



Seguridad del tratamiento esteroideo y eficacia de la profilaxis infecciosa y de la osteoporosis/osteopenia en sujetos con Púrpura Trombótica Inmune

TRABAJO DE FIN DE GRADO

SALMA PASCUAL SORDO

FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA



Universidad De Sevilla
Facultad De Farmacia



Trabajo de Fin de Grado (TGF)
TFG de carácter experimental

Grado en Farmacia

**Seguridad del tratamiento esteroideo y eficacia de la
profilaxis infecciosa y de la osteoporosis/osteopenia en
sujetos con Púrpura Trombótica Inmune**

Autora: Salma Pascual Sordo

Tutoras: Laila Abdel-Kader Martín y María Antonia Pérez Moreno

Área de Prácticas tuteladas: Hospital Universitario Virgen del Rocío

Sevilla, julio 2023

Resumen:

Introducción: En los pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI), los tratamientos prolongados, con dosis elevadas de corticoides son frecuentes. Con el fin de reducir el riesgo de infecciones y el desarrollo de osteoporosis/osteopenia, dos efectos adversos importantes asociados a este tratamiento, se podrían utilizar tratamientos profilácticos.

Objetivo: Evaluar la incidencia de efectos adversos asociados al uso de corticoides a largo plazo. Como objetivos secundario analizar la frecuencia de uso y la eficacia de la profilaxis infecciosa y profilaxis para la osteoporosis/osteopenia.

Material y métodos: Estudio de cohortes, observacional y retrospectivo de pacientes con PTI, tratados con corticoides entre el 20 de febrero de 1972 y el 1 de junio de 2023. Los pacientes con diagnóstico PTI fueron obtenidos del registro interno del Servicio de hematología del HVR y la recopilación de datos se realizó utilizando los programas Dyraya® y Athos Prismas®. Se construyó una base de datos en Microsoft Excel®. Para el análisis estadístico de datos, se utilizó el software SPSS® v25. Se emplearon estadísticas descriptivas y de frecuencia y tablas de contingencia con el estadístico de Chi cuadrado.

Resultados: Un total de 164 pacientes con PTI tratados con CO en el HVR cumplieron los criterios de inclusión. La tasa de respuesta completa al tratamiento (≥ 100.000 plaquetas) fue del 44,5%. En general, los pacientes con PTI presentan más de una infección, con diversas localizaciones. Las infecciones hospitalarias son escasas (2,4%, n=4). La incidencia de infecciones domiciliarias es sin embargo mayor (28.1%, n=46). Tan sólo el 25,4% de los pacientes con PTI que precisan CO a largo plazo reciben profilaxis antiinfecciosa. Un total de 6,7% desarrollaron osteoporosis/ osteopenia. Sólo un 39,9% recibieron profilaxis para la osteoporosis/osteopenia. Se observa una mayor tendencia al desarrollo de osteoporosis/osteopenia e infecciones en los pacientes con un mayor tiempo en tratamiento con CO.

Conclusión: El riesgo de sufrir infecciones y osteoporosis/osteopenias en pacientes con PTI aumenta conforme aumenta la duración del tratamiento. Es necesaria la implementación de protocolos de manejo de profilaxis de infecciones y de osteoporosis y osteopenia en pacientes con PTI.

Palabras clave: púrpura trombocitopénica idiopática, corticoides, infecciones, osteoporosis/osteopenia, profilaxis.

Abreviaturas:

- PTI: Púrpura trombocitopénica idiopática
- CO: corticoide
- EU: Unión Europea
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos
- COX 2: ciclooxigenasas-2
- IL-2: Interleucina-2
- IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina 1
- TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa
- IL-1: interleucina-1
- PABA: ácido p-aminobenzoico
- DXM: dexametasona
- PRD: prednisona
- IGIV: inmunoglobulina intravenosa
- TPO: trombopoyetina
- ATPO: análogos de la trombopoyetina
- TPOR: receptor de la trombopoyetina
- RTX: rituximab
- RAM: reacciones adversas a medicamentos
- IV: intravenosa
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- DM: diabetes mellitus
- HTA: hipertensión arterial
- IQ: intervención quirúrgica
- ITU: infección del tracto urinario
- SNC: sistema nervioso central
- IR: Insuficiencia respiratoria

Lista de tablas:

Tabla 1. Edad	22
Tabla 2. Peso.....	22
Tabla 3. Hábito tabáquico	23
Tabla 4. Comorbilidades basales	23
Tabla 5. Infecciones hospitalarias/domiciliarias.....	24
Tabla 6. Osteoporosis/osteopenia	25
Tabla 7. Fracturas	25
Tabla 8. Tratamientos recibidos.....	26
Tabla 9. CO recibidos	26
Tabla 10. Respuesta final de los CO.....	27
Tabla 11. Profilaxis infecciosa.....	27
Tabla 12. Profilaxis para la osteoporosis/osteopenia.....	28
Tabla 13. Profilaxis en infecciones hospitalarias.....	29
Tabla 14. Profilaxis en infecciones domiciliarias	29
Tabla 15. Profilaxis para la osteoporosis	30

Índice

1. Introducción	6
1.1. Generalidades de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática	6
1.2. Epidemiología	7
1.3. Diagnóstico	7
1.4. Líneas de tratamiento	7
1.4.1. Primera línea de tratamiento de PTI	8
1.4.2. Tratamiento de emergencia.	9
1.4.3. Segunda línea de tratamiento de PTI	9
1.4.4. Tercera línea del tratamiento de PTI	11
1.5. Osteoporosis secundaria inducida por CO	13
1.5.1. Fisiopatología de la osteoporosis secundaria inducida por CO	13
1.5.2. Tratamiento de la osteoporosis secundaria inducida por CO	14
1.6. Riesgo de infecciones aumentado por el uso de CO	15
1.6.1. Tratamientos profilácticos	16
2. Objetivo	17
3. Material y método	17
3.1. Diseño del estudio	17
3.2. Ámbito del estudio	17
3.2.1. Ámbito espacial	17
3.2.2. Ámbito temporal	17
3.3. Población a estudio	17
3.3.1. Muestra del estudio	17
3.3.2. Criterios de inclusión	17
3.3.3. Criterios de exclusión	17
3.4. Recogida de datos	18
3.5. Definición de variables	18
3.5.1. Variables sociodemográficas y antropométricas	18
3.5.2. Comorbilidades basales	18
3.5.3. Tratamientos recibidos	20
3.5.4. Medida de eficacia y seguridad	21
3.6. Procesamiento y análisis estadístico de los datos	21
4. Resultado y discusión	22

4.1.	Variables sociodemográficas y antropométricas de los pacientes.....	22
4.1.1.	Comorbilidades basales (Tabla 4)	23
4.1.2.	Infecciones hospitalarias/domiciliarias (Tabla 5).....	24
4.1.3.	Osteoporosis/osteopenia previa y posterior al diagnóstico de PTI (Tabla 6)	24
4.1.4.	Fracturas previas y posteriores al diagnóstico de PTI (Tabla 7)	25
4.2.	Tratamientos recibidos (Tabla 8)	25
4.3.	Profilaxis.....	27
4.3.1.	Tratamiento para la profilaxis infecciosa (Tabla 11).....	27
4.3.2.	Profilaxis para la osteoporosis/osteopenia (Tabla 12).....	28
4.4.	Evaluación de la profilaxis en infecciones hospitalarias/ domiciliarias.	28
4.4.1.	Profilaxis en infecciones hospitalarias (Tabla 13).....	28
4.4.2.	Profilaxis en infecciones domiciliarias (Tabla 14).....	29
4.5.	Evaluación de la profilaxis para la osteoporosis/osteopenia	29
4.5.1.	Profilaxis para la osteoporosis (Tabla 15).....	29
4.5.2.	Profilaxis para la osteopenia (Tabla 16).....	30
5.	Conclusiones	31
6.	Bibliografía.....	32

1. Introducción

1.1. Generalidades de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es un trastorno hematológico, que se caracteriza por una bajada del nivel de plaquetas sanguíneas, provocada por los anticuerpos formados por el sistema inmunológico del propio paciente. Estos anticuerpos se adhieren a la superficie de las plaquetas, y generan una respuesta inmunológica que activa a macrófagos y monocitos, que se encargan de eliminarlas.

