

Administración de eltrombopag en un paciente pediátrico con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica

Chávez-Trillo C¹, Enríquez-Ramos MS²

Resumen

La trombocitopenia inmunitaria primaria es un trastorno autoinmunitario adquirido que resulta en la destrucción de plaquetas mediada por anticuerpos. Los pacientes pediátricos por lo general se caracterizan por tener una evolución benigna, con remisión espontánea; sin embargo, algunos pacientes evolucionarán a una forma crónica, que puede ser resistente a las primeras líneas de tratamiento, por lo que recientemente se aprobó la administración de nuevos agentes trombopoyéticos, como romiprostim y eltrombopag para el tratamiento alternativo de trombocitopenia inmunitaria primaria crónica (TIPC) en niños. En este trabajo se comunica el caso de un paciente de ocho años de edad con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica y su evolución con la administración de eltrombopag, que, al parecer, es un tratamiento seguro y bien tolerado que favorece el aumento en el número de plaquetas en función de la dosis.

PALABRAS CLAVE: trombocitopenia inmunitaria primaria, trombocitopenia inmunitaria primaria crónica, agonistas del receptor de la trombopoyetina, eltrombopag.

Rev Hematol Mex. 2017 Jan;18(1):36-40.

Use of eltrombopag in a pediatric patient with primary immune thrombocytopenia.

Chávez-Trillo C¹, Enríquez-Ramos MS²

Abstract

The primary immune thrombocytopenia (PIT) is an acquired autoimmune disorder that results in the destruction of platelets mediated by antibodies. Pediatric patients are usually characterized by having a benign evolution, with a spontaneous remission. However, some patients will evolve to a chronic form, which may be refractory to the first lines of treatment, whereby recently was approved the use of

¹ Hospital Star Médica Chihuahua, Chihuahua, México.

² Estudiante de Medicina de la Universidad La Salle.

Recibido: noviembre 2016

Aceptado: enero 2017

Correspondencia

Dr. Carlos Chávez Trillo
chaveztrillo@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Chávez-Trillo C, Enríquez-Ramos MS. Administración de eltrombopag en un paciente pediátrico con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica. Rev Hematol Mex. 2017 ene;18(1):36-40.

new thrombopoietic agents, such as romiplostim and eltrombopag, an alternative treatment for the chronic primary immune thrombocytopenia (CPIT) in children. In this investigation it is reported the case of an 8-year patient with CPIT and his evolution using eltrombopag, which seems to be a safe and well tolerated treatment due to an increase of the number of platelets in function of the dose.

KEYWORDS: primary immune thrombocytopenic; chronic primary immune thrombocytopenia; thrombopoietin receptor agonists; eltrombopag

¹ Hospital Star Médica Chihuahua, Chihuahua, México.

² Estudiante de Medicina de la Universidad La Salle.

Correspondence

Dr. Carlos Chávez Trillo
chaveztrillo@gmail.com

ANTECEDENTES

La trombocitopenia inmunitaria primaria es una enfermedad autoinmunitaria adquirida que afecta a niños y adultos, caracterizada por la destrucción aumentada de plaquetas a nivel esplénico mediada por autoanticuerpos; adicionalmente, estos anticuerpos (IgG) se unen a las glicoproteínas de membrana en las plaquetas (GPIIb/IIIa, GPIb/IX o GPIa/IIa),¹ causando cambios apoptóticos en los megacariocitos, ocasionando una menor producción de plaquetas² y, como resultado, un recuento plaquetario disminuido ($<100 \times 10^9/L$). La trombocitopenia inmunitaria primaria puede clasificarse según la evolución en diagnóstico reciente (desde el momento del diagnóstico hasta los tres meses), persistente (pacientes que no alcanzan remisión espontánea o que no la mantienen después de suspender el tratamiento iniciado en un lapso de 3 a 12 meses) y crónica (pacientes que continúan con trombocitopenia >12 meses). Otra clasificación es según su gravedad, que está determinada con base en la presencia o ausencia de síntomas de sangrado.³ El principal problema de esta enfermedad es el alto riesgo de hemorragias que no siempre se relaciona con el número de plaquetas existentes en la sangre, porque la mayoría de los pacientes están asintomáticos o con petequias, hematomas o equimosis aislados

