

CASOS CLÍNICOS

Eltrombopag en trombocitopenia secundaria al tratamiento de la hepatitis C crónica: análisis de dos casos

Eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C: two case reports

Introducción

La trombocitopenia es un hallazgo frecuente en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), definida como un descenso del recuento de plaquetas (RP) por debajo de 100×10^9 plaquetas/L. Se ha observado una relación entre infección por VHC y púrpura trombocitopénica inmune (PTI) y se estima que alrededor del 20% de los pacientes diagnosticados de PTI presentan serología positiva para el VHC^{1,2}. La trombocitopenia asociada a la hepatitis C crónica (HCC) puede ser debida a diversas causas, entre ellas la disminución de la producción de trombopoyetina hepática, la mielosupresión inducida por el VHC y el hiperesplenismo³⁻⁵. El tratamiento anti-VHC basado en interferon- α pegilado y ribavirina (pegIFN α + RBV), con la posible adición de un inhibidor de proteasa (telaprevir (TVR), boceprevir), ha demostrado efectos adversos hematológicos, entre ellos la trombocitopenia. En 2011, a raíz de los datos obtenidos en el ensayo de McHutchison et al. la FDA aprobó el uso de eltrombopag, factor de crecimiento de plaquetas que actúa como agonista del receptor de trombopoyetina, en trombocitopenia secundaria a HCC para pacientes tratados con pegIFN α + RBV⁶, aunque esta indicación no se encuentra aprobada en España. Analizamos dos casos clínicos de pacientes con HCC en tratamiento con triple terapia (RBV + pegIFN α + TVR) que presentaron trombocitopenia y fueron tratados con eltrombopag.

Caso 1

Varón de 43 años infectado por el VHC genotipo 1a y por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con

fibrosis hepática grado F4 (cirrosis), FibroScan de 27 kPa y Child-Pugh grado A. En tratamiento para VIH desde febrero de 2010 (tenofovir + emtricitabina + raltegravir).

El paciente presentó RP por debajo de los niveles normales ($<120 \times 10^9/L$) desde el diagnóstico de HCC (diciembre 2008). Previamente al inicio de la terapia antiviral para HCC el paciente presentaba trombocitopenia grado III (RP = $42 \times 10^9/L$), neutropenia grado III (Neutrófilos = $0,66 \times 10^9/L$) y valores de hemoglobina (Hb) dentro de la normalidad (Hb = 14,1 g/dL). La alanina-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST) presentaron valores dentro de la normalidad (35 y 36 UI/mL, respectivamente) y la gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT) se encontró ligeramente elevada (62 UI/mL). La carga viral del VHC (CV_{VHC}) fue de 180.000 copias/mL y la CV_{VIH} fue indetectable.

En marzo 2012 inició tratamiento para HCC con pegIFN- α 2a y RBV (180 mcg/semana y 1.000 mg/día, respectivamente) durante 11 semanas. En la semana 12, presentando RP de $26 \times 10^9/L$, se añadió TVR (750 mg/8horas). El RP disminuyó de manera progresiva hasta $16 \times 10^9/L$ en semana 14, momento en que se inició tratamiento con eltrombopag 50 mg/día y se redujo la dosis de pegIFN- α 2a a 135 mcg/semana. En las semanas 16 y 17 el RP continuaba por debajo de los valores normales ($14 \times 10^9/L$ y $13 \times 10^9/L$, respectivamente). En la semana 22 el RP remontó a $34 \times 10^9/L$ y se aumentó la dosis de eltrombopag a 75 mg/día, se modificó el tipo de IFN (de pegIFN- α 2a a pegIFN- α 2b) y su dosis (de 135 mcg a 80 mcg/semana), coincidiendo con el fin del tratamiento con TVR. Se redujo la dosis de eltrombopag a 50 mg/día en la semana 30 y en la semana 35 fue suspendido por presentar RP de $50 \times 10^9/L$. Al final del tratamiento (semana 48), el RP fue de 67×10^9 plaquetas/L con CV_{VHC} indetectable (<15 copias/mL) desde la semana 15.

Caso 2

Mujer de 54 años infectada por el VHC genotipo 1a y por VIH con FibroScan de 28,4 kPa (cirrosis) y grado A Child-Pugh. En tratamiento antirretroviral desde agosto 2007 con tenofovir+emtricitabina+atazanavir/ritonavir.

Los RP mostraron valores dentro de la normalidad antes de iniciar tratamiento para la HCC. En febrero de 2008 fue tratada con pegIFN α + RBV durante 48 semanas, con resultado de respuesta parcial al tratamiento.

