

# TROMBOPENIA EN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS: ¿NUEVOS CONCEPTOS, NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS?

J.G. McHutchison, G. Dusheiko, M.L. Shiffman, M. Rodriguez-Torres, S. Sigal, M. Bourliere, et al.  
*Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C.*

**Autor del comentario: M. Jiménez-Sáenz.**

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## Resumen

**Introducción:** Eltrombopag es un nuevo agonista del receptor de la trombopoyetina (TPO), activo por vía oral, que estimula la trombopoyesis. En este estudio evaluamos su capacidad para aumentar el recuento plaquetario y facilitar el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C (VCH) en pacientes con trombocitopenia asociada a cirrosis por dicho virus.

**Métodos:** Setenta y cuatro pacientes con cirrosis por VCH y recuentos plaquetarios de entre 20.000 y 70.000/mm<sup>3</sup> fueron randomizados para recibir eltrombopag (30, 50, o 75 mg/día) o placebo durante 4 semanas. El objetivo primario del estudio era alcanzar un recuento plaquetario de 100.000/mm<sup>3</sup> o más en la semana 4. En ese momento se iniciaba el tratamiento con PEG-Interferón y Ribavirina, mientras se continuaba el eltrombopag o el placebo durante 12 semanas adicionales.

**Resultados:** En la semana 4, el recuento plaquetario aumentó a 100.000 / mm<sup>3</sup> o más de un modo dosis-dependiente en los pacientes para los que estos datos estaban disponibles: en 0 de los 17 pacientes que recibían placebo, en 9 de 12 (75%) de los que recibían 30 mg de eltrombopag, en 15 de 19 (79%) de los que recibían 50 mg de eltrombopag, y en 20 de 21 (95%) de los que recibían 75 mg de eltrombopag (P<0.001). El tratamiento antiviral se inició en 49 pacientes (en 4 de 18 pacientes que recibían placebo, 10 de los 14 tratados con 30 mg de eltrombopag, 14 de los 19 tratados con 50 mg de eltrombopag, y en 21 de los 23 tratados con 75 mg de eltrombopag). Se pudo completar 12 semanas de tratamiento antiviral, asociado a eltrombopag o placebo en 36%, 53%, y 65% de los pacientes que recibían 30 mg, 50 mg, y 75 mg de eltrombopag, respectivamente, y en 6% de los pacientes del grupo placebo. El efecto adverso más frecuente durante las 4 semanas iniciales fue la cefalea; a partir de ese momento, los efectos adversos eran los esperados durante el tratamiento con interferón.

**Conclusiones:** El tratamiento con eltrombopag aumenta el recuento plaquetario en pacientes con trombocitopenia en los pacientes con cirrosis por HCV, permitiendo el inicio de la terapia antiviral. (ClinicalTrials.gov number, NCT00110799).

## Comentarios al artículo

Hasta ahora, las posibilidades terapéuticas en la trombopenia asociada a enfermedades hepáticas son las transfusiones plaquetarias, la embolización esplénica, la esplenectomía, o el shunt portosistémico transyugular y, en casos en los que hay indicios de una patogenia autoinmune, los inmunosupresores. Los procedimientos invasivos, angiográficos y quirúrgicos no son de uso general por sus limitaciones y las transfusiones de plaquetas están asociadas a riesgo de infecciones, reacciones alérgicas y, especialmente, de refractariedad, mediada por aloinmunización HLA, o por hiperconsumo. Un primer intento de tratamiento médico con dos formas recombinantes de TPO fracasó, porque muchos de los pacientes desarrollaron pancitopenia debido a la formación de anticuerpos neutralizantes frente a la TPO.

Los resultados del estudio aquí comentado constituyen el primer paso firme hacia un tratamiento médico de la trombopenia asociada a enfermedad hepática crónica con eltrombopag, un agonista del receptor de la TPO. Su publicación es coetánea con otro estudio, cuyos resultados sugieren que eltrombopag es útil en los pacientes con púrpura trombopénica inmune (PTI)<sup>1</sup>. Estudios posteriores confirman la eficacia de esta molécula en un porcentaje importante de pacientes con PTI<sup>2</sup>. Por lo que se refiere a la cirrosis por VCH, en el trabajo publicado por McHutchison y cols hay un hallazgo indiscutible, eltrombopag se asocia a un ascenso dosis-dependiente del número de plaquetas en estos pacientes, hasta alcanzar una media normal. El objetivo fundamental del estudio era conseguir 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> o más, al mes de tratamiento, lo que se consiguió en el 95% de los casos con la dosis de 75 mg/día, que parece la más eficaz. Con esta dosis, el 91% de los pacientes pudo iniciar un tratamiento antiviral combinado, cumpliendo el mínimo exigido de niveles de plaquetas en los protocolos habituales. Cuando se analizó, sobre las bases de intención de tratar, el 65% de los pacientes tratados con la mencionada dosis, pudieron completar 12 semanas de tratamiento antiviral, porcentaje superior al 53% en el grupo tratado con 50 mg y muy superior a los porcentajes observados en el grupo tratado con 30 mg (36%), o con placebo (6%). Todo ello a pesar de que durante el periodo

de tratamiento antiviral y eltrombopag, las plaquetas volvieron a bajar, aunque sin descender por debajo de los límites aceptados. Estos resultados sugieren que un subgrupo de pacientes con cirrosis por virus C, que no podían ser tratados hasta ahora, es posible que puedan serlo en el futuro, tema de mucho interés en los pacientes candidatos a trasplante hepático y en todo caso, por la mejoría de la función hepática que puede suponer para estos enfermos una respuesta viral sostenida.

