

terapia ha supuesto para nuestro hospital es de unos 1.733 euros. Con el empleo de sirolimus producto, se estima que el coste anual por paciente descienda a unos 130 euros, lo que supondrá un ahorro anual de unos 1.600 euros por paciente.

En conclusión, la formulación de sirolimus tópico al 0,4% se presenta como una alternativa segura y efectiva para el tratamiento de los angiofibromas faciales en pacientes con TSC. La adquisición de sirolimus como producto supondrá la consecución de una relación coste-beneficio más favorable, y todo ello puede hacer que su empleo se generalice en nuestro país.

Sin embargo, se necesitan estudios controlados y aleatorizados que permitan conseguir una adecuada formulación tópica y posología del preparado, así como establecer su eficacia y seguridad a medio-largo plazo.

Bibliografía

1. Sampson JR. Therapeutic targeting of mTOR in tuberous sclerosis. *Biochem Soc Trans.* 2009;37:259-64.
2. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Józwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:189-202.
3. Ficha técnica Rapamune®. Disponible en: <http://sinaem4.agemed.es/consaem/fichas tecnicas.doc>
4. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med.* 2002;8: 128-35.
5. Rautkys A, Lee N, Lee L, Dabora SL. Topical rapamycin inhibits tuberous sclerosis tumor growth in a nude mouse model. *BMC Dermatol.* 2008;28:1.
6. Omerod AD, Shah SA, Copeland P, Omar G, Winfield A. Treatment of psoriasis with double-sirolimus: Preclinical development and a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol.* 2005;152: 758-64.
7. Haemel AK, O'Brian AL, Teng JM. Topical rapamycin: a novel approach to facial angiofibromas in tuberous sclerosis. *Arch Dermatol.* 2010;146:715-8.
8. Kaufman McNamara E, Curtis AR, Fleischer Jr AB. Successful treatment of angiofibromata of tuberous sclerosis complex with rapamycin. *J Dermatolog Treat.* 2010 [consultado 1 Ago 2010]. Disponible en: <http://www.informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/09546634.2010.489598>

I. Cuevas Asencio^{a,*}, R. Albornoz López^a, R. Salido Vallejo^b y M. Reyes Malia^a

^a *Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España*
^b *Servicio de Dermatología y Venereología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España*

* Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: irenicu.82@hotmail.com
 (I. Cuevas Asencio).

doi:10.1016/j.farma.2011.09.006

Utilización de romiplostim para el tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune en un hospital de tercer nivel[☆]

Romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenic purpura at a tertiary hospital

Introducción

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es una alteración autoinmune caracterizada por una destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos¹. El recuento de plaquetas (RP) en los pacientes con PTI suele presentar valores inferiores a $50 \times 10^9/l$, con el consiguiente riesgo de hemorragia.

Los tratamientos disponibles actualmente, como la esplenectomía, los corticosteroides e inmunoglobulinas, reducen la destrucción de las plaquetas mediante un mecanismo de modulación del sistema inmunitario. Sin embargo, recientemente se ha indicado que en la PTI también estaría implicado un mecanismo alterado en la producción de las mismas^{1,2}.

Este hecho ha motivado a buscar nuevas estrategias dirigidas a potenciar la producción plaquetaria más que en modular el sistema inmunitario^{1,3,4}.

Romiplostim es un péptido que señala y activa las rutas de transcripción intracelular a través del receptor de trombopoyetina para aumentar la producción de plaquetas^{3,5}.

En estudios previos se concluyó que romiplostim es comparativamente favorable en relación con otras terapias contra la PTI. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea, fatiga, epistaxis, artralgias y ptequias. Los más graves fueron sangrado, episodios tromboembólicos, incremento de reticulina medular y neoplasias^{1,3-5}.

Romiplostim fue aprobado en España en 2009 para aquellos pacientes adultos esplenectomizados con PTI crónica resistentes a otros tratamientos y como tratamiento de segunda línea en pacientes no esplenectomizados en los que la cirugía está contraindicada⁵.

Recientemente se ha aprobado el trombopag, agonista del receptor de trombopoyetina que se administra por vía oral, a diferencia de romiplostim que se administra por vía subcutánea. Ambos son bien tolerados y con un perfil de seguridad a corto plazo favorable pues con inmunosupresores ni aumentan el riesgo de infecciones⁶.

El objetivo de este estudio es describir la experiencia del uso de romiplostim en pacientes que no responden a los tratamientos de primera línea en nuestro centro, ya que no hay recomendaciones estándares de tratamiento en pacientes resistentes a esplenectomía.

