

Las trombopoyetinas en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria y otras trombocitopenias

Drs. Aixa Müller de Soyano, Andrés Soyano

e-mail: asoyano@gmail.com

RESUMEN

La púrpura trombocitopénica inmunitaria y las trombocitopenias secundarias representan condiciones patológicas potencialmente graves cuyo tratamiento plantea diversos grados de dificultad. La aproximación terapéutica convencional ha sido la administración de esteroides, la esplenectomía y el uso de inmunoglobulina intravenosa u otros tipos de anticuerpos (e.g., anti-D). La mejor comprensión de la fisiología y fisiopatología de la trombopoyesis aunado a los avances en biología molecular ha permitido el desarrollo de una nueva aproximación terapéutica, la aplicación de las trombopoyetinas sintéticas o no inmunogénicas. Dentro de este grupo resaltan dos compuestos: el romiplostin (una proteína de fusión) y el eltrombopag (un compuesto sintético de bajo peso molecular). Ambas se encuentran disponibles comercialmente. Los estudios clínicos indican que estos medicamentos tienen un efecto satisfactorio en el tratamiento de las trombocitopenias, particularmente en los casos refractarios a los tratamientos convencionales.

Palabras clave: Púrpura trombocitopénica inmunitaria. Trombocitopenias secundarias. Trombopoyesis. Trombopoyetinas.

SUMMARY

Immune thrombocytopenic purpura and the secondary thrombocytopenias are conditions potentially severe with diverse degrees of treatment difficulties. Steroids administration, splenectomy and the use of intravenous immunoglobulin and other antibodies (e.g., anti-D) had been the conventional therapy. The better understanding of the thrombopoiesis physiology and physiopathology together with the biology advances have permitted the development of a new therapeutic approach: the use of

synthetic or nonimmunogenic thrombopoietines. Among this group highlights two composites: romiplostin (a fusion protein) and eltrombopag (a synthetic composite with low molecular weight). Both are already available and produce a satisfactory effect particularly in nonrespondent cases, to the conventional treatment.

Key words: Immune thrombocytopenic purpura. Secondary thrombocytopenias. Thrombopoiesis. Thrombopoietines.

1. Introducción

Entre los avances tecnológicos de las últimas décadas en el tratamiento de los pacientes con anemia, neutropenia o trombocitopenia se encuentran las citoquinas tales como la eritropoyetina (EPO), el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y más recientemente la trombopoyetina (1). La médula ósea produce aproximadamente 10^{11} plaquetas por día que se generan por la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos (MK); estos, como en el caso de los otros linajes hematopoyéticos, se originan a partir de las células madres hematopoyéticas. Tanto los megacariocitos como el linaje eritroide tienen en común un bipotente progenitor denominado MEP (progenitor eritroide megacariocítico). Este progenitor da origen a los megacariocitos, los cuales en las etapas finales de su diferenciación sintetizan las proteínas plaquetarias específicas e inician los procesos endomitóticos. Durante la maduración el citoplasma del MK se especializa con el desarrollo de un sistema complejo de membranas y de diferentes tipos de gránulos que incluyen lisosomas, gránulos

densos y gránulos alfa que son organelos secretorios especializados; también se sintetizan proteínas especializadas tales como el factor plaquetario 4 (PF4) o el factor von Willebrand (2).

Las plaquetas son el factor predominante en el proceso de hemostasis y trombosis. Un adecuado número de plaquetas es esencial para reparar los daños vasculares que frecuentemente ocurren en el organismo y para iniciar la formación del trombo cuando ocurre una lesión vascular. Hay evidencias que indican el papel vital de las plaquetas en la reparación de heridas, en la respuesta inmunitaria innata y en la biología de la célula tumoral metastásica. El número normal de plaquetas en los humanos es de $150-400 \times 10^3 / \text{mm}^3$. Evidencias epidemiológicas indican que los individuos que poseen un conteo de plaquetas en el cuartil más alto del rango normal tienen 2 veces aumentado el riesgo de eventos adversos cardiovasculares y tanto en modelos animales experimentales de cáncer metastásico como en pacientes con tumores, el elevado número de plaquetas tiene un pronóstico desfavorable. Por otra parte, la reducción en el número de plaquetas aumenta el riesgo de hemorragia grave o accidentes cerebrovasculares. De ahí que los mecanismos que regulan la producción de plaquetas son de gran interés en la salud y la enfermedad.