Un nivel normal de plaquetas en sangre periférica oscila entre los 150.000 y 450.000/mm³. Cuando el recuento es menor a 150.000 plaquetas/mm³, se clasifica como trombocitopenia. En pacientes con PTI este nivel suele ser inferior a 100.000 plaquetas/μL (Ruiz Gil, 2015).

Los signos más frecuentes de los pacientes con PTI son la aparición de hematomas, equimosis y sangrados anormales. Además de un incremento del riesgo de sufrir hemorragias. (Monteagudo et al., 2019).

Podemos encontrar síntomas mucho menos frecuentes, como la hematuria, hemorragia gastrointestinal visible, hematemesis, melena, rectorragia y presencia de sangre oculta en las heces. En diversas ocasiones, estos sangrados pueden llevar a que el paciente necesite transfusiones sanguíneas con frecuencia (García-Stivalet et al., 2014.).

Tradicionalmente la PTI se ha dividido en dos categorías:

1. Secundaria: cuando hay una enfermedad o condición previa que justifica la trombocitopenia.
2. Primaria: cuando no se asocia a ninguna enfermedad y el origen no es claro, donde el diagnóstico se realiza por exclusión.

Muchos pacientes son asintomáticos cuando son diagnosticados. Aproximadamente, el 50-60% de los casos de PTI se manifiesta cuando el paciente presenta fiebre tras un cuadro infeccioso bacteriano o vírico. En los adultos, la enfermedad suele volverse crónica, aunque en ciertas ocasiones remite tras un año. Sin embargo, en un 15% de los casos pueden ser refractarios a los tratamientos disponibles, incluyendo la esplenectomía (García-Stivalet et al., 2014.).

1.2. Epidemiología

En la Unión Europea (EU), se estima que la incidencia de PTI es de 1,6 a 4,4 casos por cada 100.000 habitantes, con una prevalencia igual a 9,5 casos por cada 100.000 habitantes. Se calcula de forma aproximada la existencia de 50.000 pacientes con PTI en la EU (AEMPS, 2022d).

La PTI es la enfermedad autoinmune más frecuente en niños, con una incidencia estimada de 5 casos por cada 100.000 niños al año. Se observa un pico máximo de incidencia entre los 2 y 5 años. En un 60% de los casos, el niño ha sufrido una infección vírica o bacteriana aguda previamente (Beléndez et al., 2009).

La PTI presenta una tasa de mortalidad provocada por hemorragias graves que varía entre 0,016 y 0,038 por paciente y año a riesgo. Eso significa que a lo largo de 5 años, la tasa de mortalidad es de 2,2% en pacientes menores de 40 años y puede alcanzar hasta un 47,8% en mayores de 60 años. Por otro lado, se estima que aproximadamente el 9% de los pacientes adultos experimentan una remisión espontánea, la cual, suele ocurrir en los primeros 3-6 meses después del diagnóstico (Portielje et al., 2001).

1.3. Diagnóstico

Dado que no existe una prueba de diagnóstico específica para la PTI, la evaluación de esta enfermedad se basa en la exclusión de otras posibles causas de trombocitopenia. Por lo tanto, el estudio exhaustivo inicial del historial del paciente conforma la parte más importante del diagnóstico. Además, se debe realizar un examen físico y un recuento sanguíneo. Es importante evaluar un frotis de sangre periférica para excluir otras posibles condiciones hematológicas como la trombocitopenia hereditaria y la pseudo-trombocitopenia.

1.4. Líneas de tratamiento

El tratamiento debe ser individualizado y el objetivo es prevenir el sangrado y conseguir un nivel seguro de plaquetas (>20.000 plaquetas/ μL), que no tiene por qué estar dentro del rango considerado como normal (Provan et al., 2019).

Por lo general, el tratamiento no se prescribe a pacientes con niveles superiores a 50.000 plaquetas/ μL , a menos que existan circunstancias específicas que lo requiera. Estas circunstancias pueden incluir traumatismo, cirugías, comorbilidades que aumenten el

riesgo de hemorragia, la necesidad de un tratamiento anticoagulante obligatorio, o profesiones y estilos de vida que predispongan a sufrir traumas (Provan et al., 2010).

1.4.1. Primería línea de tratamiento de PTI

1.4.1.1. Tratamiento con Corticoides.

Los corticoides (CO) son el tratamiento inicial estándar en pacientes recién diagnosticados de PTI. Tienen la capacidad de provocar una disminución de la eliminación y un aumento de la producción de plaquetas, lo que disminuye el riesgo de hemorragias. A continuación, se describen tratamientos con CO utilizados en la PTI:

- Dexametasona (DXM): Se administra por vía oral o intravenosa (IV) con una concentración de 40mg/día durante cuatro días. Puede prescribirse de 1 a 3 ciclos cada 2-4 semanas, según la respuesta. Hasta ahora se ha demostrado que la DXM alcanza el efecto máximo antes que el resto de CO, provocando menos RAM y un número menor de recaídas utilizando múltiples ciclos. Estudios han demostrado que la administración de DXM 40 mg/día por 4 días consiguió una respuesta duradera en un 50% de pacientes de PTI adultos recién diagnosticados (Mazzucconi et al., 2007; Provan et al., 2010).
- Prednisona (PRD): Se administra a dosis de 0,5-2mg/kg/día hasta que el nivel de plaquetas alcanza las 30-50.000 plaquetas/ μ L. Deben realizarse 3 semanas de tratamiento y posteriormente una disminución gradual de la dosis hasta su suspensión, sin superar las 8 semanas en total. En el caso de no obtener una respuesta terapéutica durante las dos primeras semanas, se debe proceder a un descenso rápido y suspensión (Provan et al., 2010).
- Metilprednisolona. Se administra por vía parenteral a una dosis de 1gr/día durante 3 días o vía oral a una dosis de 15 mg/kg/día. Esta terapia ha demostrado alcanzar una tasa de respuesta del 80% cuando se combina con otros corticoides orales. Se utiliza a altas dosis cuando el paciente es refractario al uso de PRD y DXM (Alpdogan et al., 1998; Provan et al., 2010).

Entre las diferentes RAM que pueden generar el uso prolongado de los CO, se encuentra: ganancia de peso, síndrome de Cushing, hipertensión arterial (HTA), hiperglucemias, hirsutismo, cataratas, distimia, disminución de la densidad ósea y trastornos psiquiátricos (Rang & Dale, 2020).

1.4.1.2. Tratamiento con Inmunoglobulinas intravenosa (IGIV)

Se utilizan IGIV en caso de sangrado grave activo o en pacientes que presentan intolerancias a los CO. La posología recomendada es de 1 gr/kg/día por vía IV durante 1-2 días, o de 400 mg/kg/día vía IV durante 5 días. Su principal mecanismo de acción es bloquear a los receptores de los macrófago y reducir los niveles de anticuerpos, además de eliminar linfocitos L.

