

# Utilidad de los factores de crecimiento plaquetario, leucocitario y eritrocitario en las enfermedades hepáticas

MOISÉS DIAGO

Sección de Hepatología. Servicio de Digestivo. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia. España.

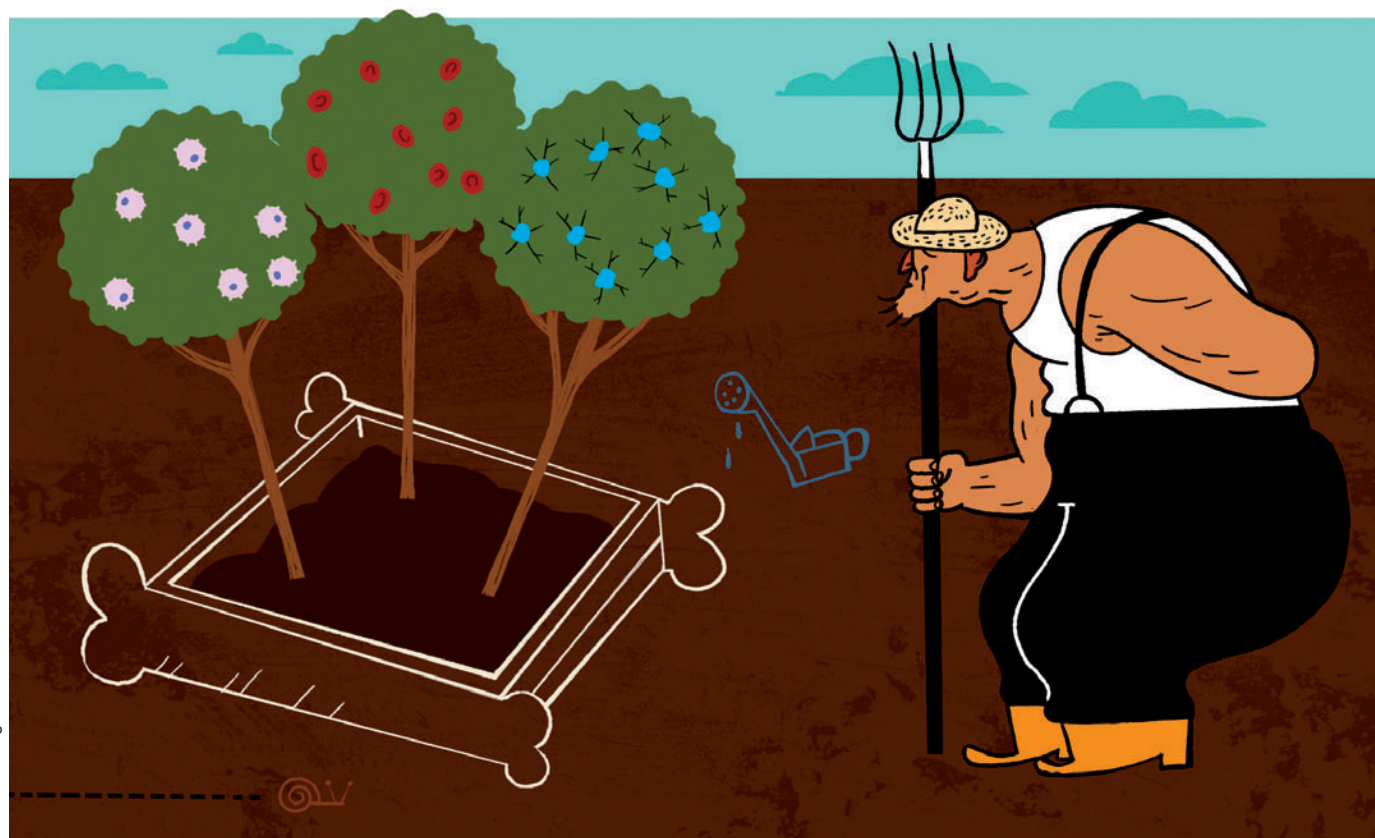


Ilustración: Roger Ballabrera

## Puntos clave

- La administración de eritropoyetina durante el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C consigue un aumento de hemoglobina que evita la reducción de dosis o la suspensión del tratamiento con ribavirina.
- La administración de eritropoyetina aumenta la calidad de vida del paciente con hepatitis crónica por virus C que experimenta anemia grave.
- La neutropenia durante el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C, aunque no se asocia a un aumento de la incidencia de infecciones, determina la reducción o la suspensión del tratamiento en algunos casos, lo cual puede evitarse con la administración de una dosis semanal de factor estimulante de granulocitos.
- No se ha demostrado que la administración de factores hematopoyéticos aumente la tasa de respuesta viral sostenida del tratamiento combinado en pacientes con hepatitis crónica por virus C, por lo que su uso generalizado no se recomienda.
- La administración de eltrombopag consigue revertir la trombopenia en pacientes con púrpura idiopática pero también en pacientes con hepatitis crónica por virus C y cirrosis, lo cual podría favorecer la posibilidad de tratamiento antiviral combinado.

Los 2 fármacos usados actualmente en el tratamiento de la hepatitis crónica C (interferón pegilado y ribavirina) tienen efectos adversos hematológicos que consisten en la disminución de hematíes, plaquetas y leucocitos<sup>1</sup>. Estas alteraciones hacen que los pacientes deban reducir las dosis, interrumpir temporalmente el tratamiento o suspenderlo prematuramente, lo cual puede provocar una disminución de su eficacia<sup>2</sup>. La aplicación de factores de crecimiento plaquetario, leucocitario y eritrocitario puede resolver el problema en algunos de estos pacientes. Actualmente, algunas