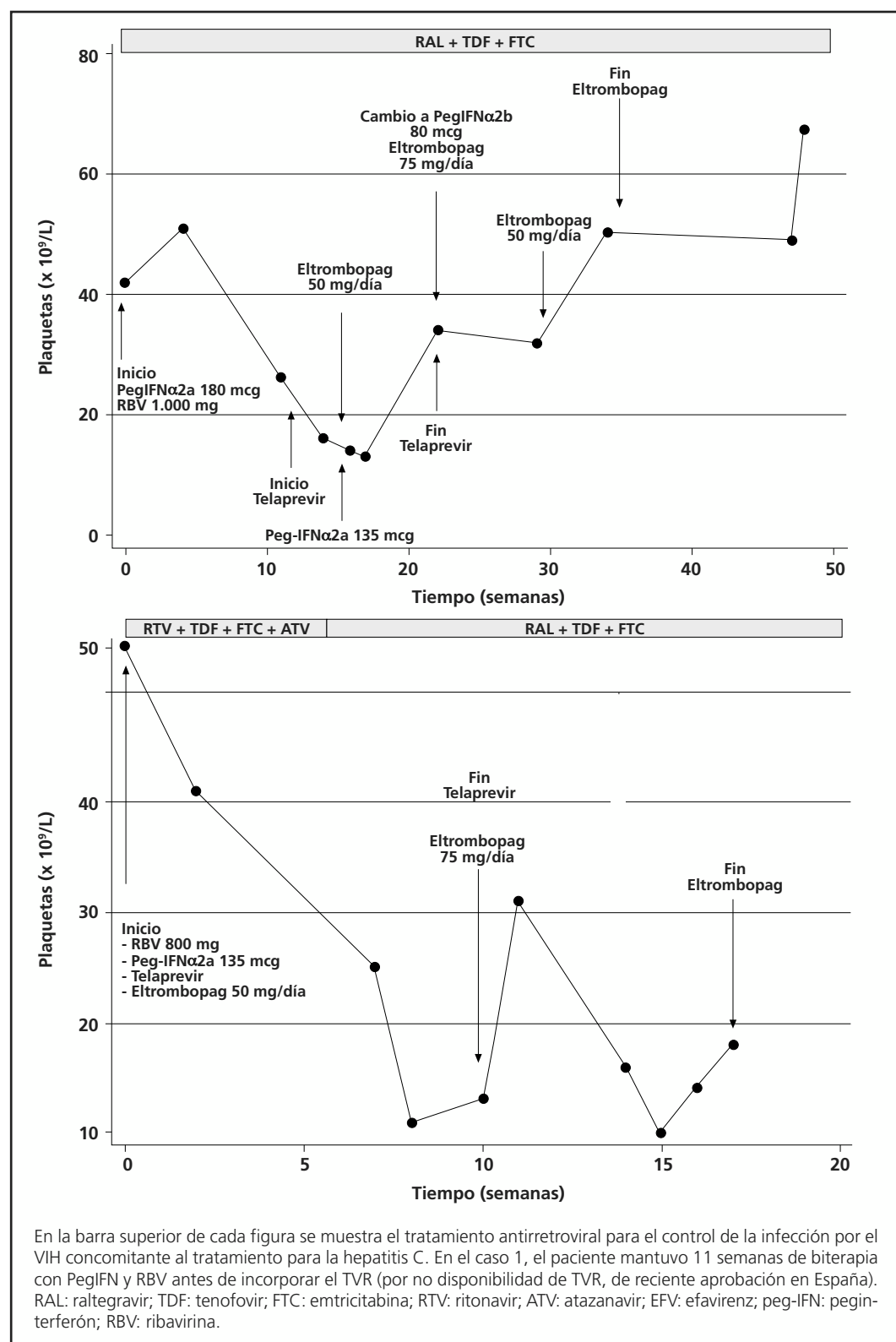


Figura 1. Evolución del recuento de plaquetas desde el inicio del tratamiento para la hepatitis C.

Durante el tratamiento se redujeron los RP hasta cifras de $51 \times 10^9/L$ (trombocitopenia grado II).

Antes de iniciar el segundo episodio de tratamiento para la HCC, la paciente presentaba valores de aminotransferasas normales (AST = 45 UI/mL; ALT = 45 UI/mL; GGT = 48 UI/mL), trombocitopenia grado II (54×10^9 pla-

quetas/L), hemoglobina y neutrófilos normales (Hb = 14,7 g/dL; Neutrófilos = $2,83 \times 10^9/L$). La CV_{VHC} basal fue de 10.900.000 copias/mL y la CV_{VIH} indetectable.