Tiene un efecto similar al de los CO, pero con una duración mucho menor. En combinación con CO, la IGIV multiplica su tasa de respuesta y la probabilidad de sufrir una RAM durante la infusión de IGIV disminuye (Espinoza-Valdespino et al., 2016.; Provan et al., 2019).

En las RAM más comunes de la IVIG se incluyen cefaleas, anafilaxis, náuseas, vómitos, febrícula/fiebre, neutropenia transitoria, insuficiencia renal, meningitis aséptica, taquicardias y variaciones de la presión arterial (Espinoza-Valdespino et al., 2016.; Provan et al., 2019).

1.4.2. Tratamiento de emergencia.

Los tratamientos de emergencia se utilizan en situaciones en las que se requieran un aumento urgente del nivel de plaquetas en menos de 24 horas, como por ejemplo, durante procedimientos quirúrgicos o hemorragias, se recomienda combinar tratamientos de primera línea, como los CO junto a IGIV (Provan et al., 2010).

1.4.3. Segunda línea de tratamiento de PTI

1.4.3.1. Análogos de la Trombopoyetina (ATPO).

Los ATPO son moléculas que actúan estimulando el receptor promotor de la producción de plaquetas. Se consideran tratamientos de mantenimiento, por lo que se deben de tomar de forma continuada. Han sido desarrollado en los últimos años y han demostrado tener una respuesta mantenida en el tiempo en un gran porcentaje de pacientes refractarios o dependientes a tratamientos con CO y/o IGIV (Monteagudo et al., 2019). Algunos ejemplos de ATPO usados en el tratamiento de PTI:

- **Eltrombopag:** Se administra vía oral. Actúa uniéndose al receptor de la trombopoyetina (TPOR) por una región diferente de la trombopoyetina (TPO) endógena y estimula la producción de. La dosis puede variar entre 25, 50 o 75 mg diarios, dependiendo de las necesidades del paciente. Se recomienda no ingerir ningún alimento o producto rico en polianiones 4 horas antes ni 2 horas después de la toma para facilitar su absorción (Monteagudo et al., 2019).
Algunas RAM pueden incluir transaminitis, dispepsia, fibrosis medular y trombosis (Provan et al., 2019, 2010).
- **Romiplostim:** Se administra vía subcutánea una vez a la semana. Estimula la proliferación de los megacariocitos mediante la unión al TPOR, al igual que lo hace la TPO endógena. La dosis inicial es de 1 µg/kg que puede ascender hasta un máximo de 10 µg/kg. Se espera una respuesta máxima tras dos semanas de la primera dosis. Hay que monitorizar semanalmente los niveles de plaquetas hasta que se estabilicen, posteriormente la monitorización puede ser mensual (Monteagudo et al., 2019; Provan et al., 2019).
Algunas RAM pueden incluir molestias en el lugar de la punción, mialgias, cefaleas, trombosis y fibrosis medular (Provan et al., 2019, 2010).
- **Avatrombopag:** Se administra por vía oral. Estimula la proliferación y diferenciación de los megacariocitos de las células progenitoras de la médula ósea, generando un aumento de la producción de plaquetas. Se comienza con una dosis de 20mg/día y la dosis máxima es de 40mg/día. A diferencia del Eltrombopag, no interacciona con alimentos ni cationes y es mucho más potente. Es el ATPO más recientemente aprobado por la FDA (Monteagudo et al., 2019; Provan et al., 2019). Algunas RAM pueden incluir artralgia, cefaleas y trombosis (Provan et al., 2019, 2010).

1.4.3.2. Rituximab (RTX)

El RTX es un anticuerpo monoclonal que se une al antígeno CD20 de la superficie de las células B, reduciendo su población y con ello el nivel de anticuerpo que atacan a las plaquetas. Se utiliza en casos de PTI crónica y refractaria al resto de terapias convencionales en niños y adultos. La dosis que se utiliza es de 375 mg/m² o 100 mg/m² por vía IV una vez por semana durante 4 semanas. Durante la infusión de RTX, se debe vigilar posibles reacciones inmunoalérgicas agudas. Debido a su mecanismo de acción, el RTX suprime el sistema inmunitario y aumenta la susceptibilidad a sufrir diversas

infecciones. Por lo tanto, es importante vigilar de cerca la aparición de signos de infección durante el tratamiento con RTX (Monteagudo et al., 2019; Provan et al., 2019; Zhou and Yang, 2008).

1.4.3.3. Esplenectomía

La esplenectomía es una intervención quirúrgica en la cual se extirpa el bazo. Este órgano tiene un papel importante en el proceso de eliminación de plaquetas, por lo que al realizar un esplenectomía, se reduce la destrucción de plaquetas. Normalmente, la esplenectomía no se realiza hasta 12 o 24 meses después del diagnóstico de PTI, ya que cabe la posibilidad de que el paciente sufra una remisión espontánea o tardía de la enfermedad (Monteagudo et al., 2019; Provan et al., 2019; Ruiz Gil, 2015).

A este procedimiento le acompañan ciertos riesgos y complicaciones que se han de tener en cuenta. Algunas de las posibles complicaciones son las hemorragias durante la operación y postoperatorias, infecciones, trombosis y hospitalizaciones prologadas. (Monteagudo et al., 2019).

1.4.3.4. Fostamatinib

El Fostamatinib es un profármaco antagonista de la tirosina quinasa del bazo, la cual está implicada en la eliminación de plaquetas mediadas por el receptor de FC. Está indicado para pacientes adultos de PTI que no han respondido al resto de las terapias anteriormente mencionadas. La dosis puede ser de 50 mg a 150 mg cada 12 horas por vía oral. Sus RAM más comunes son la aparición de diarrea, HTA e infecciones (Monteagudo et al., 2019; Provan et al., 2019; Ruiz Gil, 2015).

1.4.4. Tercera línea del tratamiento de PTI

1.4.4.1. Micofenolato de mofetilo

El micofenolato de mofetilo es un profármaco y un inhibidor selectivo, reversible y no competitivo de la enzima inosinamonofosfato deshidrogenasa, que se encarga de la síntesis de *ново* de guanosina, esencial para la formación del ADN. Actúa como citostático de los linfocitos T y B. Este mecanismo de acción lo convierte en un agente inmunosupresor, útil para controlar la respuesta inmunitaria anormal de los pacientes con PTI que no hayan respondido a otras terapias previamente. La dosis puede ser varias entre los 500 mg y 1000 mg diarios por vía oral (Asociación Española de Pediatría, 2021.). Algunas de sus RAM incluyen diarreas, náuseas, cefaleas, teratogenicidad (Provan et al., 2019, 2010).

1.4.4.2. Ciclosporina A

La ciclosporina A es un inmunosupresor que atenúa la respuesta inmunitaria celular, especialmente disminuyendo la producción de anticuerpos dependientes de células T colaboradoras, inhibiendo la producción de IL-2. Se puede utilizar en monoterapia o acompañado de CO. Su dosis oscila entre 2,5 mg/kg hasta 3 mg/kg al día por vía oral (Espinoza-Valdespino et al., 2016.; Provan et al., 2019). Algunas de sus RAM incluyen HTA, afectación renal, hipertrichosis, hipertrofia de próstata (Provan et al., 2019, 2010).

1.4.4.3. Azatioprina

La azatioprina es un profármaco cuyo mecanismo de acción aún no se ha descrito con exactitud, pero se cree que sus metabolitos activos interfieren en las enzimas encargadas de la síntesis de *ново* de purinas, necesarios para la replicación del ADN y síntesis de ARN. Además, interfieren en numerosas vías de biosíntesis de ácidos nucleicos esenciales en la proliferación de células que intervienen en la respuesta inmune. Se administra a una dosis de 1-2 mg/kg/día por vía oral, siendo la dosis máxima 150 mg (AEMPS., 2021a; Espinoza-Valdespino et al., 2016.). Algunas de sus RAM incluyen astenia, neutropenia, hepatotoxicidad, riesgo de neoplasias secundarias (Provan et al., 2019, 2010).

