras otro agonista previo (11 eltrombopag y 3 romiplostim). De ellos, 11 mantienen la respuesta plaquetaria tras el *switch* y los tres procedentes de eltrombopag suspendieron el tratamiento (trombocitosis, dos por recaída o falta de respuesta). Diez de los 11 pacientes que reciben avatrombopag como primer agonista en segunda línea consiguieron respuesta, y fue suspenso en uno por pérdida de respuesta. La mediana del último recuento plaquetario (n=21) fue de $112 \times 10^9/l$ (RIC: $36-468 \times 10^9/l$), inferior a la reportada en el grupo de mayor edad, con una mediana de dosis semanal de 140 mg (RIC: 20-280), similar al grupo de mayores de 65 años. De los 25 pacientes, 19 (76%) requirieron ajuste de dosis. Cuatro pacientes que mantienen la respuesta plaquetaria con la dosis máxima semanal procedían de *switch* desde eltrombopag (Tabla 4).

Por líneas de tratamiento previas, 26 reciben avatrombopag como segunda línea, un 57,69% de sexo femenino. De estos 26 pacientes, 12 (46,15%) precisaron ajuste de dosis y solo dos requieren la dosis máxima semanal para mantener el recuento plaquetario. La mediana del último recuento plaquetario fue de $138,5 \times 10^9/l$ (RIC: $29-468 \times 10^9/l$), con una mediana de dosis semanal de avatrombopag de 130 mg (RIC: 20-280) (n = 24). Dos pacientes suspendieron el tratamiento (pérdida de respuesta y fallecimiento).

Del total de 53 pacientes, 27 recibieron tres o más líneas de tratamiento previas, de los cuales 19 (70,37%) eran mujeres. De estos 27 pacientes, cinco suspendieron tratamiento (intolerancia, recaída, falta de respuesta, sospecha de fibrosis medular y trombocitosis). Requirieron modificación de dosis 20/23 pacientes y 8/23 pacientes mantienen la respuesta con la dosis máxima semanal de avatrombopag. La mediana del recuento plaquetario (n = 23) fue de $104 \times 10^9/l$

Tabla 4. Resultados según la edad (n = 53)

Características	< 65 años	≥ 65 años
N.º total	25 (47,16%)	28 (52,83%)
Pacientes procedentes de otro TPO-RA	14/25 (56%)	13/28 (46,42%)
Pacientes que responden tras agonista previo	11/14 (78,57%)	10/13 (76,92%)
Pacientes que responden a avatrombopag en segunda línea	10/11 (90,9%)	15/15 (100%)
Dosis mediana semanal de avatrombopag	140 mg	140 mg
Pacientes que requieren ajuste de dosis	19/25 (76%)	21/25 (84%)
Pacientes que requieren la dosis máxima semanal (280 mg)	4 (16%)	6/25 (24%)
Mediana del recuento plaquetario en última visita	112 × 10 ⁹ /l	137 × 10 ⁹ /l

(RIC: 16-275 × 10⁹/l), con una dosis semanal mediana de 155 mg (RIC: 60-280). Recibieron previamente eltrombopag 17/27 pacientes, y 13/17 mantenían la respuesta tras el *switch* (cuatro suspendieron por trombocitosis, sospecha de mielofibrosis, recaída y falta de respuesta). El recuento medio de plaquetas (n = 13) fue de 100,3 × 10⁹/l (DE: 62-204 × 10⁹/l), con una dosis semanal media de 193,84 mg (DE: 100-280). Requerieron aumento de dosis 12/13 pacientes y seis pacientes requieren la dosis máxima de avatrombopag para mantener el recuento de plaquetas (recuento medio: 96,8 × 10⁹/l; DE: 71-108 × 10⁹/l). Procedían de *switch* desde romiplostim 10/17 pacientes, y nueve mantienen la respuesta con una dosis semanal media de 151,11 mg (DE: 60-280); uno suspendió por intolerancia. El recuento plaquetario medio fue de 166 × 10⁹/l (DE: 16-275 × 10⁹/l). Nueve pacientes requirieron ajuste de dosis y dos mantenían la respuesta con la dosis máxima semanal (Tabla 5).