[☆] Parte de este trabajo ha sido comunicado previamente en el 39th European Symposium on Clinical Pharmacy. Lyon 2010.

Tabla 1 Datos demográficos y clínicos de los pacientes del estudio

Caso	Sexo	Edad	Peso (kg)	Tratamientos anteriores	Plaquetas antes de tratamiento ($\times 10^9/l$)	Semana en la que se consigue respuesta plaquetaria	Semanas de seguimiento	Número de dosis recibidas	Dosis recibidas ($\mu g/kg$)	Porcentaje del tiempo por encima de $50 \times 10^9/l$ plaquetas	Respuesta plaquetaria sostenida	En tratamiento al final del periodo
1	Mujer	72	68	Esplenectomía, rituximab, corticoides	16	3	46	45	1, 2, 3	90,91%	Sí	Sí
2	Mujer	63	60	Ciclofosfamida, esplenectomía, danazol, rituximab, corticoides, ciclosporina	136	1	40	25	1, 2, 3	87,18%	Sí	Sí
3	Mujer	54	69	Esplenectomía	50	1	5	5	1, 2, 3	75%	No	No
4	Mujer	77	50	Esplenectomía, corticoides, vincristina, rituximab	17	4	7	7	1, 2, 3, 4	16%	No	No
5	Hombre	48	90	Corticoides, rituximab, esplenectomía	11	1	23	23	1, 2, 3	85,71%	Sí	Sí
6	Mujer	27	60	Esplenectomía, Corticoides	59	4	16	16	1, 3, 4, 5, 6, 7	33,33%	No	Sí
7	Mujer	81	75	Esplenectomía, corticoides	45	1	9	9	1, 2, 3	75%	Sí	Sí
8	Hombre	47	80	Esplenectomía, corticoides, rituximab	14	1	8	8	1, 2	68,89%	Sí	Sí

Descripción del estudio

Estudio retrospectivo y descriptivo, en un hospital de tercer nivel, con los casos con PTI tratados con romiplostim desde agosto de 2009 hasta agosto de 2010 en el departamento de Hospital de Día de Oncología-Hematología. Se recogieron datos demográficos y referentes a la clínica y seguridad a partir de las historias clínicas, resultados de laboratorio y sistema de prescripción electrónica.

Se registraron los datos demográficos y clínicos reflejados en la [tabla 1](#) y se comprobó que las dosis se ajustaban al algoritmo indicado por el fabricante.

Se programaron visitas semanales y se ajustaron las dosis en función del RP previo a la dosis.

Según la ficha técnica, el tratamiento se debe ajustar para conseguir un RP de entre $50 \times 10^9/l$ a $200 \times 10^9/l$ (respuesta plaquetaria). La dosis inicial es de $1 \mu g/kg$. El algoritmo de mantenimiento es: RP de $50 \times 10^9/l$ o menor, se incrementa la dosis en $1 \mu g/kg$; recuento de $200 \times 10^9/l$ a $400 \times 10^9/l$, se reduce en $1 \mu g/kg$; si es mayor a $400 \times 10^9/l$ no se administra la dosis programada y si el recuento es de $50 \times 10^9/l$ a $200 \times 10^9/l$ se administra la misma dosis que la anterior⁵.

Se determinó el tiempo necesario para alcanzar la respuesta plaquetaria y la respuesta plaquetaria sostenida, definida como aquella en la que se consiguen RP superiores o iguales a $50 \times 10^9/l$ durante 6 semanas. Además se calculó el porcentaje del tiempo que los pacientes permanecían por encima de $50 \times 10^9/l$.

Se incluyeron 8 pacientes esplenectomizados y resistentes a otros tratamientos. El RP al inicio del tratamiento era inferior a $50 \times 10^9/l$ en 6 pacientes. Una paciente inició tratamiento con más de $100 \times 10^9/l$ plaquetas tras tratamiento con corticosteroides e inmunoglobulinas para un episodio de hemorragias.

Dos pacientes no respondieron adecuadamente a pesar de los incrementos de dosis. Por criterio médico, se decidió suspender el tratamiento a la cuarta y sexta semana y seguir con tratamientos alternativos.

No se describieron durante el tratamiento efectos adversos graves relacionados con romiplostim. Solo en un paciente se refirió cefalea al inicio del tratamiento.

Dos pacientes requirieron ingreso hospitalario: uno por un episodio de diátesis hemorrágica con plaquetopenia al mes de tratamiento, y el otro por un cuadro de infección.