1.4.4.4. Danazol

El danazol inicialmente se desarrolló para el tratamiento de la endometriosis. Aun no se comprende completamente su mecanismo de acción en la PTI. Se ha demostrado que es capaz de bloquear la actividad de los macrófago y reducir el número de receptores Fc, por lo que se considera un modulador inmunológico efectivo. Se utilizan dosis de entre 400-800 mg/día por vía oral (Edelmann et al., 1990; Espinoza-Valdespino et al., 2016.; Provan et al., 2019). Algunas de sus RAM incluyen acné, hirsutismo, amenorrea, hepatotoxicidad (Provan et al., 2019, 2010).

1.4.4.5. Dapsona

La dapsona es un agente antimicrobiano utilizado en el tratamiento de enfermedades como la lepra. Se ha observado que utilizando 75-100 mg diarios de este fármaco se consigue aumentar el recuento de plaquetas, probablemente al interfiere con el proceso de fagocitosis de los macrófagos de aquellas plaquetas marcadas por los anticuerpos (Beléndez et al., 2009; Provan et al., 2019). Algunas de sus RAM incluyen náuseas, dispepsia, metahemoglobinuria, exantema, hemolisis por deficiencia de glucosa-6-PDH (Provan et al., 2019, 2010).

1.5. Osteoporosis secundaria inducida por CO

La osteoporosis inducida por CO es la osteoporosis secundaria más común. El tiempo y la dosis de CO por vía oral está directamente asociado con una rápida pérdida de la densidad ósea y un aumento del riesgo de fracturas, que se observa entre los 3 y 6 meses después de comenzar el tratamiento. Aunque el riesgo de sufrir una fracturas es alto durante todo el periodo de terapia con CO, disminuye después de suspender el tratamiento. A pesar de esto, no está claro si es posible recuperar los niveles de densidad ósea iniciales (Berris et al., 2007).

1.5.1. Fisiopatología de la osteoporosis secundaria inducida por CO

1.5.1.1. Osteoblastos

Los osteoblastos, células formadoras de tejido óseo, se ven afectados por los CO ya que bloquean a sus células precursoras, células madre mesenquimales, impidiendo su diferenciación a osteoblasto y desviándose hacia la vía adipocitaria. Además, interfieren en la replicación de los osteoblastos (Mirza and Canalis, 2015).

1.5.1.2. Osteocitos

Los osteocitos son las células más comunes del esqueleto y desempeñan un papel vital en el control de la remodelación ósea. Los CO, al afectar a los osteocitos modifican las características de la matriz que rodea las lagunas osteocitarias, lo que provoca cambios de las propiedades mecánicas del tejido óseo. Y al igual que en el caso de los osteoblastos, también promueven la apoptosis de los osteocitos (Briot and Roux, 2013).

1.5.1.3. Osteoclastos

Los CO produce un desequilibrio sobre los huesos ya formados, a favor de la resorción ósea. Provocan el incremento del número de osteoclastos y células especializadas en la degradación del hueso (Briot and Roux, 2013).

1.5.1.4. Efectos indirectos sobre el hueso

A dosis farmacológicas, los CO reducen la absorción del calcio a nivel del intestino, aumentan la eliminación renal y bloquean los efectos de la vitamina D. Producen un impacto negativo sobre el tejido óseo, debido a que el calcio es un elemento fundamental para la mineralización y formación de los huesos. La vitamina D desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo y absorción del calcio. Una disminución de los niveles de calcio implica la necesidad del sistema a tener que contrarrestar la falta

disminuyendo la densidad ósea, y por lo tanto se incrementa el riesgo de osteoporosis (Briot, 2018).

A dosis superiores, los CO conducen hipogonadismo y reducen el factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-1), siendo un motivo más de la degeneración ósea inducida por estos medicamentos (Ebeling et al., 2022).

1.5.2. Tratamiento de la osteoporosis secundaria inducida por CO

Es importante revisar regularmente la dosis diaria de CO, ya que esto influye en el riesgo de fracturas. En el caso de pacientes con poca actividad física, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o explorar otras opciones de tratamiento. Es fundamental evaluar el riesgo de caídas y tomar medidas preventivas en personas de edad avanzada (Berris et al., 2007).

1.5.2.1. Suplementos de calcio y vitamina D

Tomar una cantidad adecuada de calcio reduce la pérdida de masa ósea en adultos. Por otro lado, la vitamina D desempeña un papel crucial al estimular la absorción intestinal de calcio. Por lo tanto, ambos son elementos esenciales para mantener la homeostasis ósea (Carbonell et al., 2012).

1.5.2.2. Bifosfonatos: Alendronato, Risedronato, Zoledronato, Ibandronato

Son compuesto sintéticos similar al pirofosfato, lo que les confieren una gran afinidad para unirse a la hidroxiapatita del hueso. Cuando se une al tejido óseo, previene la disolución de cristales de hidroxiapatita y la resorción ósea generada por los osteoclasto, consiguiendo aumentar la densidad mineral ósea en pacientes que siguen un tratamiento con CO. (Carranza et al., 2000).

1.5.2.3. Denosumab

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano obtenido por tecnología de ADN recombinante. Actúa uniéndose de manera específica y selectiva al ligando del receptor activado del factor nuclear kappa-B, que se encuentra en la superficie de los osteoclastos y precursores celulares que desempeñan los procesos de su activación y diferenciación. Esto provoca una disminución de la resorción ósea (Edo, 2011).

1.6. Riesgo de infecciones aumentado por el uso de CO.

Los CO son fármacos con efecto inmunosupresor, ya que tienen la capacidad de modular diversas funciones del sistema inmunológico. Esta propiedad puede ser beneficiosa para el abordaje terapéutico de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que su capacidad para suprimir al sistema inmunológico puede afectar a la capacidad del organismo para combatir de manera eficiente las infecciones, lo que aumenta el riesgo de padecerlas. Los CO tienen efectos inmunosupresores poco específicos y, por ello, pueden afectar tanto a respuestas inmunológicas perjudiciales como a las beneficiosas.

El efecto inmunosupresor lo ejercen mediante (Coutinho and Chapman, 2011):

- Inhibición de la síntesis de citocinas proinflamatorias, como son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-1 (IL-1), elementos importante en la activación y reclutamiento de las células inmunitarias.
- Bloqueo la migración de los leucocitos hasta los tejidos dañados, impidiendo que se produzca una respuesta inflamatoria.
- Inhibición de la activación y proliferación de linfocitos T y B, lo que conlleva a una disminución de producción de anticuerpos.
- Modificación de las funciones de los macrófagos y células dendríticas, responsables de presentar los antígenos a los linfocitos y controlar la respuesta del sistema inmune.

Los CO pueden afectar a las principales barreras protectoras del organismo, piel y mucosas, aumentando la probabilidad de padecer infecciones por microorganismos patógenos. El riesgo de infecciones aumenta con la dosis y duración del tratamiento con CO. Es importante vigilar a los pacientes que reciben dosis altas y prolongadas de CO, como en el caso de pacientes con PTI, para detectar posible signos que puedan indicar que el paciente está sufriendo una infección. Los síntomas de alerta a los que se debe prestar atención son la presencia de fiebre, enrojecimiento, dolor o inflamación de una zona específica del cuerpo. En algunos casos, se considera que el paciente debe recibir un tratamiento profiláctico junto con los CO.