Dos pacientes (7,7%) eran PTI de nuevo diagnóstico (< 3 meses), con una edad media de 81,5 años (rango: 66-97), sexo femenino. El recuento medio de plaquetas previo al inicio del avatrombopag era de 16,5 × 10⁹/l y presentaban comorbilidad, en algún caso asociada a aumento del riesgo hemorrágico (sexo femenino, hipertensión arterial, diabetes *mellitus*). La dosis inicial de avatrombopag fue de 280 mg a la semana en ambos casos, con ajuste posterior de dosis en uno de

Tabla 5. Resultado según línea de tratamiento (n = 53)

Características	Segunda línea	Tercera línea o posterior
N.º total	26	27
Sexo femenino	57,69%	70,37%
Dosis semanal mediana de avatrombopag	130 mg	155 mg
Pacientes que responden	24/26 (92,3%)	23/27 (85,18%)
Pacientes que requieren ajuste de dosis	12/26 (46,15%)	20/23 (86,95%)
Pacientes que requieren la dosis máxima semanal (280 mg)	2/24 (8,33%)	8/23 (34,78%)
Mediana del recuento plaquetario en última visita	138,5 × 10 ⁹ /l	104 × 10 ⁹ /l

ellos. El tiempo medio para alcanzar la respuesta fue de 7 días (recuento plaquetario medio: 136 × 10⁹/l; rango: 52-220 × 10⁹/l). Tras 6 meses de seguimiento, mantenían un recuento medio de plaquetas de 104 × 10⁹/l (rango: 51-157 × 10⁹/l) con una dosis semanal media de avatrombopag de 170 mg (rango: 60-280). La tolerabilidad fue buena; hubo un caso de dolor de cabeza con la dosis máxima, que cedió al reducir la dosis.

Discusión

El tratamiento de la PTI tiene como objetivo alcanzar un recuento seguro de plaquetas para prevenir o detener el sangrado (> 20-30 × 10⁹/l), por lo menos en los pacientes sintomáticos. Deben considerarse el estilo de vida, la edad, la comorbilidad y las expectativas del paciente, e individualizar los objetivos terapéuticos según cada paciente y la fase de su enfermedad^{4,7,8}. También hay que tener en cuenta aspectos relacionados con la propia patología, evitando fármacos innecesarios y estando atentos a las toxicidades y los efectos secundarios. De primera elección, el tratamiento es la corticoterapia^{4,7,8}, altamente eficaz, pero no exenta de efectos secundarios. Como segunda línea, las recomendaciones del Grupo Español de Trombocitopenia Inmune⁴ sitúan primero a los TPO-RA, entre ellos el avatrombopag, aunque en pacientes con alto riesgo trombótico sugieren la posibilidad de uso del fostamatinib⁷.

La edad puede influir en la eficacia y en las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Es importante prestar una atención a estos enfermos que les permita reintegrarse a su vida cotidiana lo más rápido posible,

con recuentos plaquetarios seguros y con mínima iatrogenia^{7,8}. Aunque los corticosteroides son la terapia de elección, se exploran otras opciones en primera línea, como los TPO-RA⁹, que por su eficacia y seguridad, incluso considerando su ligero mayor riesgo trombótico, podrían ser de elección en segunda línea en pacientes sin respuesta a primera línea, o ser primera línea cuando los corticosteroides estén contraindicados o se prevean efectos secundarios indeseables por su uso. Este empleo en primera línea no está aprobado fuera de ensayos clínicos⁷. En nuestro registro, la edad y el sexo del paciente no parecen influir en la respuesta al avatrombopag.