en piel y mucosas; no obstante, entre 0.1 y 0.5% de los casos pueden padecer hemorragias más graves a nivel cutáneo, mucoso, gastrointestinal o incluso intracerebral.⁴ También es importante descartar otras causas que originen trombocitopenia secundaria, como VIH, infección por virus de la hepatitis C y citomegalovirus, entre otras enfermedades inmunológicas, autoinmunitarias o por fármacos, debido a que el diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria primaria se hace por exclusión.⁵

En relación con el tratamiento, se ha demostrado que los glucocorticoides e inmunoglobulinas incrementan los recuentos de plaquetas en la trombocitopenia inmunitaria primaria mediante la reducción de su destrucción. Sin embargo, la producción de plaquetas con el tratamiento de primera línea es a menudo imperceptible y ha llevado a la administración de tratamientos que mejoran la trombopoyesis.² En la actualidad se cuenta con tratamientos específicos, como los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-AR), que desde 2008 están disponibles como una opción de tratamiento no inmunosupresor para pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria.⁶ Los TPO-AR tienen mecanismos de acción diferentes a los de otros tratamientos prescritos contra la trombocitopenia inmunitaria primaria, debido a

que principalmente aumentan la producción de plaquetas y tienen quizás un efecto en la respuesta inmunitaria.⁷

La trombocitopenia inmunitaria primaria raramente se observa en niños,⁸ pero cuando los afecta, se ha reportado que incluso 80% evoluciona de forma benigna, con remisiones espontáneas en la mayoría de los casos durante los primeros 6 a 12 meses a partir del diagnóstico.⁹ Asimismo, incluso 20% de los pacientes evoluciona a la forma crónica, que puede ser resistente a las primeras líneas de tratamiento o éstos pueden tener efectos adversos que complican su administración a largo plazo. En estos pacientes los tratamientos de segunda línea, como la esplenectomía, no se recomiendan por el riesgo de infección y sepsis bacteriana, por lo que recientemente se han administrado agonistas del receptor de la trombopoyetina (eltrombopag y romiprostim) como tratamiento alternativo.⁹ La administración de agonistas del receptor de la trombopoyetina como tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria ha demostrado seguridad y eficacia en adultos.⁷ En población pediátrica se aprobó por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos y actualmente representa una nueva opción de tratamiento;¹⁰ sin embargo, hay pocos estudios publicados acerca de la administración de agonistas del receptor de la trombopoyetina en niños y tampoco hay datos en población pediátrica mexicana.¹

En este trabajo se reporta el caso de un paciente de ocho años de edad con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica y su evolución con la administración de eltrombopag (agonista del receptor de la trombopoyetina).

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de ocho años de edad con diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria primaria desde mayo de 2014, que inició con

epistaxis y petequias, sin reportar otros hallazgos adicionales, con cuenta inicial de plaquetas de 20,000/mcL, por lo que recibió tratamiento de primera línea con esteroide e inmunoglobulina, obteniendo buena respuesta de manera inicial; no obstante, tuvo recaídas en diferentes ocasiones, que se trataron con esteroide, inmunoglobulina y vincristina, con respuesta parcial al tratamiento.

Ante las constantes recaídas acudió a valoración para una segunda opinión 15 meses después de su diagnóstico inicial. A la exploración física el paciente tenía peso de 22.3 kg, con escasas petequias en los miembros inferiores y equimosis en sitios expuestos de las extremidades, sin otros datos de relevancia. El laboratorio reportó: hemoglobina (Hb) 14.3 g/dL, hematocrito (Hto) 42.1%, leucocitos (Leu) 6,543/mcL, neutrófilos (Neu) 3,598/mcL y plaquetas (Plt) 23,000/mcL.