1.6.1. Tratamientos profilácticos

1.6.1.1. Profilaxis con Cotrimoxazol.

Sus principales principios activos son:

- Trimetoprima: tiene actividad bacteriostática, mediante la inhibición reversible y selectiva de la enzima dihidrofolato reductasa bacteriana.
- Sulfametoxazol: es un antiséptico bacteriostático de amplio espectro, análogo del ácido p-aminobenzoico (PABA).

En conjunto, actúan de manera sinérgica inhibiendo la síntesis de folato, cofactor esencial en la biosíntesis de los ácidos nucleicos y, como consecuencia, de la síntesis de proteínas bacterianas, ejerciendo un efecto bactericida. (AEMPS, 2021b).

1.6.1.2. Profilaxis con antivirales: aciclovir.

El aciclovir es un antiviral con actividad viroestática y análogo de la guanosina. Su mecanismo de acción consiste en inhibir específicamente la síntesis de ADN viral del virus de la varicela-zoster y del Herpes simplex 1 y 2 (AEMPS, 2021c).

1.6.1.3. Profilaxis con antifúngicos: fluconazol.

El fluconazol es un antifúngico con actividad fungistática. Inhiben la síntesis de ergosterol, componente de la membrana plasmática de los hongos. Aumenta la permeabilidad de la membrana y provoca la lisis celular (Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), 2022a).

1.6.1.4. Profilaxis con entecavir y/o lamivudina.

- Entecavir: es un profármaco, antiviral y análogo de la guanina. Inhibe la enzima polimerasa del virus de la hepatitis B (AEMPS, 2017).
- Lamivudina: es un antiviral que actúa como falso sustrato. Inhibe competitivamente la enzima transcriptasa inversa, bloqueando la replicación del ADN viral. Inhibe débilmente las ADN-polimerasas celulares y mitocondriales de virus como el VIH-1, VIH-2 y virus de la hepatitis B (AEMPS, 2022b).

2. Objetivo

El objetivo principal de este estudio es evaluar la incidencia de efectos adversos asociados al uso de corticoides a largo plazo en pacientes con PTI.

Como objetivos secundario analizar la frecuencia de uso y la eficacia asociada a la profilaxis infecciosa y profilaxis para la osteoporosis/osteopenia en pacientes con PTI.

3. Material y método

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohortes, observacional y retrospectivo.

3.2. Ámbito del estudio

3.2.1. Ámbito espacial

El estudio se lleva a cabo en el Hospital Universitario Virgen del Rocío dentro del Servicio de Farmacia del Hospital General.

3.2.2. Ámbito temporal

Se selecciona retrospectivamente la cohorte de pacientes que diagnosticada de PTI, en el periodo 20 de febrero de 1972 hasta 1 de junio de 2023.

3.3. Población a estudio

3.3.1. Muestra del estudio

Los pacientes incluidos en el estudio son pacientes diagnosticados con PTI, que inician tratamiento con CO, durante el periodo 20 de febrero de 1972 hasta 1 de junio de 2023 y que cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

3.3.2. Criterios de inclusión

Pacientes con PTI tratados con CO, entre los años 1972 y 2023 en el Hospital Virgen del Rocío.

3.3.3. Criterios de exclusión

Pacientes diagnosticados de PTI pero que no hayan recibido tratamiento con CO.

Pacientes cuyos datos clínicos no estuvieran disponibles.

3.4. Recogida de datos

Para obtener la información, se realiza una lectura exhaustiva de las historias clínicas electrónicas de los pacientes, utilizando el programa Dyraya® y el programa de prescripción electrónica Athos Primas®. Posteriormente, con esta información, se crea una base de datos utilizando del software Microsoft Excel®, donde se registran las siguientes variables sociodemográfica, antropométricas, clínicas y terapéuticas de cada paciente.

3.5. Definición de variables

3.5.1. Variables sociodemográficas y antropométricas

- Sexo
- Embarazo
- Edad del paciente en el momento de la fecha del diagnóstico de PTI
- Peso registrado más cercano a la fecha del diagnóstico de PTI
- Hábito tabáquico

3.5.2. Comorbilidades basales

- Patologías pulmonares: EPOC, asma, fibrosis bronquiectasia, cirugías y/o insuficiencia respiratoria (IR).
 - Si/No
- Patologías cardíacas: miocardiopatía cardíaca, valvulopatías, arritmias, miocardiopatía hipertensiva y/o insuficiencia cardíaca.
 - Si/No
- Isquemia previas
 - Si/No
 - Localización:
 - arterial periférica: claudicaciones, problemas eréctiles.
 - sistema nervioso central (SNC): ictus, accidente cerebrovascular
 - cardíacas: infarto, angina.
- Otras comorbilidades: HTA, diabetes mellitus (DM), enfermedades autoinmunes, neoplasia y/u obesidad.
 - Si/No

- Infecciones hospitalarias
 - Si/No
 - Localización de la infección
 - Infección tras un procedimiento quirúrgico (IQ)
 - Infección en las vías respiratorias altas
 - Infecciones en las vías respiratorias bajas
 - Infecciones del tracto urinario (ITU)
 - Infecciones en piel y tejidos
 - Infecciones óseas
 - Infecciones digestivas
 - Infecciones cardíacas
 - Infecciones neuronales
 - Infecciones renales
 - Herpes Zoster
- Infección domiciliaria
 - Si/No
 - Localización de la infección
 - Infección tras un IQ
 - Infección en las vías respiratorias altas
 - Infecciones en las vías respiratorias bajas
 - Infecciones ITU
 - Infecciones en piel y tejidos
 - Infecciones óseas
 - Infecciones digestivas
 - Infecciones cardíacas
 - Infecciones neuronales
 - Infecciones renales
 - Herpes Zoster
- Osteoporosis/osteopenia previa al diagnóstico de PTI
 - Si/No
- Osteoporosis/osteopenia posterior al diagnóstico de PTI
 - Si/No

- Fractura previa al diagnóstico de PTI
 - Si/No
 - Tipo de fractura
 - Espontánea
 - Traumática
- Fractura posterior al diagnóstico de PTI
 - Si/No
 - Tipo de fractura
 - Espontánea
 - Traumática

3.5.3. Tratamientos recibidos

- Tratamiento con inmunosupresores: Azatioprina, Ciclofosfamida, Micofenolato, Rituximab (RTX) (prescrito para otra patología que no sea PTI), Danazol, Inmunoglobulinas, Vincristina y/o Hidroxicloroquina
 - Si/No
 - Fecha de inicio
- Tratamiento para PTI: Eltrombopag, Romiplostim, Avatrombopag, Fostamatinib y/o RTX
 - Si/No
 - Número de líneas de tratamiento
- Tratamientos inductores de la osteoporosis: tiroxina, heparina, antiepilépticos, neurolépticos, quimioterapia, Hormona del crecimiento, inhibidores de la aromataasa, metotrexato, ciclosporina, vitamina A, retinoides, teofilina, omeprazol, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, litio, diuréticos de asa y/o tiazolidinediona.
 - Si/No
- Tratamiento con CO: PRD, DXM, metilprednisolona y/o deflazacort
 - Si/No
 - Duración del tratamiento con CO
 - Respuesta del tratamiento
 - Sin respuesta (< 30.000 plaquetas/ μ L)
 - Respuesta parcial (30.000-100.000 plaquetas/ μ L)
 - Respuesta completa (>100.000 plaquetas/ μ L)