Respecto al algoritmo de dosis especificado en ficha técnica, 6 pacientes recibieron dosis semanales. Un paciente no recibió una dosis que, según ficha técnica, le hubiera correspondido. El otro paciente no cumplidor del algoritmo recibió una dosis cada 15 días o cada mes. En cuanto a la dosis especificada en el algoritmo para cada rango de plaquetas, 3 pacientes recibieron todas las dosis ajustadas correctamente, mientras que el resto recibió más o menos dosis.

Discusión

En la forma crónica de la PTI solo el 25% de los pacientes responde al tratamiento inicial y un elevado porcentaje recae⁷. Romiplostim constituye una alternativa para

los pacientes con PTI resistentes a los tratamientos convencionales.

En nuestra experiencia, romiplostim fue utilizado en las indicaciones aprobadas pero no siempre según el algoritmo recomendado.

Se observó, del mismo modo que en estudios previos, un aumento dependiente de la dosis del RP, excepto en los pacientes no respondedores. En estos no se encontró el motivo de la no respuesta al tratamiento pero podría estar relacionado con la inmunogenicidad o el aumento de reticulina en la médula ósea^{1,3,4}.

Romiplostim parece ser un tratamiento bien tolerado en los pacientes de nuestro centro. Aun así, no se deben olvidar los casos de tromboembolias y neoplasias, entre otros, descritos en estudios previos^{5,8}. Se debe valorar el beneficio-riesgo teniendo en cuenta que se desconocen los efectos adversos a largo plazo y que es necesario el tratamiento continuado⁵.

Las principales limitaciones del estudio son el escaso número de pacientes evaluados y que, al tratarse de un estudio observacional, la efectividad y la seguridad no pueden ser establecidas adecuadamente al no disponer de un grupo control de referencia.

No hay estudios que comparen romiplostim con eltrombopag. Factores como el coste, la comodidad del paciente, las cormobilidades, las interacciones medicamentosas y la seguridad deberían considerarse a la hora de prescribir uno u otro fármaco⁶.

En conclusión, los datos obtenidos parecen indicar que romiplostim puede ser una buena alternativa en pacientes resistentes a otros tratamientos para la PTI⁵, teniendo en cuenta que no es útil en todos los pacientes.

Bibliografía

1. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:395-403.
2. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009;113:2161-71.
3. Ipema HJ, Jung MY, Lodolce AE. Romiplostim management of immune thrombocytopenic purpura. *Ann Pharmacother*. 2009;43:914-9.
4. Newland A, Caulier MT, Kappers-Klunne M, Schipperus MR, Lefrere F, Zwaginga JJ, et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptidibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2006;135:547-53.
5. Ficha técnica Nplate® [consultado 1 Feb 2010]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf.
6. Metjian A, Abrams CS. New advances in the treatment of adult chronic immune thrombocytopenic purpura: role of thrombopoietin receptor-stimulating agents. *Biologics*. 2009;3:499-513.
7. De la Cruz F, Alonso D, Urbano A. Empleo del romiplostim como agente trombotopoyético en la púrpura trombocitopénica inmune. *Rev Hematol Mex*. 2010;11:101-4.
8. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010;363:1889-99.

G. Riu Viladoms*, N. Creus Baró, A. Estefanell Tejero y J. Ribas Sala

Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gisbcn@hotmail.com (G. Riu Viladoms).

doi:10.1016/j.farma.2011.08.006

Tratamiento con ácido carginómico de la hiperamoniemia inducida por ácido valproico en un paciente pediátrico

Carglumic acid for treatment of valproic acid-induced hyperammonaemia in a paediatric patient

Sr. Director:

El ácido valproico (AV) es un fármaco muy utilizado en neurología pediátrica. La encefalopatía hiperamoniémica inducida por AV es un efecto adverso inusual (< 1/10.000 pacientes tratados) pero grave, que puede conducir a la muerte¹. Puede presentarse tanto en tratamientos crónicos como en presentaciones agudas por AV y puede ser responsable de un cuadro de encefalopatía similar al de origen hepático en ausencia de insuficiencia hepatocelular. Dicha hiperamoniemia puede deberse a la acción inhibitoria del ácido propiónico, metabolito del AV, sobre la enzima carbamoil-fosfato-sintetasa mitocondrial (CPS-I), del ciclo de la urea. Por otro lado, el AV se une a la carnitina, formando valproilcarnitina, que es eliminada por la orina. La falta de carnitina interfiere en el transporte de ácidos grasos (AG) al interior de la mitocondria del hepatocito, lo que secundariamente inhibe la β -oxidación².

