

Eltrombopag para trombocitopenia crónica inmune en un paciente tratado previamente con romiplostim

Trombopag for chronic immune thrombocytopenia in a patient previously treated with romiplostim

Sr. Director:

La trombocitopenia crónica inmune (TCI), denominada anteriormente púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)¹, es un trastorno hematológico autoinmune en el cual se forman anticuerpos antiplaquetarios que aceleran la destrucción de las plaquetas y simultáneamente disminuyen su producción. Como consecuencia, se obtienen recuentos de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ y pueden producirse hemorragias moderadas e incluso graves².

Una revisión reciente de estudios realizados principalmente en Europa estimó que la incidencia de esta patología es de 3,3 por cada 100.000 adultos/año³.

El objetivo del tratamiento persigue revertir y evitar las hemorragias manteniendo la cifra de plaquetas en un nivel seguro (superior a $20-30 \times 10^9/L$).

Romiplostim y eltrombopag son fármacos desarrollados recientemente, que mimetizan la acción de la trombopoyetina. Ambos están indicados en el tratamiento de PTI en pacientes esplenectomizados refractarios a otros tratamientos o como segunda línea en pacientes no subsidiarios de cirugía.

A continuación se describe un paciente con TCI severa multirrefractaria que fue tratado satisfactoriamente con eltrombopag tras haber fracasado el tratamiento con romiplostim.

Varón de 52 años con antecedentes clínicos de esclerodermia y TCI acude al hospital por una hemorragia digestiva secundaria a telangiectasias en mucosa intestinal. El paciente fue diagnosticado de TCI tres años antes, recibiendo entonces tratamiento corticoideo sin respuesta seguido por la administración de inmunoglobulina inespecífica (Igiv) y rituximab i.v.

Al ingreso el paciente presentó cifras de plaquetas de $13 \times 10^9/L$, por lo que se le administró Igiv (1 g/kg/24h durante dos días) y soporte transfusional como tratamiento de la trombopenia, con buena evolución por lo que recibió el alta para seguimiento ambulatorio.

Transcurrido un mes sufrió una nueva hemorragia digestiva acompañada de inestabilidad hemodinámica y trombopenia severa ($< 5 \times 10^9/L$). Se inició corticoterapia oral (prednisona 1 mg/kg/día) y un nuevo ciclo de Igiv a la que se añadió rituximab (375 mg/m²). Aunque la hemorragia digestiva cedió el paciente mantuvo la trombopenia severa. Tras dos dosis de rituximab sin respuesta se inició tratamiento con romiplostim i.v. a dosis de 1 mcg/kg semanal y aunque presentó un ascenso inicial en el número de plaquetas hasta $41 \times 10^9/L$ fue preciso escalar la dosis hasta 5 mcg/kg por falta de respuesta. Posteriormente, el paciente sufrió un tromboembolismo pulmonar (TEP), motivo por el que, tras cinco meses de tratamiento con romiplostim, éste se suspendió y se inició tratamiento anticoagulante. Para mantener cifra de plaquetas se administraron varios pulsos de Igiv, y a los tres meses del episodio de TEP se realizó una esplenectomía laparoscópica. Tres semanas después, debido a la persistencia de trombopenia grado IV ($1,8 \times 10^9/L$) a pesar de todas las medidas adoptadas, se inició tratamiento con eltrombopag con dosis de 50 mg/día. El paciente no presentaba alteraciones hepáticas ni infecciones víricas intercurrentes (VIH, VHC y H. pylori). Desde entonces el paciente ha recibido eltrombopag vía oral, manteniendo cifras por encima del objetivo terapéutico (figura 1) sin presentar complicaciones hemo-

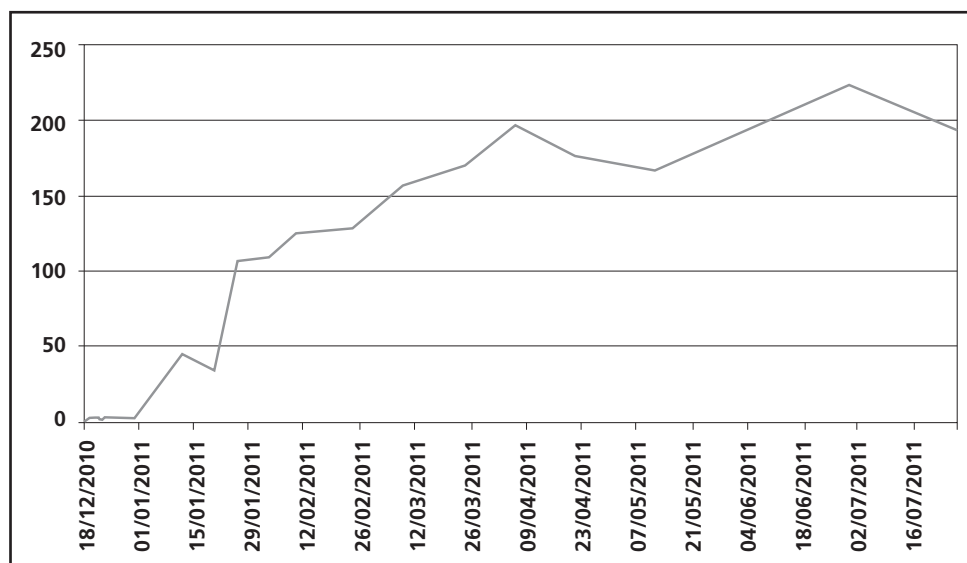


Figura 1. Evolución de las plaquetas ($\times 10^9/L$).

rrágicas ni nuevos ingresos hospitalarios en los nueve meses de seguimiento. Durante este periodo el paciente recibió terapia corticoidea concomitante y no recibió tratamiento profiláctico para evitar accidentes tromboembólicos. No se registró ninguna reacción adversa e incluso se produjo una reducción en la dosis de eltrombopag por motivos de eficacia terapéutica.