En septiembre 2012 inició tratamiento para HCC con pegIFN- α 2a + RBV + TVR (135 mcg/sem, 800 mg/día y 750 mg/8horas) y se cambió atazanavir/ritonavir por ral-

tegravir. De manera concomitante, y dada la trombocitopenia que manifestó durante el episodio previo de tratamiento, inició eltrombopag 50mg/día. En semana 10 de tratamiento presentó RP = $13 \times 10^9/L$, se suspendió TVR y se aumentó eltrombopag a 75 mg/día, continuando tratamiento con pegIFN- α 2a (135 mcg/semana) y RBV, cuya dosis se redujo a 400mg/día, además de su tratamiento antirretroviral habitual. En la semana 17 y por una pancitopenia generalizada (Hb = 9,1g/dL; Neutrófilos = $1 \times 10^9/L$; RP = $18 \times 10^9/L$), se suspendió pegIFN α + RBV y eltrombopag, pese a la adecuada respuesta al tratamiento (CV_{VHC} < 15 copias/mL desde semana 4 hasta semana 20).

Comentario

Ambos pacientes presentaron trombocitopenia grado II previa al inicio del tratamiento. Su manejo práctico se basa en el ajuste de la dosis de pegIFN α cuando el RP disminuye por debajo de $50 \times 10^9/L$ y en la suspensión del tratamiento cuando el RP < $25 \times 10^9/L$. El caso 1 presentó RP < $100 \times 10^9/L$ desde el diagnóstico de HCC. El caso 2 presentó RP < $100 \times 10^9/L$ a partir del inicio del primer episodio de tratamiento para la HCC. Ambos desarrollaron trombocitopenia severa (grado III) en la primera semana de tratamiento con TVR. En ambos pacientes se inició eltrombopag, que en el caso 1 permitió finalizar con éxito el tratamiento de la HCC. La falta de respuesta en el caso 2 condicionó la suspensión prematura de todo el tratamiento.

La efectividad del tratamiento con eltrombopag puede estar condicionada por el mecanismo causante de la trombocitopenia. PegIFN α inhibe de manera directa la diferenciación de los megacariocitos hasta plaquetas mediada por trombopoyetina, bloqueando la cascada de fosforilación inducida por la activación del receptor TPO, mientras que el mecanismo por el cual TVR produce trombocitopenia es desconocido^{7,8}. Por ello, ante el efecto supresor de la médula ósea producido por PegIFN α cabe esperar baja respuesta a los agonistas del receptor de la trombopoyetina, como eltrombopag (probable mecanismo del caso 2). Sin embargo, en los pacientes en los que la trombocitopenia está asociada a la propia HCC, debida a una menor producción de trombopoyetina (probable mecanismo del caso 1), cabe

esperar mayor respuesta a este fármaco. Por tanto, la identificación del posible mecanismo por el que se produce la trombocitopenia, basada en la revisión del RP histórico y su comportamiento en tratamientos previos, puede predecir la respuesta al tratamiento con eltrombopag.

Bibliografía

1. Garcia-Suarez J, Burgaleta C, Hernanz N, Albarran F, Tobaruela P, Alvarez-Mon M. HCV-associated thrombocytopenia: Clinical characteristics and platelet response after recombinant alpha2b-interferon therapy. *Br J Haematol.* 2000;110:98-103.
2. Sakuraya M, Murakami H, Uchiumi H, Hatsumi N, Akiba T, Yokohama A, et al. Steroid-refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura associated with hepatitis C virus infection. *Eur J Haematol.* 2002;68:49-53.
3. Peck-Radosavljevic M, Pidlich J, Sims P, Meng G, Zacherl J, Garg S, et al. Blunted thrombopoietin response to interferon alfa-induced thrombocytopenia during treatment for hepatitis C. *Hepatology.* 1998;28:1424-9.
4. Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Cesaro G, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol.* 2001;113:590-5.
5. McCormick PA, Murphy KM. Splenomegaly, hypersplenism and coagulation abnormalities in liver disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000;14:1009-31.
6. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S et al. Eltrombopag for Thrombocytopenia in Patients with Cirrhosis Associated with Hepatitis C. *N Engl J Med.* 2007;357:2227-36.
7. Yamane A, Nakamura T, Suzuki H, Ito M, Ohnishi Y, et al. Interferon-alpha 2b-induced thrombocytopenia is caused by inhibition of platelet production but not proliferation and endomitosis in human megakaryocytes. *Blood.* 2008;112:542-50.
8. Wang Q, Miyakawa Y, Fox N, Kaushansky K. Interferon-alpha directly represses megakaryopoiesis by inhibiting thrombopoietin-induced signaling through induction of SOCS-1. *Blood.* 2000;96:2093-9.

Beatriz Guglieri-Lopez¹, José Manuel Ventura-Cerdá¹, Jorge Carmena-Carmena² y Mónica Climente-Martí¹

¹ Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doctor Peset. ² Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Doctor Peset.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: guglieri_bea@gva.es (Beatriz Guglieri López).

Recibido el 3 de junio de 2013; aceptado el 19 de julio de 2013.
DOI: 10.7399/FH.2013.37.5.733