de las series hemopoyéticas disponen de fármacos estimulantes específicos. Así, la eritropoyetina estimula la eritropoyesis y se considera indicada en pacientes con insuficiencia renal crónica; sin embargo, no hay indicación aprobada en pacientes con hepatitis crónica C y anemia asociada al tratamiento antiviral. El factor estimulante de los granulocitos (filgrastim) está indicado en el tratamiento de la leucopenia inducida por la quimioterapia pero no en los pacientes con hepatitis crónica C en tratamiento con interferón. Por último, una sustancia agonista de la trombopoyetina (eltrombopag) está en fase de desarrollo clínico; esta sustancia podría ser de gran utilidad tanto en los pacientes con hepatitis crónica C en tratamiento con interferón como en pacientes con cirrosis hepática con plaquetopenias graves. A continuación se comentan los recientes avances con estas sustancias en el campo de la hepatología.

## TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C

El tratamiento actual de la hepatitis crónica por virus C consiste en la administración de interferón pegilado y ribavirina por un período que varía entre 24 y 48 semanas, dependiendo del genotipo y de la carga viral.

Está demostrado que las mejores tasas de respuesta en pacientes genotipo 1 se consiguen en los que reciben más del 80% de la dosis total del tratamiento y durante más del 80% del tiempo planeado de 48 semanas<sup>3,4</sup>.

Es importante que el paciente tome la dosis adecuada de ribavirina, ya que una dosis por debajo del 60% o su supresión prematura se asocia a recidiva en los que tienen respuesta virológica durante el tratamiento. Un estudio de Redy et al<sup>5</sup> ha mostrado que la respuesta sostenida bajaba del 67 al 57% al descender la dosis acumulada de ribavirina del 97 al 60% y se quedaba en un 33% si la dosis bajaba del 60%. Asimismo, con la interrupción del tratamiento con ribavirina se reduce la tasa de respuesta virológica sostenida (RVS), incluso cuando los pacientes tienen ARN indetectable, al aumentar el número de pacientes que recidivan<sup>6</sup>.