En un estudio controlado¹⁰, pacientes con PTI crónica (≥ 12 meses) y recuento plaquetario bajo al inicio (media de dos recuentos plaquetarios $< 30 \times 10^9/l$) se asignaron aleatoriamente a recibir un tratamiento de 6 meses con placebo ($n = 17$) o con avatrombopag ($n = 32$). La dosis inicial fue de 20 mg/día, titulándose después a dosis mínimas y máximas de 5 y 40 mg/día según la respuesta ($n = 32$). Tras 26 semanas, los que no participaron en la fase posterior de extensión abierta entraron en una fase de reducción de dosis (4 semanas), con otras 4 semanas de seguimiento. Se permitía el uso simultáneo de otros tratamientos de referencia para la PTI crónica y terapia de rescate. El 47% de los receptores de avatrombopag y el 41% de los de placebo recibían medicación concomitante para la PTI al inicio del estudio, y el 34% y el 29%, respectivamente, estaban esplenectomizados. Con avatrombopag se observaron respuesta rápida y eficacia sostenida: el 65,6% tuvieron un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ el día 8, frente al 0% en el grupo de placebo. Además, presentaron un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ más tiempo sin tratamiento de rescate (mediana: 12,4 vs. 0 semanas en el grupo de placebo). La mediana del recuento de plaquetas después del día de la visita fue mayor en el grupo de avatrombopag ($80,5 \times 10^9/l$ vs. $8 \times 10^9/l$ en el grupo de placebo) a partir del día 8. La eficacia se mantuvo en una fase de ampliación de este ensayo. Tras completar la fase controlada con placebo, los pacientes pudieron continuar el tratamiento con avatrombopag (duración máxima de la exposición en ambas fases: 76 semanas)¹¹. En nuestro registro, la mediana de tiempo hasta alcanzar la respuesta, definida como un recuento de plaquetas $\geq 30 \times 10^9/l$, fue de 7 días.

En un análisis *post hoc*, durante la fase de extensión, el perfil de eventos adversos fue similar al reportado con otros TPO-RA. La eficacia del avatrombopag se estudió en un ensayo comparándolo con eltrombopag, pero se interrumpió antes de su finalización sin poder

extraer conclusiones¹². Los autores subrayan la rapidez de respuesta al avatrombopag frente a otros agonistas, lo cual es importante cuando se escoge el tratamiento¹⁰. En nuestro registro, en PTI crónica, se observa esa rapidez en alcanzar la respuesta (mediana de 7 días), si bien está condicionado por el pequeño tamaño muestral ($n = 53$) y el corto tiempo de seguimiento (mediana de 165 días), pero en línea con lo referido por otros grupos. El estudio AVAMAD¹³ reporta la experiencia del *switch* a avatrombopag en 10 centros de Madrid, con 66 pacientes, entre julio de 2022 y mayo de 2023. Los pacientes son similares a los de nuestra serie: edad mediana 52 años (RIC: 34-71), el 55% menores de 65 años (vs. 43,39%) y el 53% de sexo femenino (vs. 66%). Al iniciar el avatrombopag, el 73% presentaban PTI crónica y el 83% primaria, con una mediana de recuento plaquetario de $36 \times 10^9/l$. El 88% comenzaron con 20 mg/día y $> 70\%$ precisaron algún ajuste de dosis. En cuanto a líneas previas de tratamiento antes del *switch*, el 40% recibían avatrombopag como segunda línea, el 23% como tercera y el 36% en otra línea. Un paciente recibió avatrombopag en primera línea. El 70% de los pacientes efectuaron el *switch* por pérdida de respuesta al tratamiento previo o refractariedad o dependencia de corticosteroides (el 60% habían recibido corticosteroides previos). La mediana de seguimiento fue de 212 días, con un 86% de respuestas, el 73% completas (plaquetas $> 100 \times 10^9/l$); en nuestro registro, las respuestas fueron del 90,57% y el 81,13%, respectivamente). Hay un mayor número de respuestas completas cuanto menor es el número de líneas de tratamiento previas recibidas (1 vs. 3,5; $p < 0.001$). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 2,1 semanas. El fármaco se mostró seguro; el efecto secundario más frecuente (15%) fue dolor de cabeza. Se describió ausencia de respuesta, y suspensión del tratamiento, en 6 de 66 pacientes (en nuestro registro, en 8 de 53 pacientes). La experiencia de *switch* a avatrombopag reportada por Al-Samkari et al.¹⁴ muestra resultados similares en 44 pacientes. La principal razón para el *switch* fue la comodidad (52%), y en el 32% fue por ineficacia del tratamiento previo. El *switch* se mostró eficaz para rescatar pacientes con fallo del agonista previo (93% respuesta plaquetaria [$> 50 \times 10^9/l$] y 86% completa [$> 100 \times 10^9/l$]), con reducción de la necesidad de tratamiento concomitante (el 63% suspendieron los corticosteroides tras el *switch*). En nuestros primeros resultados¹⁵ reportamos que el 37,5% de los pacientes estaban en respuesta previa con otro TPO-RA y tras el *switch* se mantiene, y en algunos casos se reduce la necesidad de tratamiento para mantener igual recuento