2. La trombopoyetina

El regulador primario de la producción de plaquetas es la trombopoyetina (TPO), una glicoproteína producida en diversos órganos pero principalmente en el hígado, el riñón y la médula ósea. La trombopoyetina se une a su receptor específico, el cual se expresa primariamente en el tejido hematopoyético, particularmente en los megacariocitos, su precursor (la célula madre hematopoyética) y su progenie (las plaquetas). Una vez que la trombopoyetina se une a su receptor (RTPO), este es activado y transmite señales bioquímicas y mensajeros secundarios que promueven la supervivencia, la proliferación y la diferenciación celular. Entre los componentes moleculares que participan en estos procesos se cuentan enzimas y factores tales como JAK2, STAT3, STAT5, P13K, Ak1, p38, p42MAPK, que están involucrados en las señales primarias que emanan del receptor de TPO (cMpl) y HOXB4, HOXA9, RUNX-1, HIF-1 α son afectados secundariamente (3-6).

La TPO es una citoquina hematopoyética esencial para la megacariopoyesis, originalmente clonada en 1994 (7). Dos tipos de trombopoyetina de primera

generación, la humana recombinante y la pegilada humana recombinante fueron usadas inicialmente en ensayos clínicos relacionados con el tratamiento o prevención de la trombocitopenia asociada con el trasplante de células madre o con la quimioterapia convencional en pacientes con enfermedades hematológicas malignas (8,9); desafortunadamente se observaron eventos adversos graves tales como acentuación de la trombocitopenia y pancitopenia debida a la formación de anticuerpos neutralizantes que tuvieron reacción cruzada con la trombopoyetina endógena, por lo cual dichos ensayos clínicos fueron suspendidos (10-12). Sin embargo, quedó claro que el receptor de la trombopoyetina (RTPO) es el blanco ideal para el desarrollo de nuevas drogas para tratar trombocitopenias. Una segunda generación de agentes trombopoyéticos no inmunogénicos fueron desarrollados tales como péptidos de trombopoyetina y moléculas no peptídicas.

3. Trombopoyetinas no inmunogénicas

Dos tipos de trombopoyetinas no inmunogénicas se encuentran disponibles en la actualidad (a escala internacional incluyendo Venezuela) para uso en pacientes con diagnóstico de trombocitopenia; una de las TPO está constituida por una proteína de fusión que tiene el mismo efecto que la trombopoyetina humana (e.g., romiplostin o NPlate™) y la otra es un agonista no peptídico de la trombopoyetina natural, eltrombopag o Revolade™ (13-15).

El romiplostin y el eltrombopag fueron aprobados para el tratamiento de las púrpuras trombocitopénicas inmunitarias crónicas y refractarias por la FDA (*Food & Drug Administration* de Estados Unidos) en el 2008. Tanto la trombopoyetina humana natural como el romiplostin se unen al dominio extracelular del receptor de la trombopoyetina e inducen la activación de las vías JAK-STAT, MAPK y P13K-AKT. Esa vía de señalización en cascada estimula la proliferación y maduración de los megacariocitos, a la vez que inhibe su apoptosis, lo cual resulta en un aumento de la cantidad de estas células (16,17). Eltrombopag, un agonista de la TPO humana, es una sustancia de bajo peso molecular, tiene excelente biodisponibilidad con un máximo de concentración que ocurre a las 2-4 horas después de la ingestión oral y una vida media de 21-32 horas. Se cree que eltrombopag se une a los dominios transmembrana del receptor de la trombopoyetina induciendo su activación; eltrombopag activa las mismas vías de señalización que la TPO humana pero su efectividad

es menor (18-20).

Los efectos colaterales adversos potenciales con estas trombopoyetinas serían trombocitosis y desarrollo de trombosis, inducción de tumores o leucemia, depleción de células madre, formación de reticulina y progresión a fibrosis de la médula ósea y aparición de anticuerpos neutralizantes contra la TPO nativa (21).

