

Boletín Farmacológico

Volumen 3, Número 1 / Mayo 2012

Nuevos medicamentos. Nuevas opciones terapéuticas para la trombocitopenia autoinmune del adulto.

Dras. Camila Ramos, Maynés López

La trombocitopenia autoinmune se caracteriza por presentar una disminución de la vida media plaquetaria, determinada por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra los complejos glucoproteicos de la membrana; además también se plantea la reducción de la producción plaquetaria por daño directo de megacariocitos por anticuerpos. La trombocitopenia autoinmune puede ser idiopática - diagnóstico de exclusión- o estar asociada a infecciones (VIH, VHC), síndromes linfoproliferativos, lupus eritematoso sistémico, anticuerpos antifosfolípicos o medicamentos.

El objetivo del tratamiento de la trombocitopenia autoinmune es alcanzar recuentos plaquetarios seguros, que disminuyan el riesgo de sangrado, recomendándose iniciar tratamiento con plaquetopenias menores a 30.000/mm³. (1)

Actualmente el tratamiento de primera línea para esta entidad lo constituyen los glucocorticoides sistémicos y el uso de inmunoglobulina intravenosa cuando se requiere un incremento rápido del número de plaquetas. (1) Para el caso de pacientes refractarios, se plantea la esplenectomía y se han sugerido algunas opciones off label como el uso de azatioprina o rituximab.

Dado que la patogenia de la trombocitopenia autoinmune incluye la destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos y la reducción en la producción plaquetaria, la estimulación de la producción plaquetaria podría ser efectiva. Recientemente, han sido desarrollados y aprobados los agonistas del receptor de la trombopoyetina: **romiplostim y eltrombopag**.

La trombopoyetina es una citocina que promueve la proliferación y diferenciación de los megacariocitos desde la médula ósea. En muchos pacientes con trombocitopenia autoinmune, los niveles de la misma se encuentran en rango normal a pesar de la trombocitopenia. (3) (4)

La Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobaron el uso los agonistas del receptor de trombopoyetina para pacientes adultos, esplenectomizados con púrpura trombocitopénica autoinmune idiopática refractarios a corticoides e inmunoglobulina, y para pacientes no esplenectomizados en quien la cirugía esté contraindicada. (2)

En nuestro medio sólo se encuentra disponible Eltrombopag, del cual haremos referencia a algunos datos de eficacia y seguridad. Interacciona con el receptor de trombopoyetina, induciendo la proliferación y diferenciación de megacariocitos en las células progenitoras de la médula ósea, siendo 7-9 veces menos potente que la TPO endógena. (EMA)

Se administra por vía oral y su concentración máxima se alcanza a las 2-6 hs. Tiene alta unión a proteínas plasmáticas (>99.9%), principalmente albúmina. Su administración concomitante con antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes, reducen su absorción. Se metaboliza extensamente, y su principal vía de excreción es fecal (59%), con eliminación de metabolitos también por vía urinaria. Su vida media de eliminación es de aproximadamente 21-32 hs.

Con respecto a su **eficacia** analizaremos dos ensayos clínicos fase III, multicéntricos, randomizados, doble ciego, comparados con placebo. El estudio "Eltrombopag for the Treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura", publicado en 2007, incluía 118 adultos con trombocitopenia autoinmune y recuento de plaquetas inferior a 30.000/mm³. Se realizó un seguimiento por 6 semanas, catalogándose como respondedores a los pacientes que alcanzaban un recuento de plaquetas mayor a 50.000/mm³. Se comparó un grupo recibiendo placebo con grupos recibiendo dosis crecientes de eltrombopag (30, 50 y 75 mg/día) a los 43 días. El objetivo primario fue logrado en el 11% de los pacientes que recibían placebo, y en 28, 70 y 81% de los que recibían eltrombopag en dosis crecientes. El sangrado disminuyó en los grupos recibiendo 50 y 75 mg/día de eltrombopag con respecto al placebo. La incidencia y severidad de los eventos adversos fue similar en el grupo placebo y con eltrombopag. (5)

El estudio "Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study" publicado en 2011, incluyó 197 pacientes con criterios de inclusión similares al anterior pero un seguimiento de 6 meses. Se randomizaron en dos grupos recibiendo placebo o eltrombopag 50 mg/día. Se catalogó como respondedores a aquellos pacientes que alcanzaban un recuento plaquetario entre 50.000/mm³-400.000/mm³ en al menos un control durante el estudio. El 79% de los pacientes recibiendo eltrombopag respondió al tratamiento al menos una vez durante el estudio, comparado con 28% del grupo placebo, y las tasas de respuesta fueron mayores en los pacientes recibiendo eltrombopag durante los 6 meses de seguimiento (OR 8,2, 99% CI 3,59-18,73;p<0,0001). En los pacientes recibiendo eltrombopag hubo más eventos tromboembólicos (2%), aumento de las concentraciones de aminotransferasa (7%) y bilirrubina total (4%), que en los que recibían placebo, pero por otro lado se registraron más sangrados importantes en el grupo placebo que con eltrombopag (7% vs. <1%). (6)

En lo que se refiere a **seguridad**, los aumentos de las transaminasas y la bilirrubina fueron en general leves, reversibles y no acompañados de síntomas

clínicos de falla hepática. De cualquier manera, se sugiere medir los niveles séricos de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag y monitorizarlos periódicamente durante el tratamiento. (2)

En pacientes con trombocitopenia autoinmune pueden ocurrir complicaciones tromboticas/tromboembólicas. Un metanálisis, describió que se produciría un evento tromboembólico adicional por cada 55 pacientes tratados con agonistas de TPO, representando esto un mayor número de eventos tromboembólicos pero sin significación estadística (7)

En la mayoría de los pacientes, tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag, los recuentos de plaquetas vuelven a los niveles basales en 2 semanas, lo que aumenta el riesgo de sangrado y en algunos casos puede conducir a sangrado. (2)

No se ha establecido la eficacia y seguridad de eltrombopag para su uso en otras condiciones trombocitopénicas incluyendo trombocitopenia inducida por quimioterapia y síndromes mielodisplásicos. (2)

Hasta el momento, eltrombopag parece una opción efectiva y segura para este pequeño grupo de pacientes, con el objetivo de mantener los niveles de plaquetas en rangos de seguridad. Como con todo medicamento de uso reciente deberemos continuar vigilando su efectividad y seguridad.

Bibliografía:

1. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Jr and Mark A. Crowther. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117,16.
2. Ficha técnica Revolade®.
3. Chang M, Suen Y, Meng G, et al. Differential mechanisms in the regulation of endogenous levels of thrombopoietin and interleukin-11 during thrombocytopenia: insight into the regulation of platelet production. *Blood* 1996;88: 3354-62.
4. Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, Nichol JL, Bussel J. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol* 2004;76: 205-13.
5. 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;357:223747.

6. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377: 393–402.

7. Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism treated with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)*. 2012. doi:10.1016/j.medcli.2011.11.023

s. *Brain* 2000.123:9-18.