

Romiplostim en trombocitopenia asociada a VIH refractaria a tratamiento

MOLINA CABEZUELO M, DE ANDRÉS MORERA S, TESTILLANO BARRERO ML, HERRERO AMBROSIO A

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

Fecha de recepción: 25/04/2018 - Fecha de aceptación: 10/06/2018

RESUMEN

La trombocitopenia es una complicación que se presenta en un 9,2% de pacientes con VIH, aumentando hasta un 21,2% en pacientes con SIDA. Presentamos el caso de una paciente con trombocitopenia asociada a VIH (VIH-TP) con

trombocitopenia grave refractaria a tratamiento con corticoides, inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y eltrombopag, que fue tratada satisfactoriamente con romiplostim evitando así un tratamiento más agresivo como es la esplenectomía.

Palabras clave: **Trombocitopenia, VIH, tratamiento farmacológico, romiplostim, eltrombopag, oseltamivir.**

Romiplostim for the treatment of refractory HIV-associated thrombocytopenia

SUMMARY

Thrombocytopenia is a complication that occurs in 9.2% of patients with HIV, in-

creasing up to 21.2% in patients with AIDS. We report the case of a patient with HIV-associated thrombocytopenia

(HIV-TP) with severe thrombocytopenia refractory to treatment with corticosteroids, intravenous immunoglobulin (IVIg) and eltrombopag, which was successfully treated with romiplostim, avoiding a more aggressive treatment such as splenectomy.

Key words: **Thrombocytopenia, HIV, drug therapy, romiplostim, eltrombopag, oseltamivir.**

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia es una complicación que se presenta en un 9,2% de pacientes con VIH, aumentando hasta un 21,2% en pacientes con SIDA. Recuentos bajos de CD4 se asocian a un descenso en los niveles de plaquetas¹. La presentación es similar a la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) pero con menor severidad².

Los mecanismos por lo que se produce la trombocitopenia son: destrucción periférica de plaquetas inmuno-mediada (similar a PTI) y producción alterada de plaquetas en médula ósea (MO) por infección de megacariocitos².

Presentamos el caso de una paciente con trombocitopenia asociada a VIH (VIH-TP) con trombocitopenia grave refractaria a tratamiento con corticoides, inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y eltrombopag.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 41 años con VIH en estadio C3³ desde 2007, diagnosticada de VIH-TP en junio de 2012 y co-infectada por VHC genotipo 4 con fibrosis F2. Como antecedentes personales destacan sarcoma Kaposi cutáneo, tuberculosis ganglionar, sífilis secundaria y meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*.

En el momento del ingreso se encuentra en tratamiento con lamivudina 300 mg/día, abacavir 300 mg cada 12 horas y dolutegravir 50 mg/día para el control del VIH, ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg/día para el tratamiento de VHC (duración total del tratamiento 24 semanas), eltrombopag 50 mg/24 h y oseltamivir 75 mg/12 h para el tratamiento de la VIH-TP y fluconazol 800 mg/24 h. La paciente había mantenido una baja adherencia al tratamiento antirretroviral, pre-

sentando puntualmente valores de carga viral (CV) por debajo de 20 copias y niveles de CD4 por encima de 200 células/μL.

La evolución de los niveles de plaquetas desde diciembre de 2008 hasta junio de 2017 es inversa a la CV como se recoge en la Figura 1.

En junio de 2014 inicia tratamiento para la VIH-TP con IGIV y prednisona 10 mg/24 h; en septiembre de 2014 se cambia a prednisona en monoterapia hasta que se suspende en julio de 2016 y se inicia tratamiento con eltrombopag 50 mg/24 h, asociando en septiembre oseltamivir 75 mg/12 h. No recibió tratamiento previo para el tratamiento del VHC.

La paciente ingresa en septiembre de 2016 por cuadro confusional agudo secundario a síndrome de reconstitución inmune asociado a meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*, intensa cefalea, diarrea por *Clostridium difficile* y recuento plaquetario de $20 \times 10^3/\mu\text{L}$. Durante el ingreso se registraron los niveles de plaquetas (plaquetas $\times 10^3/\mu\text{L}$) y los tratamientos recibidos para el control de la VIH-TP (Figura 2). La paciente recibe 10 concentrados de plaquetas, dos dosis de IGIV 1 g/Kg de peso, dos dosis de eltrombopag 25 mg/24 h (suspendido por fracaso previo) y 5 dosis de romiplostim 1 μg/kg/semanal.

Durante el ingreso se realiza un estudio de cinética plaquetaria⁴ donde se observa acortamiento de la vida media plaquetaria y patrón de secuestro esplénico.

En noviembre de 2016 es dada de alta tras obtener respuesta parcial con recuentos plaquetarios sostenidos.

La paciente mantiene niveles plaquetarios por encima de $50.000/\mu\text{L}$ hasta finales de junio de 2017 (Figura 1), momento en el que reinicia tratamiento con romiplostim por nuevo descenso plaquetario.