4. Púrpura trombocitopénica crónica y trombopoyetina

La púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por una disminución transitoria o persistente de la concentración de plaquetas a menos de $100\,000/\text{mm}^3$. El término reciente o nueva se aplica a cualquier caso al momento del diagnóstico. El término persistente se utiliza para caracterizar las que se mantienen de 3 a 12 meses después del diagnóstico inicial, mientras que se califica de crónica cuando la enfermedad se mantiene por más de 12 meses (22). El objetivo fundamental del tratamiento de la PTI es usar la dosis mínima para mantener un conteo de plaquetas que reduzca significativamente los síntomas de hemorragia con la menor cantidad de efectos colaterales; la mayoría de los sangrados fatales ocurren con el conteo de plaquetas menor que $100\,000/\text{mm}^3$ (23).

El mecanismo de trombocitopenia en los pacientes con PTI es principalmente por aumento de la destrucción de las plaquetas por autoanticuerpos dirigidos contra las glicoproteínas de la membrana, tales como el complejo GpIIb-IIIa. Por tanto las estrategias tradicionales o estándares de tratamiento están dirigidas a la inhibición de la producción de esos anticuerpos y de la destrucción de plaquetas por el bazo. El uso de esteroides produce una respuesta positiva en el 80 % de los casos (24), pero este tratamiento genera un conjunto de efectos colaterales tales como hiperglicemia, hipercolesterolemia, osteoporosis y alteraciones metabólicas que afectan la calidad de vida del paciente. La administración de inmunoglobulina intravenosa (IgG IV) o de anticuerpos anti-D es efectiva en aumentar el número de plaquetas pero dicho efecto suele ser transitorio. Se ha recomendado el uso de IgG IV como primera línea de tratamiento en emergencias (25). También se ha usado el anticuerpo monoclonal rituximab (anti-CD20) para tratar pacientes con PTI crónica (26).

La esplenectomía se utiliza como segunda línea de tratamiento en casos refractarios a los esteroides.

Entre 80 % y 85 % de los pacientes esplenectomizados responden positivamente a este tratamiento, que se asocia con un mayor riesgo de desarrollar septicemia; alrededor de 15 %-20 % de los pacientes no responden a la esplenectomía y el 15 %-20 % de los respondedores recaen semanas, meses o años más tarde (27).

5. Púrpura trombocitopénica inmunitaria crónica refractaria y trombopoyetina

Kuter y col. en el 2008 trataron con romiplostin un grupo de 125 pacientes con púrpura trombocitopénica crónica refractaria esplenectomizados o no esplenectomizados con recuentos de plaquetas menores a $30\,000/\text{mm}^3$ y lo compararon con un grupo de pacientes tratados con placebo. El romiplostin fue administrado en forma subcutánea (una inyección semanal durante 24 semanas); se obtuvo una respuesta plaquetaria de más de $50\,000$ plaq. / mm^3 por más de 6 semanas en el 38 % de los esplenectomizados y en ningún paciente del grupo control. En los pacientes no esplenectomizados se observó una respuesta plaquetaria durable en el 61 % de los pacientes y de 5 % en los pacientes tratados con placebo (14).

En 2009 Bussel y col. reportaron el uso de eltrombopag (por vía oral) en el tratamiento de 118 adultos con púrpura trombocitopénica crónica refractaria y lo compararon con adultos con la misma patología no tratados (placebo). Los pacientes recibieron eltrombopag a diferentes dosis (30, 50 o 75 mg / día), alcanzando o sobrepasando el conteo de plaquetas de $50\,000/\text{mm}^3$, el 28 %, 70 % y 81 % de los pacientes, respectivamente. El conteo de plaquetas a los 43 días fue de 26 000, 128 000, y 183 000 / mm^3 , mientras que los pacientes no tratados (placebo) el conteo de plaquetas alcanzó solo $16\,000/\text{mm}^3$. La incidencia y gravedad de los efectos colaterales fue igual en los pacientes tratados con eltrombopag y los controles (15). Yoshida y col. reportaron un 65 % de respuesta positiva con el eltrombopag en 20 pacientes japoneses con disminución o desaparición de los síntomas hemorrágicos en 11 de 19 pacientes (28). En el estudio RAISE, 197 pacientes fueron tratados de la siguiente forma: 135 con 50 mg / día de eltrombopag y 62 con placebo. Si el conteo de plaquetas era menor de $50\,000/\text{mm}^3$ a las 3 semanas de tratamiento con eltrombopag la dosis se aumentó a 75 mg / día. Los resultados fueron satisfactorios (29). El estudio RAISE fue ampliado en el estudio Extend con observaciones de los pacientes hasta por 4 años, demostrándose que eltrombopag era