de plaquetas; dato pendiente de confirmar. En esta actualización, el 81,13% de los pacientes alcanzan y mantienen un recuento de plaquetas $> 100 \times 10^9/l$, similar a los datos del AVAMAD (73%), y como en este, la tasa de respuestas es más alta si se recibe en segunda línea de tratamiento, independientemente de la edad y del sexo, e influido por el número de líneas previas de tratamiento. En segunda línea, el porcentaje de respuestas es similar (92,3% vs. 85,18%), pero se requieren dosis menores (20% menos), se efectúan menos ajustes de dosis (50% menos) y menos pacientes requieren la dosis semanal máxima de avatrombopag para mantener un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$.

En primera línea, un grupo americano¹⁶ ha hipotetizado que el avatrombopag es seguro y eficaz, en cualquier fase de la enfermedad. En un estudio de cohortes, observacional, multicéntrico, de adultos con PTI tratados con avatrombopag, se compararon los resultados de 75 pacientes: 23 con PTI recién diagnosticada o persistente y 52 con PTI crónica. Con avatrombopag, el 91% de los pacientes con diagnóstico reciente o PTI persistente, frente al 96% de los pacientes crónicos, alcanzaron respuesta plaquetaria ($\geq 50 \times 10^9/l/ml$), y en el 86%, frente al 81% ($p = 0,78$), era completa ($\geq 100 \times 10^9/l$), con una mediana de recuento de plaquetas similar ($165 \times 10^9/l$ vs. $129 \times 10^9/l$; $p = 0,57$). Se reporta una larga duración de la respuesta, similar en ambos grupos, sin observar hemorragias graves, ETEV ni interrupción del avatrombopag. No hubo otros acontecimientos adversos relacionados con el fármaco. En nuestro caso, dos pacientes recibieron avatrombopag en primera línea y alcanzaron respuesta plaquetaria ($> 50 \times 10^9/l$) de forma rápida (media: 7 días); solo uno logró respuesta completa ($> 100 \times 10^9/l$). En el estudio AVAMAD¹³ se incluyó un paciente que recibió avatrombopag en primera línea, pero no disponemos de datos de seguimiento y nuestra escasa casuística imposibilita extraer conclusiones o hacer comparaciones con lo reportado por Virk et al.¹⁶ anteriormente.

Cuando el paciente puede escoger cualquiera de los tres TPO-RA disponibles, nuestra práctica, en línea con la literatura⁷, es que decida tras presentarle las opciones con sus pros y contras. Una razón para cambiar a avatrombopag es la comodidad o la preferencia del paciente; en el estudio AVAMAD¹³ supone un 8% y en los primeros datos de nuestro registro¹⁵ correspondía a un 37,5% de los cambios, por la administración oral, no presentar interferencias alimentarias y no ser necesario respetar periodos de ayuno.

En relación al riesgo trombótico de los TPO-RA, este también se describe asociado al uso de corticosteroides