Dados los antecedentes de múltiples tratamientos previos y por tener un peso menor a 25 kg, se decidió iniciar tratamiento con eltrombopag a dosis de 25 mg al día (175 mg a la semana). Durante el seguimiento, dos semanas más tarde, se apreció una cifra de plaquetas en límites normales (170,000/mcL). Sin embargo, en los exámenes de laboratorio posteriores nuevamente tuvo descenso de las plaquetas hasta 54,000/mcL, por lo que se realizó ajuste de la dosis a 50 mg al día (350 mg a la semana), con posterior recuperación de la cuenta de plaquetas, alcanzando valores en intervalos de normalidad (Cuadro 1). No hubo efectos secundarios evidentes, las pruebas de función hepática fueron normales (Cuadro 2) y no tuvo eventos hemorrágicos de ningún tipo. A los nueve meses del inicio del tratamiento con eltrombopag, al paciente se le encontró una cuenta plaquetaria de 425,000/mcL, con dosis de 200 mg a la semana. El paciente continuó con tratamiento con eltrombopag en días alternos, sin administración de otras terapias y sin efectos secundarios evidentes.

DISCUSIÓN

Alrededor de 20 a 25% de los niños con trombocitopenia inmunitaria primaria de diagnóstico reciente padecerá la enfermedad crónica. Debido al alto efecto de la trombocitopenia inmunitaria primaria en la vida diaria de un niño, el tratamiento debe ser efectivo en el curso clínico de la enfermedad, lamentablemente en la bibliografía existe poca evidencia para encontrar una estrategia adecuada de tratamiento para la población infantil.⁸ El mejor enfoque para el tratamiento es el que puede personalizarse a cada paciente, lo que se determina con la evidencia encontrada en el recuento de plaquetas, edad, cuadro clínico, duración, estilo de vida, antecedente familiar y consideraciones económicas.¹¹

Los agentes inmunosupresores e inmunomoduladores son el tratamiento de primera línea contra la trombocitopenia inmunitaria primaria, aunque hay un porcentaje importante de pacientes que recaen o padecen trombocitopenia inmunitaria primaria crónica. Los corticoesteroides son un buen ejemplo debido a que repercuten directamente en el aumento de plaquetas en 80 a 90%; no obstante, el recuento de plaquetas cae de nuevo en 90% de los casos cuando se trata de trombocitopenia inmunitaria primaria crónica y principalmente se debe a que su efecto es transitorio, lo que hace que las plaquetas regresen a concentraciones basales.¹² La duración y la dosis de estos fármacos se establece por la respuesta del paciente y los efectos adversos que puede padecer con el tratamiento con corticoesteroides (insomnio, retraso en el crecimiento, gastritis, infecciones oportunistas, etc.) e inmunoglobulinas (ocasionan reacciones por la infusión, toxicidad renal y en pocas ocasiones meningitis aséptica).¹¹ Por tanto, se tiene la necesidad de un tratamiento alternativo.⁶

Los nuevos agentes trombopoyéticos, como romiprostim y eltrombopag, aprobados para el

tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria crónica en niños mayores de seis años de edad, han demostrado buena eficacia y buen perfil de seguridad en población pediátrica.⁷ A pesar de estos resultados, es importante tener en cuenta los efectos adversos más comunes que pueden ocurrir con su administración, como: cefalea, náuseas y vómito, al igual que los efectos adversos más significativos: depósito de reticulina en la médula ósea, toxicidad hepática (con eltrombopag), trombocitopenia de "rebote" (descenso de los valores plaquetarios al suspender el tratamiento) y evento tromboembólico arterial o venoso (sólo un caso reportado en niños).¹ Se ha descrito que el romiprostim incrementa el número de plaquetas de manera considerable, con menos efectos adversos y menor necesidad de esplenectomía en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria resistente al tratamiento.⁵

Por falta de estudios que evalúen su administración a largo plazo deben tomarse en cuenta ciertas precauciones, por tanto,⁴ antes de iniciar cualquiera de estos medicamentos, los pacientes deben tener valores del recuento sanguíneo y pruebas de función hepática como referencia; además, debe llevarse un control periódico para evaluar el recuento de plaquetas, lo que puede hacerse semanalmente, seguido por cada dos semanas para un buen ajuste de dosis y a continuación se vigila mensualmente una vez que se ha alcanzado una dosis estable para su seguimiento. Aunque no existen directrices de consenso respecto a la frecuencia de la vigilancia de la médula ósea por el depósito de reticulina, los autores recomiendan examinarla al menos una vez al año.¹