## ANEMIA

Un efecto adverso frecuente de la ribavirina es el desarrollo de anemia hemolítica dependiente de la dosis, lo que, en ocasiones, justifica la reducción de la dosis administrada o incluso su supresión<sup>7</sup>. También el interferón es capaz de provocar una disminución de la hematopoyesis y contribuir al desarrollo de anemia. La disminución media de hemoglobina durante el tratamiento es de 2 g/dl, pero en un 20% de pacientes es de 4

g/dl o más. La anemia suele aparecer en las primeras semanas de tratamiento, y se asocia a cansancio y una importante disminución en la calidad de vida del paciente. En los pacientes con cardiopatía supone además un riesgo vital.

El manejo de la anemia secundaria al tratamiento antiviral se basa en la reducción de la dosis de ribavirina; así, la ficha técnica del fármaco recomienda bajar la dosis a 600 mg/día si la hemoglobina desciende por debajo de 10 g, e incluso suspenderla si baja de 8,5 g.

Para solucionar este efecto adverso se han desarrollado derivados de la ribavirina que no produjeran hemólisis como la levovirina, cuyo desarrollo se interrumpió prematuramente por falta de eficacia, o la viramidina que está en fase de investigación, pero que ha mostrado una menor eficacia que la ribavirina.

Otra alternativa de tratamiento para la anemia asociada al tratamiento antiviral ha sido el uso de eritropoyetina recombinante (eritropoyetina) actualmente autorizada para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica pero no para los pacientes con hepatitis crónica C. La eritropoyetina es un péptido glucosilado regulado en los riñones, de tal forma que cuando disminuye el valor de oxígeno se incrementa la síntesis y liberación de eritropoyetina, que ejerce su acción en la médula ósea, donde aumenta la proliferación y maduración de eritrocitos. La eritropoyetina recombinante humana es la que se usa en el tratamiento. En diversos estudios se ha comprobado que la administración de eritropoyetina en dosis de entre 10.000 y 40.000 UI por semana tiene un efecto beneficioso, pues consigue aumentar los valores de hemoglobina en una media de 2 g/dl y, lo que es más importante, permite administrar dosis plenas de ribavirina. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado hasta el momento que la administración de eritropoyetina mejore la tasa de RVS y, por tanto, no puede recomendarse su uso generalizado en todos los pacientes. No hay duda de sus efectos beneficiosos en casos individuales de pacientes con respuesta virológica en los que la administración de eritropoyetina consigue mejorar la calidad de vida y evitar la suspensión del tratamiento<sup>8-11</sup>. Por otra parte, el uso de la eritropoyetina conlleva un aumento considerable del coste del tratamiento<sup>12</sup>.

Otra interesante perspectiva asociada a la utilización de eritropoyetina es la posibilidad de introducir dosis más altas de ribavirina con el uso profiláctico de eritropoyetina. En un estudio aleatorizado se ha mostrado que la administración de eritropoyetina a todos los pacientes al inicio del tratamiento combinado no aumenta la tasa de RVS en los pacientes con dosis convencionales de ribavirina, pero sí lo consigue en el grupo de pacientes con dosis más elevadas de ribavirina<sup>13</sup>. Así pues, parece que para poder administrar una dosis inicial más alta de ribavirina (incluso el doble de la habitual) es necesaria la administración de eritropoyetina, como se ha sugerido en un reciente estudio en el que se consiguió una RVS del 90% utilizando dosis doble de ribavirina y administrando eritropoyetina<sup>14</sup>.

Parece claro con los datos de la bibliografía, que el uso de eritropoyetina sería recomendable en los pacientes en los que la anemia provoca un deterioro importante de la calidad de vida y en los que tienen riesgo cardiovascular.

Entre los efectos secundarios descritos en pacientes con insuficiencia renal está la hipertensión, que no se produce en

pacientes con función renal normal. También se ha documentado casos de aplasia medular al desarrollarse anticuerpos antieritropoyetina, incluso en un paciente con hepatitis C<sup>15</sup>.