- Corticodependencia
- Profilaxis infecciosa
 - Profilaxis con cotrimoxazol: Si/No
 - Profilaxis con antivirales: aciclovir: Si/No
 - Profilaxis con antifúngicos: fluconazol: Si/No
 - Profilaxis con entecavir y/o lamivudina: Si/No
- Profilaxis para la osteoporosis/osteopenia
 - Profilaxis con vitamina D: Si/No
 - Profilaxis con calcio: Si/No
 - Profilaxis con bifosfonatos o denosumab: alendronato, zolendronato, risedronato, ibandronato y/o denosumab: Si/No

3.5.4. Medida de eficacia y seguridad

- Riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis/osteopenia inducida por el uso de CO
- Riesgo de desarrollar infecciones hospitalarias/domiciliarias respecto al tiempo de uso de los CO
- Evaluación de la profilaxis en infecciones hospitalarias/domiciliarias
 - Cotrimoxazol
 - Aciclovir
 - Fluconazol
 - Entecavir y/o lamivudina
- Riesgo de desarrollar osteoporosis/osteopenia respecto al tiempo de uso de los CO
- Evaluación de la profilaxis para la osteoporosis/osteopenia
 - Vitamina D
 - Calcio
 - Bifosfonatos o denosumab

3.6. Procesamiento y análisis estadístico de los datos

Se llevó a cabo un análisis estadístico de las variables sociodemográfica, antropométrica, clínicas y terapéuticas de cada paciente definidas en la base de datos creada en Microsoft Excel. Para realizar este análisis, se utilizó el programa estadístico SPSS® versión 25. Se realizó un análisis descriptivo de los datos y un análisis bivariante, a través de tablas de contingencia, aplicando el test estadístico de Chi cuadrado.

4. Resultado y discusión

4.1. Variables sociodemográficas y antropométricas de los pacientes.

En este estudio se analizan inicialmente 193 pacientes, de los cuales solo 164 cumplen los criterios de inclusión (presentan PTI y han sido tratados con CO).

De estos pacientes, 113 son mujeres (68,9%) y 51 son hombres (31,1%).

Entre las mujeres el 10,6% (n=12) estuvieron embarazadas.

La edad media de los pacientes al inicio del tratamiento con CO es igual a 62,3 años con un IC95% (58,7 a 65,9) (Tabla 1)

Tabla 1. Edad

Edad	Media	62,3 años
	Máximo	96 años
	Mínimo	7 años
	IC95%	58,7 a 65,9 años
	Q25	49,2
	Q75	78,1

El peso medio es de 75,8 kg, IC95% (72,4 a 79,2). El 15,9% (n=26) de los pacientes presentaron obesidad (15,9%) (Tabla 2).

Tabla 2. Peso

Peso	Media	75,8 kg
	Máximo	178 kg
	Mínimo	48 kg
	IC95%	72,4 a 79,2 kg
	Q25	49,4
	Q75	78,1

En relación con el hábito tabáquico, la mayoría de los pacientes son no fumadores (62,2%, n=102) (Tabla 3)

Tabla 3. Hábito tabáquico

		n	%
Hábito tabáquico	Fumador	28	17,1
	Exfumador	34	20,7
	No fumador	102	62,2

4.2. Comorbilidades basales (Tabla 4)

En general, los pacientes de PTI incluidos en este estudio presentan más de una comorbilidad al mismo tiempo. Se ha observado que la patología pulmonar más frecuente es la EPOC (7,9%, n=13). Por otro lado, la patología cardiaca predominante es la arritmia (7,9%, n=13). En cuanto a las isquemias, la mayoría son de origen cardiaco (2,4%, n=4), aunque también se localizan en el SNC, en la misma proporción (2,4%, n=4).

Considerando otras comorbilidades mencionadas en la tabla 4, se ha observado que la mayoría de los pacientes presentan HTA (39,6%, n=65).

Tabla 4. Comorbilidades basales

		n	%			n	%
Patologías pulmonares	Si	22	13,4	EPOC	13	7,9	
				Asma	6	3,7	
				Fibrosis bronquiectasia	2	1,2	
				IR	1	0,6	
	No	142	86,6				
Patologías cardiacas	Si	24	14,6	Miocardiopatía dilatada	1	0,6	
				Valvulopatía	4	2,4	
				Arritmias	13	7,9	
				Miocardiopatía hipertensiva	3	1,8	
				Insuficiencia cardiaca	3	1,8	
	No	140	85,4				
Isquemias previas	Si	9	5,5	Arterial periférica	1	0,6	
				SNC	4	2,4	
				Cardiacas	4	2,4	
	No	155	94,5				
Otras comorbilidades	Si	105	64,0	HTA	65	39,6	
				DM	32	19,5	
				Enfermedad autoinmune	24	14,6	
				Neoplasia	18	11	
				Obesidad	26	15,9	
	No	59	36,0				

4.2.1. Infecciones hospitalarias/domiciliarias (Tabla 5)

En general, los pacientes de PTI incluidos en este estudio presenten más de una infección, con diversas localizaciones.

Las infecciones hospitalarias son escasas (2,7%, n=4), ocurriendo principalmente en el tejido óseo (1,8%, n=3). La incidencia de infecciones domiciliarias es sin embargo mayor, hasta casi un tercio de los pacientes presenta al menos un tipo de infecciones domiciliarias (25,6%, n=42). Siendo la infección predominante en el entorno domiciliario la ITU (7,9%, n=13).

Tabla 5. Infecciones hospitalarias/domiciliarias

		n	%	Localización	n	%
Infección hospitalaria	Si	4	2,4	IQ	2	1,2
				Piel y tejidos	1	0,6
				Tejido óseo	3	1,8
	No	160	97,6			
Infección domiciliaria	Si	42	25,6	IQ	1	0,6
				Vías respiratorias altas	7	4,3
				Vías respiratorias bajas	10	6,1
				ITU	13	7,9
				Piel y/o tejidos	3	1,8
				Digestiva	6	3,7
				Cardiaca	3	1,9
				Neuronal	1	0,6
				Renal	1	0,6
				Herpes Zoster	1	0,6
	No	122	74,4			

4.2.2. Osteoporosis/osteopenia previa y posterior al diagnóstico de PTI (Tabla 6)

En los pacientes de PTI incluidos en el estudio, se observa que la mayoría no presentan o no consta historia de osteoporosis, ni de osteopenias antes ni después del diagnóstico de PTI. Sin embargo, entre aquellos que, si presentan estas afectaciones, se encontró que la mayoría padecían osteoporosis tanto antes (4,3%, n=7) como después (4,3%, n=7) del diagnóstico de PTI.

Tabla 6. Osteoporosis/osteopenia

		n	%			n	%
Osteoporosis/ osteopenia previa PTI	Si	10	6,1	Osteoporosis	7	4,3	
				Osteopenia	3	1,8	
	No	154	93,9				
Osteoporosis/ osteopenia post PTI	Si	11	6,7	Osteoporosis	7	4,3	
				Osteopenia	4	2,4	
	No	153	93,3				

4.2.3. Fracturas previas y posteriores al diagnóstico de PTI (Tabla 7)

En los pacientes de PTI incluidos en el estudio, se observó que la mayoría no sufrió fracturas antes, ni después del diagnóstico de PTI. Sin embargo, entre aquellos que sí, se encontró que algunos habían experimentado hasta tres fracturas diferentes durante o tras el uso de CO. Si bien, estas fracturas fueron de tipo traumático.

Tabla 7. Fracturas

		n	%	Tipo de fractura	n	%
Fracturas previas PTI	Si	8	4,9	Traumática	7	4,3
				Espontánea	1	0,6
	No	156	95,1			
Fracturas post PTI	Si	16	9,8	Traumática	16	9,8
				Espontánea	0	0,0
	No	148	90,2			

4.3. **Tratamientos recibidos (Tabla 8)**

En los pacientes incluidos en este estudio, se encontró que el tratamiento inmunosupresor más utilizado es la IGIV (61,6%, n=101).