e inmunoglobulinas¹⁷. En nuestro registro se reportó un caso de ETEV (un paciente con factores de riesgo) tratado inicialmente con heparina de bajo peso molecular y posteriormente con antivitamina K, manteniéndose el avatrombopag. Diversas publicaciones indican un aumento del riesgo trombótico en la PTI¹⁸. Se estima un aumento del riesgo de ETEV al menos dos veces mayor, especialmente elevado en el primer año de diagnóstico, y en conjunto comparable al de otras enfermedades autoinmunitarias e independiente del recuento plaquetario². Además, se produce incluso con recuentos de plaquetas $< 30 \times 10^9/l$ y las razones de este aumento del riesgo en la PTI siguen sin estar aclaradas. Hay factores que contribuyen, como un aumento de las micropartículas circulantes procoagulantes, un estado proinflamatorio, la presencia de plaquetas más inmaduras y apoptóticas, la alta prevalencia de factores clínicos predisponentes de trombosis, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos o el incremento de trampas extracelulares de neutrófilos^{19,20}. También se describen, como factores de riesgo adicionales⁸, entre otros, los efectos secundarios de tratamientos como los TPO-RA, que parecen aumentar el riesgo de episodios vasculares, aunque menos que cuando se administran en indicaciones distintas de la PTI²¹ y generalmente en pacientes que, como los nuestros, son susceptibles a estos trastornos por su edad (> 60 años) o por presentar hipertensión arterial, diabetes *mellitus* o sobrepeso⁸. En cuanto al riesgo de ETEV, los TPO-RA parecen incrementarlo de dos a tres veces, sin diferencias entre ellos, y el riesgo es superior durante el primer año tras iniciar la terapia³. Comparados directamente con placebo, ningún agonista aumentó la tasa de ETEV²¹, y se ha reconocido que el riesgo aumenta también en pacientes con PTI no tratados con agonistas. Hay autores²² y guías⁷ que recomiendan como primera elección en segunda línea, en pacientes con alto riesgo trombótico, el fostamatinib; en nuestra opinión, esto es discutible porque, analizados los factores de riesgo trombótico reportados por el RIETE²³, se observa que son los mismos que en la PTI y se les suma la propia PTI²⁴. En un consenso español sobre tratamiento de la PTI, los panelistas mostraron su desacuerdo con esta opción²⁵. Una estrategia posible sería la propuesta por Ghanima et al.²⁶ de valorar el uso de anticoagulación o antiagregación cuando el recuento de plaquetas sea $\geq 50 \times 10^9/l$.

En nuestra serie se comunicó una fibrosis medular, con suspensión del tratamiento y recuperación posterior. La fibrosis medular se reporta con otros TPO-RA con frecuencia baja ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), y hasta la

fecha siempre ha sido reversible con la suspensión del agonista. Hay autores²⁷ que recomiendan evitar iniciar el tratamiento con agonistas si el paciente desarrolla depósitos de reticulina en la médula ósea (Consenso Europeo MF-2 a MF-3), y debe evitarse el uso de cualquier TPO-RA hasta que se resuelvan dichos depósitos y los síntomas clínicos asociados.

La posibilidad de discontinuar el avatrombopag en nuestro caso no ha sido posible, a diferencia de lo reportado con otros agonistas. *A priori*, al igual que con otros agonistas²⁸, es probable que el avatrombopag pueda tener un efecto inmunomodulador asociado a una reducción de las funciones efectoras de los linfocitos T colaboradores. Se sabe que otros agonistas se asocian a una activación continua de la vía de señalización JAK/STAT que podría ser una causa de respuesta prolongada; activación que también se observaría con el avatrombopag²⁹. Por ello, tras alcanzar unos recuentos plaquetarios hemostáticos, algunos pacientes podrían mostrar una respuesta mantenida tras suspender el avatrombopag. En nuestro registro, 7/53 pacientes mantienen un recuento plaquetario $\geq 100 \times 10^9/l$ con una dosis semanal ≤ 60 mg (media: 42,85 mg), encontrándose en proceso de disminución hasta la suspensión.

Conclusiones

El avatrombopag se ha mostrado efectivo y seguro en nuestros pacientes con PTI crónica y PTI de nuevo diagnóstico. Destacamos:

- Eficacia y rapidez de respuesta.
- Comodidad de la administración oral, evitando las desventajas de la administración subcutánea y la necesidad (en muchos casos) de acudir al hospital para administrar el tratamiento.
- Ausencia de restricciones alimentarias, especialmente en pacientes añosos, con frecuentes restricciones dietéticas, ya que la comida o la presencia de cationes divalentes no afectan la absorción y se evita la necesidad de ayuno, lo que se traduce en mayor independencia para los pacientes.
- No necesidad de monitorizar la función hepática.