Figura 1. Evolución de los niveles de plaquetas y la carga viral

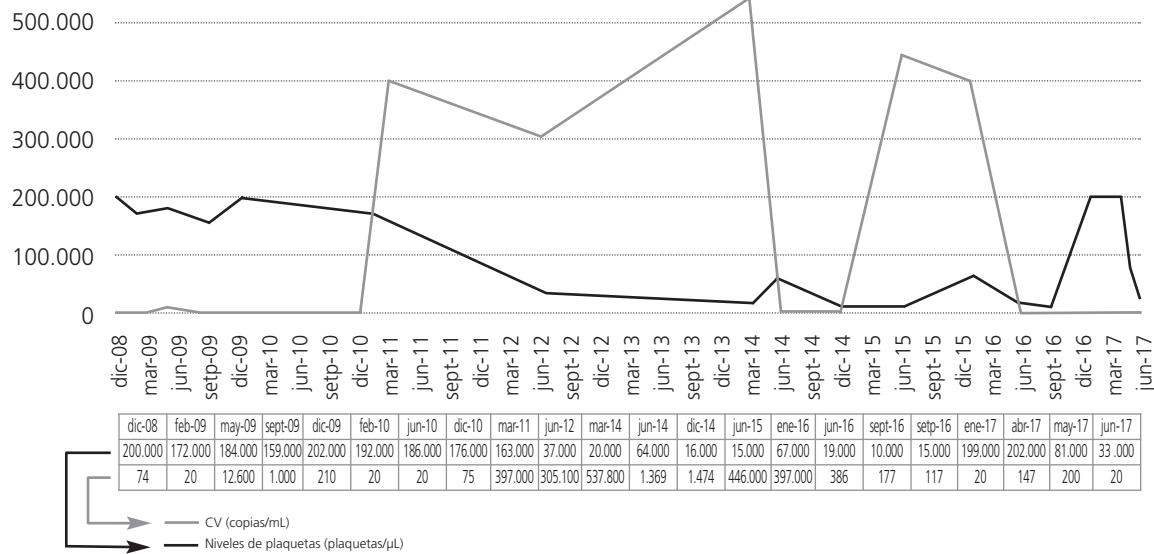
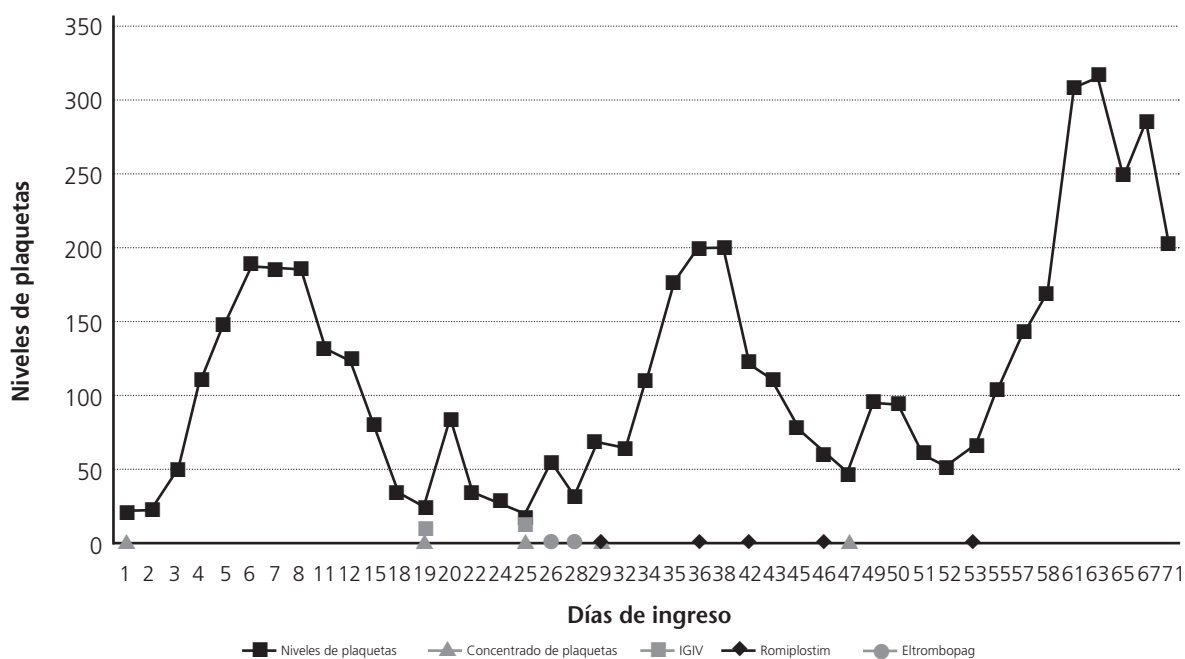


Figura 2. Niveles de plaquetas y administraciones registradas de los tratamientos durante el ingreso para la VIH-TP



DISCUSIÓN

La VIH-TP es una patología producida por el propio VIH que puede verse agravada en pacientes co-infectados con VHC como es nuestro caso. La hepatopatía crónica provocada por el VHC produce hiperesplenismo y secuestro plaquetario⁵.