En cuanto a los tratamientos específicos para la PTI, se observó que la mayoría de los pacientes han recibido ATPO. Además, se encontró que el 26,8% (n=44) de los pacientes recibieron más de un tratamiento específico para la PTI diferente, con una mediana de 3 líneas de tratamientos recibidas (rango: 2-5).

En relación con otros tratamientos que pueden estar asociados a la aparición de osteoporosis, el más utilizado es el omeprazol (92,1%, n=151).

Tabla 8. Tratamientos recibidos

Tipo de tratamiento	n	%	Fármaco	n	%	
Inmunosupresores	Si	110	67,1	Azatioprina	17	10,4
				Ciclofosfamida	11	6,7
				Micofenolato	4	2,4
				Rituximab	2	1,2
				Danazol	4	2,4
				IGIV	101	61,6
				Vincristina	1	0,6
				Hidroxicloroquina	12	7,3
	No	54	32,9			
Tratamiento para la PTI	Si	98	59,8	Eltrombopag	73	44,5
				Romiplostim	25	15,2
				Avatrombopag	10	6,1
				Fostamatinib	15	9,1
				Rituximab	42	25,6
	No	66	40,2			
Inductores de la osteoporosis	Si	156	95,1	Metrotexato	1	0,6
				Retinoides	5	3,0
				Neurolépticos	1	0,6
				Antiepilépticos	10	6,1
				Tiroxina	24	14,6
				Tiazolidinediona	9	5,5
				Omeprazol	151	92,1
				Heparina	29	17,7
				Diuréticos de asas	21	12,8
				ADT y ISRS	44	26,8
	No	8	4,9			

El CO que más se ha utilizado en los pacientes de este estudio es la PRD (84,8%, n=139) (Tabla 9).

Tabla 9. CO recibidos

Tratamiento con CO	Prednisona	139	84,8
	Dexametasona	74	45,1
	Metilprednisolona	26	15,9
	Deflazacort	29	17,7

En relación con la tasa de respuesta al tratamiento con CO, se observa que la mayoría (44,5%) han alcanzado una respuesta completa (>100.000 plaquetas/ μ L). (Tabla 10).

Tabla 10. Respuesta final de los CO

		n	%
Respuesta final al tratamiento con CO	Respuesta completa (>100.000 plaquetas/ μ L)	73	44,5
	Respuesta parcial (30.000-100.000 plaquetas/ μ L)	50	30,5
	Sin respuesta (< 30.000 plaquetas/ μ L)	18	11,0
	Corticodependencia	19	11,6

Nota: de la muestra total (n=164), 2 de los pacientes no se han registrado datos de respuesta final y los otros dos continúan con tratamiento con CO a día 1 de junio de 2023

4.4. Profilaxis

4.4.1. Tratamiento para la profilaxis infecciosa (Tabla 11)

Tan sólo el 25,4% (n=49) de los pacientes con PTI que precisan CO a largo plazo reciben profilaxis antiinfecciosa. Entre los pacientes que recibieron algún tipo de profilaxis se observa que la mayoría de los pacientes reciben profilaxis con Cotrimoxazol (19,5%, n=32).

Tabla 11. Profilaxis infecciosa

Profilaxis infecciosa		n	%
Cotrimoxazol	Si	32	19,5
	No	132	80,5
Aciclovir	Si	8	4,9
	No	156	95,1
Fluconazol	Si	9	5,5
	No	155	94,5
Lamivudina	Si	7	4,3
	No	157	95,7
Entecavir	Si	3	1,8
	No	161	98,2

4.4.2. Profilaxis para la osteoporosis/osteopenia (Tabla 12)

El 39,9% (n=77) de los pacientes que precisan CO a largo plazo reciben profilaxis para la osteoporosis/osteopenia. Se observa que la mayoría de los pacientes han recibido profilaxis con vitamina D (39,0%, n=64).

Tabla 12. Profilaxis para la osteoporosis/osteopenia

	Profilaxis	n	%
Vitamina D	Si	64	39,0
	No	100	61,0
Calcio	Si	52	31,7
	No	122	68,3

	Profilaxis	n	%	Fármaco	N	%
Bifosfonatos o denosumab	Si	32	19,5%	Alendronato	26	15,9
				Zolendronato	1	0,6
				Risedronato	5	3,0
				Ibandronato	2	1,2
				Denosumab	1	0,6
	No	132	80,5%			

4.5. **Evaluación de la profilaxis en infecciones hospitalarias/domiciliarias.**

4.5.1. Profilaxis en infecciones hospitalarias (Tabla 13)

La duración media del tratamiento con CO de aquellos pacientes que han padecido infecciones hospitalarias es igual a 6 años y 10 meses (2,4%, n=4). En cambio, aquellos pacientes que no han padecido infecciones hospitalarias, la duración media del tratamiento con CO es igual 2 años y 5 días (97,6%, n=160). Se puede observar que la tendencia a desarrollar infecciones hospitalarias es mayor a medida que aumenta la duración del tratamiento con CO (p=0,226).

Se encontraron diferencias entre aquellos pacientes que recibieron profilaxis y los que no, de tal manera, que el número de pacientes que había sufrido infecciones hospitalarias es significativamente mayor en aquellos que habían recibido profilaxis (6.4% frente a una 0.9%). Sin embargo, otros factores de confusión han podido influir en estos resultados probablemente aquellos pacientes que reciben profilaxis son los de mayor gravedad.

Tabla 13. Profilaxis en infecciones hospitalarias

			Profilaxis		p
			No	Si	
Infecciones hospitalarias	Si	n	1	3	0,038
		%	0,9	6,4	
	No	n	116	44	
		%	99,1	93,6	

4.5.2. Profilaxis en infecciones domiciliarias (Tabla 14)

La duración media del tratamiento con CO en los que han padecido infecciones domiciliarias es igual a 5 años, 3 meses y 14 días (25,6%, n=42). Mientras que en los pacientes que no han sufrido infecciones domiciliarias es igual a 2 años, 1 mes y 11 días (74,7%, n=122). Por lo que, se han encontrado diferencia en cuanto a la duración del tratamiento con CO en aquellos pacientes que han desarrollado infecciones frente a los que no, existiendo un aumento de casos de infección a medida que aumenta el tiempo con CO (p=0,001).

Los pacientes que realizaron profilaxis infecciosa parecen presentar cierta tendencia al desarrollo de infecciones domiciliarias en comparación con aquellos pacientes que no recibieron profilaxis (17,9% frente a un 44,7%).

Tabla 14. Profilaxis en infecciones domiciliarias

			Profilaxis		p
			No	Si	
Infecciones domiciliarias	Si	n	21	21	0,000
		%	17,9	44,7	
	No	n	96	26	
		%	82,1	55,3	

4.6. Evaluación de la profilaxis para la osteoporosis/osteopenia

4.6.1. Profilaxis para la osteoporosis (Tabla 15)

La duración media del tratamiento con CO de aquellos pacientes que han padecido osteoporosis posterior al uso de los CO es igual a 5 años y 27 días. Por otro lado, en aquellos pacientes que no han padecido osteoporosis posterior al uso de CO, la duración media del tratamiento con CO es igual 2 años, 10 meses y 1 día. Se puede observar que existe una tendencia mayor a desarrollar osteoporosis a medida que hay un mayor tiempo en tratamiento con CO (p=0,329). Esta diferencia en la duración del tratamiento sugiere la posible relación entre el uso prolongado de CO y la aparición de osteoporosis.