El tratamiento estándar de la hiperamoniemia incluye: utilización de quelantes de amonio y L-carnitina, reducción de aporte proteico-calórico, suplementación de aminoácidos esenciales y diálisis³.

En la encefalopatía hiperamoniémica inducida por AV, el tratamiento consiste en la retirada del fármaco⁴. La administración de un suplemento de L-carnitina (100-150 mg/kg/día por vía oral [v.o.]) ha demostrado que mejora los síntomas de toxicidad relacionados con el AV⁵, aunque su beneficio en la encefalopatía hiperamoniémica en pacientes sin insuficiencia hepática sigue siendo controvertido¹.

El ácido carginómico (AC) es un análogo estructural del N-acetilglutamato, activador natural de la CPS-I. Está indicado en el tratamiento de la hiperamoniemia por deficiencia de N-acetilglutamato-sintetasa (NAGS), a dosis de 100-300 mg/kg/día. Se ha mostrado útil en las hiperamoniemias secundarias a acidemias orgánicas, puesto que la acumulación de ácido inhibe la NAGS. Puede considerarse su utilización en hiperamoniemias moderadas y graves de causa no aclarada y en la intoxicación por AV⁶.

El tratamiento de la hiperamoniemia, en nuestro caso, consistió en la retirada paulatina del antiepiléptico y en la administración de L-carnitina y AC.

Descripción del caso

Paciente varón de 30 meses y 14 kg de peso, diagnosticado de epilepsia generalizada idiopática, en tratamiento con AV (140 mg/8 h), levetiracetam (600 mg/12 h) e hidrocortisona (30 mg/12 h). Acude al servicio de urgencias por episodio de parada respiratoria en el contexto de estatus epiléptico. En la analítica se objetivaron valores de amonio de 165,9 $\mu\text{mol/l}$ (VN: 18,0-72,0 $\mu\text{mol/l}$), presencia de acidosis respiratoria y bioquímica hepática normal. No se solicitaron concentraciones plasmáticas de AV en Urgencias por no sospechar inicialmente una intoxicación por AV. Las últimas registradas fueron de 68,5 $\mu\text{g/ml}$ (VN: 50-100 $\mu\text{g/ml}$), tomadas 2 meses antes. Al paciente se le realizó al nacer un análisis metabólico de aminoácidos en plasma y orina que descartó cualquier deficiencia enzimática del ciclo de la urea.

Fue diagnosticado de encefalopatía hiperamoniémica inducida por AV. Durante el ingreso fue tratado con AC 350 mg/6 h (100 mg/kg/día), L-carnitina 350 mg/12 h, levetiracetam 600 mg/12 h, etosuximida 125 mg/12 h y AV 100 mg/8 h v.o., además de con piridoxina, biotina, pantoprazol, hidrocortisona, acetazolamida, vancomicina, aciclovir y metamizol. Ante la posibilidad de repetición del cuadro convulsional y la complejidad del tratamiento anti-convulsivante, los médicos responsables decidieron retirar el AV paulatinamente e ir ajustando de manera simultánea las dosis del resto de antiepilépticos. Como se observa en la figura 1, los valores de amonio se redujeron de 137 $\mu\text{mol/l}$ a 53 $\mu\text{mol/l}$ a las 3 h del inicio del tratamiento con AC. El aumento de amonio entre los días 7 y 8 de ingreso pudo deberse al cambio de medidas dialíticas, a la introducción de acetazolamida en su tratamiento y a la modificación de la

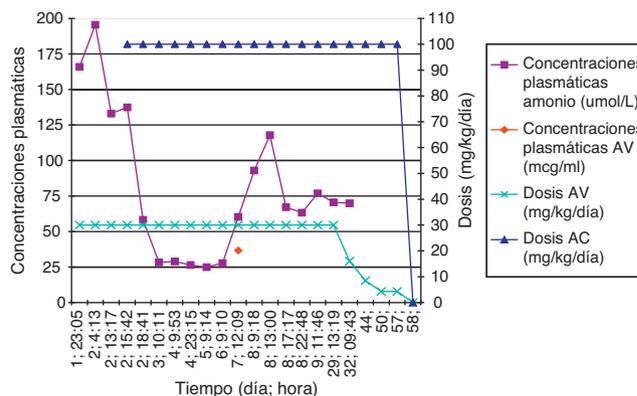


Figura 1 Evolución analítica de la concentración plasmática de amonio (VN: 18,0-72,0 $\mu\text{mol/l}$) y ácido valproico (AV) (VN: 50-100 $\mu\text{g/ml}$) y dosis administradas de AV y ácido carginómico (AC). VN: valores normales.