En relación con el caso reportado, el tratamiento alternativo con eltrombopag contra trombocitopenia inmunitaria primaria crónica parece ser seguro y bien tolerado, a causa del aumento considerable en el número de plaquetas en función de la dosis (Cuadro 1), considerando una dosis máxima de 75 mg/día,¹ y al vigilar la función he-

Cuadro 1. Citometría hemática y dosis de eltrombopag

Administración de eltrombopag	HB	Hto	Leu	Neu	Plt	Dosis semanal
Inicio	14.3	42.1	6,543	55	23,000	175
Semana 2	14.6	42.9	7,490		170,000	175
Mes 1	14	40.2	5,680		95,000	175
Mes 2	14.9	44	8,280		54,000	175
Mes 3	14.4	42	7,240	50.2	259,000	350
Mes 5	14.7	42.5	7,250		302,000	350
Mes 6	13.9	41.1	7,770	4,506	620,000	350
Mes 7	14	40.1	6,500	3,510	478,000	200
Mes 8	14.5	42.2	5,550	2,392	179,000	200
Mes 9	13.9	41.2	6,000	2,790	234,000	200
Mes 10	13.7	40.5	45,820	2,910	425,000	200

La dosis de eltrombopag se dio en función de los resultados del recuento de plaquetas que se obtuvieron a las dos semanas y posteriormente cada mes.

pática con la evaluación de las enzimas (Cuadro 2) no han ocurrido efectos adversos por toxicidad (eventual con la administración de eltrombopag); sin embargo, se necesita realizar estudios con mayor número de pacientes para determinar la dosis ideal y establecer la frecuencia de efectos adversos, así como la gravedad de los mismos.

Cuadro 2. Pruebas de función hepática

Administración de eltrombopag	DHL	TGO	TGP	BT	BI
Mes 3	466	27	12	0.2	0.1
Mes 6	404	25	13	0.6	0.39
Mes 9	425	22	10	0.7	0.4

Las pruebas de función hepática (deshidrogenasa láctica [DHL], aspartato aminotransferasa [TGO], alanino aminotransferasa [TGP], bilirrubina total [BT] y bilirrubina indirecta [BI]) se realizaron cada tres meses.

REFERENCIAS

1. Garzon A, Beau W. Use of thrombopoietin receptor agonists in childhood immune thrombocytopenia. *Front Pediatr* 2015;70(3).
2. Bussel J, Cheng G, Saleh M, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357:223-747.
3. Monteagudo E, Fernández R, Sastre A, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). *AEP* 2011;74(6):414.e1-414.e8.
4. Del Olmo M, Ruades N. Nuevas estrategias terapéuticas en trombocitopenia inmune en adultos y niños. Agentes análogos de la trombopoietina. *SAH* 2014;18(2):140-150.
5. Canché A, Salcido P, Cedillo M, et al. Actualidades en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática. *Med Int Méx* 2012;28(2):171-176.
6. Metjian A, Abrams C. New advances in the treatment of adult chronic immune thrombocytopenic purpura: role of thrombopoietin receptor-stimulating agents. *Dovepress* 2009;3:499-513.
7. Grainger J, Locatelli F, Chotsampangcharoen T, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *CrossMark* 2015;386:1649-58.
8. Heitink K, Nijsten J, Boonacker C, et al. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014;22(124):3295-3307.
9. Kistanguri G, McCrae K. Immune thrombocytopenia. *NIH* 2013;27(3):495-520.
10. Novartis gains FDA approval for Promacta® providing new option for children, ages 6 and older, with chronic ITP, a rare blood disorder. Novartis International AG. 2015.
11. Warrier R, Chauhan A. Management of immune thrombocytopenic purpura: An update. *Academic Division of Ochsner J* 2012;12:221-227.
12. Rice L. Treatment of immune thrombocytopenic purpura: focus on eltrombopag. *Dovepress* 2009;3:151-157.