Los pacientes que realizan profilaxis parecen presentar cierta tendencia al desarrollo de osteoporosis. Si bien, estos datos pueden estar sesgados por una prescripción de estos fármacos a aquellos pacientes que de entrada tienen un elevado riesgo de osteoporosis.

Tabla 15. Profilaxis para la osteoporosis

			Profilaxis		p
			No	Si	
Osteoporosis post CO	Si	n	2	6	0,063
		%	2,2	8,5	
	No	n	91	65	
		%	97,8	91,5	

4.6.2. Profilaxis para la osteopenia (Tabla 16)

En cuanto a los pacientes que han padecido osteopenia posterior al uso de CO, la duración media del tratamiento es igual a 4 años, 7 meses y 4 días. A diferencia de los pacientes que no han sufrido osteopenia, que la duración media del tratamiento es igual a 2 años, 10 mes y 23 días. Se puede observar que existe una tendencia mayor a desarrollar osteopenia a medida que hay un mayor tiempo en tratamiento con CO ($p=0,105$). Esta diferencia en la duración del tratamiento sugiere la posible relación entre el uso prolongado de CO y la aparición de osteopenia.

Al igual que con los pacientes que desarrollaron osteoporosis, los pacientes que recibieron profilaxis tienen una tendencia a desarrollar osteopenia.

Tabla 16. Profilaxis para la osteopenia

			Profilaxis		p
			No	Si	
Osteopenia post CO	Si	n	1	4	0,092
		%	1,1	5,6	
	No	n	92	67	
		%	98,9	94,4	

5. Conclusiones

1. El tratamiento con CO a dosis elevadas es un tratamiento con unas tasas de respuesta completas (plaquetas ≥ 100.000) adecuadas en pacientes con PTI, por lo que constituye el primer escalón terapéutico en la PTI.
2. Los pacientes con PTI pueden presentar distintos episodios a lo largo de su vida por lo que el tratamiento con dosis elevadas de CO a largo plazo en pacientes con PTI aumenta el riesgo de sufrir infecciones domiciliarias.
3. Se observa una tendencia a un mayor riesgo de desarrollo de osteoporosis/osteopenia en pacientes con CO a medida que se incrementa la exposición a los mismos.
4. El porcentaje de pacientes con PTI en tratamiento con CO a largo plazo que recibe profilaxis antiinfecciosa y/o para la osteoporosis/osteopenia es bajo. Por lo que es preciso que se implementen protocolos que valoren el uso de tratamiento profiláctico para evitar potenciales efectos adversos.

6. Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AMPS). Ficha técnica del Fluconazol 2022a. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64622/64622_ft.pdf].
2. AEMPS. Ficha técnica de la Lamivudina 2022b. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70913/70913_ft.pdf].
3. AEMPS. Ficha técnica de la Azatioprina 2021a. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/50043/FT_50043.pdf].
4. AEMPS. Ficha técnica del Cotrimoxazol 2021b. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/48671/48671_ft.pdf].
5. AEMPS. Ficha técnica del Aciclovir 2021c. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62294/62294_ft.pdf].
6. AEMPS. Ficha técnica del Entecavir 2017. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82134/82134_ft.pdf]
7. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Avatrombopag (Doptelet®) en el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica. 2022d. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-deavatrombopag-doptelet-en-el-tratamiento-de-la-trombocitopenia-inmune-primaria-cronica/]
8. Agencia Española de Pediatría. Micofenolato motefil. 2021. Disponible en: [https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/micofenolato-mofetil]
9. Alpdogan Ö, Budak-Alpdogan T, Ratip S, Firatli-Tuglular T, Tanriverdi S, Karti S, et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1998;103:1061–3. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1998.01096.x>.
10. Beléndez, C., Cela, E., & Galarón, P. (2009). Tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática. *Anales de Pediatría Continuada*, 7(3), 156-160.
11. Berris KK, Repp AL, Kleerekoper M. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:446. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3282f15407>.

12. Briot K. Bone and glucocorticoids. *Ann Endocrinol* 2018;79:115–8. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.04.016>
13. Briot K, Roux C. Ostéoporose cortico-induite [Corticosteroid-induced osteoporosis]. *Rev Med Interne*. 2013 May;34(5):315-23. French. doi: 10.1016/j.revmed.2012.11.005. Epub 2012 Dec 10. PMID: 23238181.
14. Carbonell, C., Díez, A., Calaf, J., Caloto, M. T., Nocea, G., & Lara, N. (2012). Pauta de tratamiento inicial en pacientes con osteoporosis: uso de antirresortivos y suplementos farmacológicos (calcio y vitamina D) en la práctica clínica. *Reumatología Clínica*, 8(1), 3-9.
15. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* 2011;335:2–13. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.04.005>.
16. Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, Vincent AJ, Wong P, Milat F. Secondary Osteoporosis. *Endocr Rev* 2022;43:240–313. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab028>.
17. Edelmann DZ, Knobel B, Virag I, Meytes D. Danazol in non-splenectomized patients with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Postgrad Med J*. 1990 Oct;66(780):827-30. doi: 10.1136/pgmj.66.780.827. PMID: 2099421; PMCID: PMC2429727.
18. Espinoza-Valdespino, L., García-Reyes, B., Nava-Zavala, A. H., & Rubio-Jurado, B. (2016). Generalidades en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune. *El Residente*, 11(1), 28-35.
19. García-Stivalet LA, Muñoz-Flores A, Montiel-Jarquín AJ, Barragán-Hervella RG, Bejarano-Huertas R, García-Carrasco M, López-Colombo A. Análisis de 200 casos clínicos de púrpura trombocitopénica idiopática [Clinical analysis of 200 cases of idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014 May-Jun;52(3):322-5. Spanish. PMID: 24878093.
20. Carranza, F. H., Gimeno, E. J., & Guerra, G. M. D. (2000). Bases moleculares del mecanismo de acción de los bifosfonatos. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*, 9(5), 169-171.
21. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L, Vianelli N, Avvisati G, Rodeghiero F, Amendola A, Baronci C, Carbone C, Quattrin S, Fioritoni G, D'Alfonso G, Mandelli F; Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (GIMEMA) Thrombocytopenia Working Party.

- Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*. 2007 Feb 15;109(4):1401-7. doi: 10.1182/blood-2005-12-015222. Epub 2006 Oct 31. PMID: 17077333.
22. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015 Sep;173(3):R131-51. doi: 10.1530/EJE-15-0118. Epub 2015 May 13. PMID: 25971649; PMCID: PMC4534332.
23. Monteagudo, E., Astigarraga, I., Cervera, Á., Dasí, M. A., Sastre, A., Berruero, R., ... & of the Spanish, P. W. G. (2019). Protocol for the study and treatment of primary immune thrombocytopenia: ITP-2018. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 91(2), 127-e1.
24. Edo, L. P. (2011). La inhibición del RANKL en el tratamiento de la osteoporosis: denosumab. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*, 12(1), 27-30.
25. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001 May 1;97(9):2549-54. doi: 10.1182/blood.v97.9.2549. PMID: 11313240.
26. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812. PMID: 31770441; PMCID: PMC6880896.
27. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168-86. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565. Epub 2009 Oct 21. PMID: 19846889.

28. Rang & Dale. Farmacología 9^o edición. Elsevier 2020. Disponible en: [<https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9788491135586000342>].
29. Ruiz Gil W. Diagnóstico y tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunológica. *Rev Medica Hered* 2015;26:246–55.
30. Zhou Z, Yang R. Rituximab treatment for chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Jan;65(1):21-31. doi: 10.1016/j.critrevonc.2007.06.007. Epub 2007 Jul 30. PMID: 17681784.