seguro y eficaz a largo plazo (30). Se han reportado púrpuras resistentes a eltrombopag pero curadas con romiplostin (31).

Se están llevando a cabo ensayos clínicos del uso de los agonistas no inmunogénicos de la TPO en pacientes con trombocitopenia secundaria a otras patologías tales como enfermedad hepática, trombocitopenia inducida por quimioterapia administrada en pacientes con cáncer, trasplante de sangre de cordón en tumores malignos (está asociado a trombocitopenias prolongadas), hepatitis por virus C y síndrome mielodisplásico (21).

En un estudio reportado en el 2012 en pacientes con síndrome mielodisplásico de riesgo bajo e intermedio que recibían tratamiento con lenalidomida se concluyó que la trombocitopenia tendía a ser mayor en el grupo de pacientes con placebo que el tratado con romiplostin y que esta droga permitió disminuir la dosis de lenalidomida y evitar los retardos en la administración de la lenalidomida debido a la trombocitopenia (32).

Sekeres y col. trataron 28 pacientes con trombocitopenia y síndrome mielodisplásico de bajo riesgo con dosis semanal o bisemanal de 750 μ g. Los pacientes que completaron 8 semanas de tratamiento presentaron respuesta completa del conteo plaquetario en el 57 % de los casos; adicionalmente 8 % tuvo una respuesta plaquetaria mayor y 61 % no requirió transfusión de plaquetas (33).

En otro ensayo clínico, 145 pacientes con cirrosis hepática y trombocitopenia que iban a ser sometidos a procedimientos invasivos fueron tratados con eltrombopag. En 104 pacientes se evitó la administración de concentrados de plaquetas pero los eventos trombóticos del sistema venoso portal estuvieron aumentados en relación al grupo con placebo (34).

En conclusión, la introducción de las TPO no inmunogénicas constituye un avance importante en la terapéutica de las trombocitopenias primarias y secundarias, aunque todavía estamos lejos de contar con un tratamiento ideal para estas condiciones.

6. Referencias

1. Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med.* 2006;354:2034-2045.
2. Bluteau D, Lordier L, Di Stefano A, Chang Y, Raslova H, Debili N, et al. Regulation of megakaryocyte maturation and platelet formation. *J Thromb Haemost.* 2009;7(Suppl 1):227-234.
3. Kaushansky K. Molecular mechanism of thrombopoietin signaling. *J Thromb Haemost.* 2009; 7 (Suppl 1): 235-238.
4. Kirito K, Fox N, Kaushansky K. Thrombopoietin induces HOXA9 nuclear transport in immature hematopoietic cells: Potential mechanism by which the hormone favorably affects hematopoietic stem cells. *Mol Cell Biol.* 2004;24(15):6751-6762.
5. Vitrat N, Cohen-Solal K, Norol F, Guichard J, Cramer E, Vainchenker W, et al. Compared effects of Mpl ligand and other cytokines on human MK differentiation. *Stem Cells.* 1998;16(Suppl 2):37-51.
6. Kirito K, Kaushansky K. Transcriptional regulation of megakaryopoiesis: Thrombopoietin signaling and nuclear factors. *Curr Opin Hematol.* 2006;13(3):151-156.
7. Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med.* 1998;339:746-754.
8. Kizaki M, Miyakawa Y, Ikeda Y. Long-term administration of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor dramatically improved cytopenias in a patient with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* 2003;122(5):764-767.
9. Kaushansky K. Historical review: Megakaryopoiesis and thrombopoiesis. *Blood.* 2008;111(3):981-986.
10. Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9(Suppl 3):347-356.
11. Basser RL, O'Flaherty E, Green M, Edmonds M, Nichol J, Menchaca DM, et al. Development of pancytopenia with neutralizing antibodies to thrombopoietin after multicycle chemotherapy supported by megakaryocyte growth and development factor. *Blood.* 2002;99(7):2599-2602.
12. Li J, Xia Y, Bertino A, Glaspy J, Roberts M, Kuter DJ. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood.* 2001;98(12):3241-3248.
13. Sharma V, Randhawa H, Sharma A, Aggarwal S. Eltrombopag--an oral thrombopoietin agonist. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(6):743-746.
14. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostin in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: A double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9610):395-403.
15. 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(22):2237-2247.