## NEUTROPENIA

La neutropenia relacionada con el tratamiento antiviral está causada por el interferón por acción directa tóxica sobre la médula ósea. Con el tratamiento habitual los neutrófilos disminuyen a un 30-50% de los valores basales. Típicamente la cifra de neutrófilos baja en las primeras 2 semanas de tratamiento, se estabiliza en 4-6 semanas y se recupera rápidamente al finalizar el tratamiento<sup>16,17</sup>. Debe tenerse en cuenta que la cifra de neutrófilos cae intensamente al día siguiente de la administración del interferón, por lo que la valoración del valor nadir no debe hacerse en ese día. La cifra de neutrófilos puede caer a valores que se han asociado a un mayor riesgo de infecciones bacterianas, si bien esta asociación se ha documentado fundamentalmente en la neutropenia de pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico. Algunos estudios<sup>17,18</sup> han mostrado que las infecciones que se producen durante el tratamiento no se asocian directamente con el grado de neutropenia.

La neutropenia es una causa frecuente de disminución o incluso de suspensión del tratamiento antiviral. La recomendación actual establece la disminución del interferón si los neutrófilos disminuyen por debajo de 750 células/ $\mu$ l y suspenderlo si bajan de 500 células/ $\mu$ l. Es en estos casos en los que la administración de factor estimulante de los granulocitos (G-CSF) puede evitar la supresión del tratamiento.

El mecanismo de acción del G-CSF es aumentar la producción de neutrófilos así como aumentar las acciones fagocítica y citotóxica. El G-CSF recombinante humano (filgrastim) difiere del endógeno en que lleva una metionina extra y no está glucosilado. El pegfilgrastim es un G-CSF pegilado que confiere una mayor duración de la acción.

El efecto adverso más común del filgrastim es el dolor óseo secundario a la proliferación de neutrófilos en la médula ósea, así como reacciones locales en el punto de la inyección. Ocasionalmente se pueden producir granulocitosis intensas con el uso prolongado del fármaco, lo que no parece asociarse a un incremento de la morbilidad. Se han comunicado casos aislados de rotura esplénica durante el tratamiento<sup>19</sup>.

Varios estudios publicados en forma de resumen han investigado el impacto de la administración de filgrastim durante el tratamiento con interferón, y concluyen que el tratamiento es efectivo para normalizar la cifra de neutrófilos sin que ello induzca diferencias en la tasa de RVS comparado con pacientes no tratados con G-CSF<sup>20,21</sup>. Por tanto, el uso de estos factores hematopoyéticos no puede recomendarse de forma generalizada, si bien puede ser útil en casos individuales para evitar disminuciones de dosis o la suspensión del tratamiento<sup>22</sup>.

Presentación: filgrastim se obtiene por tecnología ADN recombinante en *Escherichia coli* y se presenta en jeringas precargadas de 300 o 480  $\mu$ g.

Se recomienda la administración de 1 ampolla subcutánea 2 días antes de la administración de interferón pegilado.

## PLAQUETOPENIA

La plaquetopenia en pacientes con hepatitis crónica por virus C se puede deber al daño de las células hepáticas productoras de trombopoyetina, a la progresión de la enfermedad con el desarrollo de hipertensión portal y esplenomegalia, y a la destrucción aumentada de plaquetas a partir de fenómenos autoinmunes asociados. El tratamiento con interferón disminuye la cifra de plaquetas por acción supresora sobre la médula ósea. Durante el tratamiento se produce una disminución entre un 10 y un 50% de los valores basales, lo cual no suele ocasionar fenómenos hemorrágicos.

En la ficha técnica de los interferones pegilados se recomienda la disminución de dosis ante la presencia de cifras por debajo de 80.000 plaquetas/ $\mu$ l, si bien en la práctica clínica habitual se disminuye la dosis cuando bajan de 50.000. Por ello, se ha intentado desarrollar fármacos capaces de incrementar la producción endógena de plaquetas.