El objetivo principal del tratamiento consiste en mantener los niveles de plaquetas por encima de 50.000/ μ L.

En los casos en que el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) no sea suficiente, se puede recurrir a otros tratamientos: corticoides, IGIV, anti-D, rituximab, agonistas de receptores de trombopoyetina (ART), oseltamivir y en última instancia esplenectomía.

Los corticoides, presentan una respuesta inicial (60-85%) y respuesta sostenida entre un 10-20%. Las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) tienen una respuesta del 90% y producen un rápido incremento de la cifra plaquetaria, siendo de elección en situaciones de urgencia. El tratamiento con anti-D supone una opción para pacientes Rh positivos no esplenectomizados. Su respuesta inicial y de mantenimiento se encuentran alrededor del 80%².

Estudios recientes indican que los anticuerpos antiplaquetarios pueden unirse a glicoproteínas de la membrana de plaquetas como GPIb/IX. Los anticuerpos frente a GPIb/IX, producen la pérdida del ácido siálico en las plaquetas, dando lugar a su destrucción en los hepatocitos. El tratamiento con

oseltamivir 75 mg/12 h durante 5 días⁶, impide su destrucción evitando la pérdida del ácido siálico por inhibición de la neuraminidasa.

Los ART, romiplostim y eltrombopag, estimulan la producción de megacariocitos en MO, aumentando la liberación de plaquetas al torrente sanguíneo. La asociación de ART con oseltamivir ha sido recientemente publicada⁷.

Aquellos pacientes refractarios a terapias farmacológicas se pueden beneficiar de esplenectomía o embolización esplénica (procedimiento menos invasivo y con menor morbilidad)⁸.

Nuestra paciente recibió corticoides e IGIV sin obtener buena respuesta. En segunda línea recibió eltrombopag y posteriormente se asoció a oseltamivir durante 15 días (suspendiéndose en el momento del ingreso por asociarse con la intensa cefalea), también sin respuesta⁹. Finalmente la paciente presentó respuesta parcial a romiplostim, continuando con dicho tratamiento.

El romiplostim se administra parenteralmente mientras que eltrombopag es por vía oral. Tras revisar las fechas de dispensación, podríamos afirmar que la paciente fue adherente al tratamiento con eltrombopag. Es posible que su ineficacia se deba a problemas de absorción del fármaco ya que a su ingreso la paciente presentaba diarrea por *Clostridium difficile*, además podría sufrir el síndrome de enteropatía por VIH durante los dos meses anteriores al ingreso, en los cuales inició el tratamiento con eltrombopag. Por lo tanto, hay que tener en cuenta que pacientes con VIH-TP pueden no responder a un ART pero sí al otro, evitando la terapia quirúrgica¹⁰.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sloand EM, Klein HG, Banks SM, Varelzdis B, Merritt S, Pierce P. Epidemiology of thrombocytopenia in HIV infection. *Eur J Haematol*. 1992;48:168-172.
2. Catellanos Sinco HB, Gutierrez Romero M, Collazo Jaloma J. Trombocitopenia asociada al virus de la inmunodeficiencia humana. *Revista de Hemostasia y Trombosis*. 2008;2(1):76-82.
3. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. Resolución acordada en la Reunión no 29 de la Unidad Técnica de Codificación para CIE 9 MC el día 25 de febrero de 2010. Nota informativa sobre codificación del VIH. [citado el 11/09/2017]. Disponible en: http://eciemaps.msssi.gob.es/ecie-Maps/download?name=nota_informativa_codificacion_HIV.pdf.
4. Louwes H, Zeinali Lathori OA, Vellenga E, de Wolf JT. Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 1999;106(4):430-4.
5. Roca B. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:267-70.
6. Shao L, Wu Y, Zhou H, Qin P, Ni H, Peng J, et al. Successful treatment with oseltamivir phosphate in a patient with chronic immune thrombocytopenia positive for anti-GPIIb/IX autoantibody. *Platelets*. 2015;26:495-497.
7. Álvarez-Román MT, Rivas Pollmar MI, Bernardino JJ, Lozano ML, Martín-Salces M, Fernández-Bello I, et al. Thrombopoietin receptor agonists in conjunction with oseltamivir for immune thrombocytopenia. *AIDS*. 2016;30:1141-1146.
8. Valero MA, Castellote L, Garrido FF, Hernández MF. Embolización parcial esplénica en púrpura trombocitopénica idiopática. Revisión de la técnica. *Intervencionismo*. 2016;16(1):35-42.
9. Side Effect Resource. SIDER 4.1 [Internet]. Oseltamivir. [citado el 21/01/2018]. Disponible en: <http://sideeffects.embl.de/>.
10. Kowalczyk M, Rubinstein PG, Aboulaflia DM. Initial Experience with the Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients with Refractory HIV-Associated Immune Thrombocytopenic Purpura: A Case Series. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015;14(3):211-6. DOI:10.1177/2325957414557266.