16. Kaushansky K. The molecular mechanism that control thrombopoiesis. *J Clin Invest.* 2005;115:3339-3347.
17. Broudy VC, Lin NL. AMG531 stimulates megakaryopoiesis in vitro by binding to Mpl. *Cytokine*, 2004;25(2):52-60.
18. Nakamura T, Miyakawa Y, Miyamura A, Yamane A, Suzuki H, Ito M, et al. A novel nonpeptidyl human c-Mpl activator stimulates human megakaryopoiesis and thrombopoiesis. *Blood.* 2006;107(11):4300-4307.
19. Nogami W, Yoshida H, Koizumi K, Yamada H, Abe K, Arimura A, et al. The effect of a novel, small non-peptidyl molecule butyzamide on human thrombopoietin receptor and megakaryopoiesis. *Haematologica.* 2008;93(10):1495-1504.
20. Erickson-Miller CL, DeLorme E, Tian SS, Hopson CB, Stark K, Giampa L, et al. Discovery and characterization of a selective, nonpeptidyl thrombopoietin receptor agonist. *Exp Hematol.* 2005;33:85-93.
21. Ikeda I, Miyakawa Y. Development of thrombopoietin receptor agonists for clinical use. *J Thromb Haemost.* 2009;7(Suppl 1):239-244.
22. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura (ITP) of adults and children: Report from an international working group. *Blood.* 2008;113:2386-2393.
23. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med.* 2000;160:1630-1638.
24. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: Current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost.* 2008;99(1):4-13.
25. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: Experience in 272 patients. *Blood.* 1997;89:2689-2700.
26. Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrère F, Fenaux P, Cheze S, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: Results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood.* 2008;112:999-1004.
27. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: A systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 2004;104:2623-2634.
28. Yoshida M, Kanashima H, Nakao T, Ogawa Y, Hino M, Nakane T, et al. Retrospective analysis of eltrombopag for the treatment of refractory primary immune thrombocytopenia in Japan. *Rinsho Ketsueki.* 2013;54(5):444-450.
29. Cheng G, Saleh M, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): A 6-month, randomized phase 3 study. *The Lancet.* 2011;377:393-402.
30. Saleh M, Cheng G, Bussel J, Burgess P, Marcello L, Bailey C, et al. EXTEND study update: Safety and efficacy of eltrombopag in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) from June 2006 to February 2011. *Blood.* 2011;118:24.
31. Piccin A, Amadii G, Natolino F, Billio A, Cortelazzo S. Idiopathic thrombocytopenic purpura resistant to eltrombopag, but cured with romiplostim. *Blood Transfus.* 2013:1-2.
32. Wang ES, Lyons RM, Larson RA, Gandhi S, Liu D, Matei C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study evaluating the efficacy and safety of romiplostim treatment of patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome receiving lenalidomide. *J Hematol Oncol.* 2012;5:71.
33. Sekeres MA, Kantarjian H, Fenaux P, Becker P, Boruchov A, Guerci-Bresler A, et al. Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Cancer.* 2011;117(5):992-1000.
34. Tripodi A, Primignani M. Non-transfusional approach to increase platelet count in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *Hepatology*, 2013 May 23. doi: 10.1002/hep.26502. [prepublicación electrónica]