El tratamiento de la TCI engloba aproximaciones tanto farmacológicas como quirúrgicas. Así las guías clínicas publicadas recientemente recomiendan como primera línea de tratamiento el uso de corticoides, Igiv y anti-D en los pacientes Rh positivos. En segunda línea, estas guías recogen como opciones preferentes la esplenectomía o el tratamiento farmacológico agonistas de los receptores de trombopoyetina⁴.

El objetivo del tratamiento en pacientes con TCI severa es prevenir el sangrado, manteniendo el recuento de plaquetas $> 30 \times 10^9/L$. Los corticoides sólo inducen respuestas duraderas en una tercera parte de los pacientes, mientras que con la administración de Igiv o Anti-D se obtienen respuestas rápidas pero transitorias en la mayoría de los pacientes. Entre los pacientes refractarios a estas terapias la esplenectomía es una opción con una tasa de éxito del 66%, con repuestas sostenidas pero pueden aparecer complicaciones infecciosas, así como recaída a largo plazo. En estos pacientes rituximab puede conseguir tasas de respuestas del 30 al 40%⁵.

Sin embargo, no existe un consenso establecido sobre la secuencia óptima de los tratamientos y el tratamiento debe ser individualizado en función de factores como el riesgo de sangrado, comorbilidades, tolerancia a los efectos adversos y estilo de vida.

Los fármacos trombopoyéticos constituyen el avance más reciente en la terapéutica de esta patología. Algunos autores sugieren que la administración de estos tratamientos permite mantener recuentos plaquetarios seguros de manera que puede evitarse durante largos periodos la esplenectomía y por tanto las posibles complicaciones derivadas de tipo perioperatorio o vascular a largo plazo (tromboembolismo/aterosclerosis, hipertensión pulmonar arterial)⁶. El paciente descrito recibió tratamiento con romiplostim de manera previa a la esplenectomía.

Los agentes trombopoyéticos, romiplostim y eltrombopag actúan sobre el receptor de trombopoyetina pero con pequeñas diferencias en su mecanismo de acción. Así, romiplostim se une este receptor de manera competitiva con la trombopoyetina endógena, mientras que eltrombopag se une al dominio transmembrana del receptor de trombopoyetina. Por tanto eltrombopag no compite con la trombopoyetina endógena y tiene un efecto al menos aditivo con la trombopoyetina endógena que ha sido demostrado en cultivos tisulares y modelos preclínicos⁷. Este hecho permite apuntar la posibilidad de que no exista resistencia cruzada entre ambos fármacos, argumento en que se apoya el ensayo RAISE para tratar con eltrombopag a pesar del fracaso de romiplostim⁸. En

este sentido, Aoki et al comunicaron recientemente el caso de un paciente que respondió a romiplostim tras un tratamiento fallido con eltrombopag⁹. En nuestro conocimiento nuestra comunicación es la primera que describe la circunstancia contraria.

Por otro lado, romiplostim estimula la unidad formadora de colonias de megacariocitos de manera dosis-dependiente. Por ello la dosis administrada debe incrementarse paulatinamente hasta obtener el objetivo terapéutico hasta una dosis máxima de 10 g/kg/semana. El paciente descrito no llegó a estas dosis debido a que sufrió un TEP y tal vez este hecho pudo comprometer la eficacia del tratamiento.

Aunque la respuesta fue casi nula con romiplostim a la dosis de 5 mcg/kg/semana la respuesta a eltrombopag se produjo a dosis bajas.

El tratamiento con eltrombopag supone una opción efectiva en el tratamiento de TCI multirrefractaria y puede considerarse su utilización incluso tras el fracaso del tratamiento con romiplostim.

Bibliografía

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113:2386.
2. Cooper N, Bussell J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2006;133(4):364-74.
3. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010;85(3):174-80.
4. Sanz MA, Vicente V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(6):261.e1-e17.
5. Nurden AT, Viallard JF, Nurden P. New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 2009;373(9674):1562-9.
6. Kuter DJ. Biology and chemistry of thrombopoietic agents. *Semin Hematol*. 2010;47(3):243-8.
7. Stasi R, Newland A, Thornton P, Pabinger I. Should medical treatment options be exhausted before splenectomy is performed in adult ITP patients? A debate. *Ann Hematol*. 2010;89(12):1185-95.
8. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377(9763):393-402.
9. Aoki T, Harada Y, Matsubara E, Suzuki T, Oyama T, Kasai M, et al. Thrombopoietin receptor agonists in refractory immune thrombocytopenia: differential responses to eltrombopag and romiplostim: a case report and possible explanations. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(6):729-32.

B. Rodríguez Vargas^{1*}, J. Serna Pérez² y T. Bermejo Vicedo³

^{1,2}Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria, Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ³Doctora en Farmacia, Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria, Jefe de Servicio, Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: blanca.rodriguez@fjd.es (Blanca Rodríguez Vargas)

Recibido el 14 de octubre de 2012; aceptado el 25 de marzo de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.548