Todos estos aspectos hacen muy atractivo al avatrombopag. La tolerabilidad al fármaco es muy buena, con efectos adversos en general leves y fácilmente manejables, con baja incidencia de ETEV; en nuestro registro solo un caso y ninguno en el estudio AVAMAD, cifras que no parecen justificar medidas especiales en estos pacientes. Probablemente habrá que insistir en el control de los factores de riesgo cardiovascular para

minimizar este riesgo, e incluso valorar la antiagregación o la anticoagulación profiláctica porque la relación beneficio-riesgo derivada del uso del avatrombopag es muy alta. Cabe señalar que es el único TPO-RA con indicación en la PTI y en la enfermedad hepática crónica. El éxito del avatrombopag en esta indicación en enfermedad hepática crónica es muy dependiente de una adecuada programación quirúrgica y de una buena coordinación entre servicios, pero puede comportar una ventaja importante frente a las transfusiones de plaquetas, en términos de seguridad transfusional, coste económico y gestión de un recurso muy dependiente de una población de donantes fluctuante.

El aspecto económico también es interesante. Aunque de modo muy variable según el hospital, el cambio a avatrombopag permite un ahorro en el coste del tratamiento en algunos pacientes y centros, porque para mantener un recuento de plaquetas seguro a menudo se requieren menos dosis que las que proporcionalmente se requerirían de otros agonistas. En la línea de Virk et al.¹⁶, el potencial uso de TPO-RA, en este caso avatrombopag, como primera línea de tratamiento es muy promisorio. Sin embargo, hay lagunas al respecto, como por ejemplo si seremos capaces de inducir remisiones en PTI de nuevo diagnóstico de forma similar a lo observado con corticosteroides, y otras cuestiones, pero nuestra experiencia nos anima a pensar que sí. Deberían realizarse ensayos clínicos controlados para, en el futuro, establecer una indicación de los TPO-RA como tratamiento de primera línea en PTI de nuevo diagnóstico. Nuestro tamaño muestral no permite extraer conclusiones definitivas, pero parece que el avatrombopag es la opción óptima como tratamiento de segunda línea para la PTI en adultos, en concordancia con lo expresado por otros autores^{30,31}, y puede lograr la mayor eficacia por presentar el equilibrio más favorable de beneficios y aceptabilidad³¹.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. AEMPS. Ficha técnica de avatrombopag. (Consultado el 6-4-2024.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191373/FT_1191373.html.
2. Terrell DR, Terrell R, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol.* 2010;85:174-80.
3. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol.* 2009;145:235-44.
4. Pascual Izquierdo C, Canaro Hirnyk M, Sánchez González B, Mingot Castellano ME, coordinadoras. Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH); 2023. Disponible en: <file:///C:/Users/ccomp/Downloads/GUIA-GEPTI-2023.pdf>.
5. López MR, López-Ansoar E, Iglesias-Varela R, Domínguez-Muñiz O, Albo-López C. Avatrombopag and CLD: about a patient with severe haemophilia A. *Sangre.* 2023;42:99-102.
6. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. Guía SETS sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 5.ª ed. Barcelona: SETS; 2015. Disponible en: https://www.sets.es/images/site/guias/GuiaTransfusión_5ª_EDICION_2015.pdf.
7. Mingot-Castellano ME, Canaro Hirnyk M, Sánchez-González B, Álvarez-Román MT, Báñez-García A, Bernardo-Gutiérrez A, et al. Recommendations for the clinical approach to immune thrombocytopenia: Spanish ITP Working Group (GEPTI). *J Clin Med.* 2023;12:6422.
8. Lambert C, Maitland H, Ghanima W. Risk-based and individualised management of bleeding and thrombotic events in adults with primary immune thrombocytopenia (ITP). *Eur J Haematol.* 2024;112:504-15.
9. Gómez-Almaguer D, Rojas-Guerrero EA, Gómez-De León A, Colunga-Pedraza PR, Jaime-Pérez JC. Alternatives for managing patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia: a narrative review. *Expert Rev Hematol.* 2022;15:493-501.
10. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2018;183:479-90.
11. Al-Samkari H, Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. *Platelets.* 2022;33:257-264.
12. Tarantino MD, Vredenburg M, Tian W, Jamieson B, Patel KB. Efficacy analyses from the immune thrombocytopenia (ITP) clinical development program for avatrombopag: comparisons with placebo and eltrombopag [abstract]. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):23-4.
13. Llácer Ferrandis MJ, Monsalvo Saornil S, De Laiglesia A, Martínez Vázquez C, Menor Gómez M, Chica Gullón E. Avatrombopag in immune thrombocytopenia (ITP). Real-life experience of its use in hospitals within the Community of Madrid, Spain (AVAMAD study). *Blood.* 2023;142(Suppl 1):3961.
14. Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T, Liebman H, Lee S, Wojdyla M, et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: a multicentre US study. *Br J Haematol.* 2022;197:359-66.
15. Calviño-Suárez M, López Ansoar E, Lorenzo Vizcaya A, Guzmán Fernández MR, Dorado López A, Salido Toimil F, et al. Galician experience with avatrombopag: Galician Thrombosis and Hemostasis Group. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):5446.
16. Virk ZM, Leaf R, Kuter D, Goodarzi K, Connell N, Connors JM, et al. Avatrombopag for adults with early versus chronic immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2024;99:155-62.
17. Takagi S, Suzuki I, Watanabe S. Risk of thromboembolism in patients with immune thrombocytopenia. *J Hematol Thromb Dis.* 2015;3:185.
18. Palandri F, Rossi E, Bartoletti D, Ferretti A, Ruggeri M, Lucchini E, et al. Real-world use of thrombopoietin receptor agonists in older patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2021;138:571-83.
19. Justo Sanz R, Monzón Manzano E, Fernández Bello I, Álvarez Román MT, Martín Salcés M, Rivas Pollmar MI, 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;119:645-59.
20. Lozano ML, Garabet L, Fernández-Pérez MP, De Los Reyes-García AM, Díaz-Lozano P, García-Barbera N, et al. Platelet activation and neutrophil extracellular trap (NET) formation in immune thrombocytopenia: is there an association? *Platelets.* 2020;31:906-12.
21. Swan D, Newland A, Rodeghiero F, Thachil J. Thrombosis in immune thrombocytopenia — current status and future perspectives. *Br J Haematol.* 2021;194:822-34.
22. Provan D, Thachil J, Álvarez Román MT. Addressing thrombosis concerns in immune thrombocytopenia: the role of fostamatinib in immune thrombocytopenia management. *Expert Rev Hematol.* 2024;17:55-66.
23. García Ortega A, Jiménez D, Pedro-Tudela A, Pérez-Ductor C, Fernández-Capitán C, Falgá C, et al. Age-related differences in the presentation, management, and clinical outcomes of 100,000 patients with venous thromboembolism in the RIETE Registry. *Arch Bronconeumol.* 2024;60:143-52.
24. Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Haematol.* 2016;91:39-45.
25. González López TJ, Jarque Ramos I, coordinadores. Resultados del Consenso Delphi. Recomendaciones PTI. Evaluación de la práctica clínica habitual en España ante la llegada de nuevos fármacos para el tratamiento de la PTI. Disponible en: <file:///C:/Users/ccomp/Downloads/Slide-Kit-Resultados-Consenso-Delphi-PTI.pdf>.
26. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica.* 2019;104:1112-23.
27. González-Porras JR, Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol.* 2019;10:2040620719837906.
28. Bao W, Bussel JB, Heck S, He W, Karpoff M, Boulad N, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood.* 2010;116:4639-45.
29. Kuter DJ. Biology and chemistry of thrombopoietic agents. *Semin Hematol.* 2010;47:243-8.
30. Liu Y, Zhang HX, Su J, Geng QC, Lin X, Feng CX. Efficacy and incidence of treatment related adverse events of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled study. *Acta Haematol.* 2023;146:173-84.
31. Deng J, Hu H, Huang F, Huang C, Huang Q, Wang L, et al. Comparative efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in adults with thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trial. *Front Pharmacol.* 2021;12:704093.