Sin embargo, de los datos del estudio de McHutchison y cols no se puede deducir que la posibilidad de tratar se traduzca en un porcentaje de éxitos terapéuticos valorable, en este subgrupo de pacientes que tienen por definición una fibrosis avanzada y que en la mayoría de los casos tienen una infección viral de larga data. Los autores ni siquiera proporcionan el número de pacientes que estaban en respuesta viral a las 12 semanas de tratamiento, que podía ser un dato, no definitivo, pero sí orientador. Tampoco tenemos datos para deducir si el efecto de eltrombopag sobre las plaquetas es específico para la cirrosis por virus C, lo que parece poco probable, ni podemos deducir que sea útil para los pacientes cirróticos que deban sufrir un procedimiento invasivo, aunque el alto porcentaje de pacientes que alcanzan un recuento mínimo de 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> o más así lo sugiere. En la actualidad, hay 4 ensayos clínicos en marcha para investigar la utilidad de un agonista del receptor de la TPO, Eltrombopag, en el tratamiento de las plaquetopenias en el ámbito de las enfermedades hepáticas. Uno de ellos (fase II, TPL111913, fecha prevista de finalización Septiembre de 2009) está centrado en el estudio de la eficacia, seguridad y características farmacocinéticas de dicho agonista en pacientes con hepatopatía crónica. Otro de los estudios (fase III, TPL104054, fecha prevista de finalización Julio de 2009) está evaluando la utilidad para disminuir las necesidades de transfusiones de plaquetas en cirróticos que sufren procedimientos invasivos. Finalmente, dos estudios en fase III (TPL108390 y TPL103922, fecha prevista de finalización Agosto de 2011) están planteados para ver la utilidad de Eltrombopag, como coadyuvante del tratamiento antiviral, en pacientes con infección crónica por virus C, cuyos niveles de plaquetas contraindiquen el uso del interferón. Otras moléculas estimulantes de la trombopoyesis están en desarrollo<sup>3</sup>.

### ¿Qué podemos esperar de estos ensayos clínicos con eltrombopag?

Conceptualmente, la idea clásica es que la trombopenia en los pacientes con hepatopatía crónica es consecuencia del acúmulo de plaquetas en el bazo de la hipertensión portal, de un aumento de su destrucción a este nivel, e incluso de la hemodilución por la expansión del volumen plasmático. Pero es bien sabido que no siempre hay correlación entre el tamaño del bazo y el grado de plaquetopenia y lo que es más importante, la corrección de la hipertensión portal no siempre se asocia a la corrección de la plaquetopenia. El progreso en el conocimiento de la patogenia de este problema está ampliando nuestra concepción, para dejar de considerarlo un problema eminentemente mecánico y concebirlo como un problema multifactorial<sup>4</sup>, en el que puede tener cabida una estrategia médica de tratamiento<sup>5, 6</sup>. En efecto, el problema de la trombopenia en las enfermedades hepáticas es fruto de un aumento de la destrucción de plaquetas, por hiperesplenismo, o mediada inmunológicamente, y de una respuesta deficiente de la trombopoyesis a nivel medular. La trombopoyesis es un proceso fisiológicamente complejo, sobre el cual actúan

numerosos factores de crecimiento, mediadores y citoquinas, pero evidentemente la mediación a través del receptor de la TPO y las acciones de esta última son esenciales.

Hoy día sabemos que el virus C y el alcohol, dos de las causas más frecuentes de cirrosis en nuestro medio, tienen un efecto inhibitor sobre la trombopoyesis. A su vez, el Interferón también inhibe a la médula ósea y disminuye la síntesis de TPO. Todos estos factores inciden sobre un defecto esencial en los pacientes con cirrosis avanzada, que es la disminución de síntesis de TPO, conforme disminuye el volumen de parénquima hepático funcionante. Este fenómeno revierte con el trasplante hepático, pero complica la situación de la cirrosis, porque incapacita al hígado para responder, de modo fisiológico, con un aumento de síntesis de TPO cuando hay una plaquetopenia inducida por la propia enfermedad, o por el tratamiento con Interferón. Cabe pues un margen de mejoría de la trombopenia en estos pacientes incidiendo en la trombopoyesis a través del receptor de la TPO. Pero, en algunas circunstancias la plaquetopenia está condicionada por una destrucción mediada inmunológicamente por anticuerpos, en el caso de la hepatitis C, o especialmente en estos pacientes, por un proceso inmune puesto en marcha por el Interferón, como el caso publicado en este mismo número de la revista. En estas circunstancias no parecería fisiopatológicamente lógico un tratamiento que forzara la médula con agonistas del receptor de la TPO. Sin embargo, no podemos descartar la utilidad de esta estrategia, dado que en los pacientes con hepatitis C y especialmente en los sometidos a tratamiento antiviral, se produce una situación inmunológica y patogénica similar a la PTI, sin embargo en esta enfermedad los agonistas del receptor de la TPO se están mostrando útiles. Esta nueva línea terapéutica que se abre debe esperar a los resultados de los ensayos clínicos y en caso positivo, a la racionalización de las indicaciones en que debemos emplear estos nuevos recursos terapéuticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; 357: 2237-2247.
2. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 641-648.
3. Nurden AT, Viallard JF, Nurden P. New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 2009; DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60255-5
4. Weksler BB. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 Suppl 1:13-19.
5. Afdhal NH, McHutchison JG. Review article: pharmacological approaches for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease and hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 Suppl 1:29-39.
6. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* 2008; 48:1000-1007.

*Revista: N Engl J Med* 2007; 357:2227-2236.