En un estudio piloto en pacientes trombopénicos la aplicación de interleucina 11 recombinante humana (oprelvekina) a dosis de 50  $\mu$ g 3 veces por semana demostró un incremento significativo de las plaquetas, si bien se asoció al desarrollo de edemas periféricos.

Actualmente está en fase de desarrollo una sustancia denominada eltrombopag, que podría aplicarse a pacientes con hepatitis crónica por virus C con plaquetopenia. Eltrombopag es un agonista no peptídico del receptor de eritropoyetina que en estudios preclínicos y ensayos clínicos ha demostrado que estimula la proliferación y diferenciación de los megacariocitos, y por consiguiente puede considerarse como un factor de crecimiento plaquetario. En un grupo de pacientes con púrpura trombocitopénica crónica idiopática la administración de eltrombopag fue capaz de aumentar el número de plaquetas, lo que se asoció a reducción del sangrado<sup>23</sup>, con efectos secundarios similares al placebo. También se ha demostrado que aumenta la cifra de plaquetas en pacientes con hepatitis crónica C en fase de cirrosis y trombocitopenia<sup>24</sup>. Es importante destacar que eltrombopag es un compuesto en fase de investigación y que hasta el momento no tiene autorización para ninguna indicación, pero que podría tener múltiples indicaciones en pacientes con cirrosis y plaquetopenia (antes de la realización de procedimientos invasivos o de cirugía, optimización del tratamiento antiviral, facilitación de tratamiento antiviral en pacientes con trombopenia y hepatitis C).

## CONCLUSIONES

Actualmente no hay una indicación estricta para el uso de factores hematopoyéticos (eritropoyetina, factor estimulante de los granulocitos, eltrombopag) en pacientes con enfermedades hepáticas. Sin embargo, estos fármacos tienen efectos biológicos evidentes que podrían ser potencialmente útiles en la optimización del tratamiento antiviral o en el manejo de pacientes con enfermedad hepática avanzada y trombopenia. Es importante el desarrollo de ensayos clínicos que confirmen esta posibilidad terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. ● Shiffman ML. Side effects of medical therapy for chronic hepatitis C. *Ann Hepatol.* 2004;3:5-10.
2. ● McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;123:1061-9.
3. ● Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82.
4. ● Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rutski VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin compared with interferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:958-65.
5. ● Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C genotype 1 patients completing peginterferon alfa 2a/ ribavirin treatment. *Clin gastroenterol Hepatol.* 2007;5:124-29.
6. Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, Wright EC, Everson GT, Lindsay KL, et al. Impact of reducing peginterferon alfa 2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2007;132:103-12.
7. De franchesi LD, Fattovich G, Turrini F, Ayi K, Brugnara C, Manzano F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrana oxidativa damage. *Hepatology.* 2000;31:997-1004.
8. Dieterich DT, Wasserman R, Brau N, Hassanein TI, Bini EJ, Bowers PJ, et al. Once weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2491-9.
9. Afdahl NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV infected patients : a prospective , double blind , randomized controlled study. *Gastroenterology.* 2004;126:1302-11.
10. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi ZM, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemia HCV infected patients receiving combination therapy. *Hepatology.* 2004;40:1450-8.
11. Spiegel BM, Chen K, Chiou CF, Robbins S, Younossi ZM. Erythropoietic growth factors for treatment induced anemia in hepatitis C: a cost effectiveness analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:1034-42.
12. Del Río RA, Post AB, Singer ME. Cost effectiveness of hematologic growth factors for anemia occurring during hepatitis C combination therapy. *Hepatology.* 2006;44:1598-606.
13. ● Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling R, Stravitz T, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus Genotype 1 with peginterferon , ribavirin and epoetin alpha. *Hepatology.* 2007;46:371-9.
14. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz R. High dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:275-9.
15. Stravitz RT, Chung H, Sterling RK, Luketic VA, Sanyal AJ, Price AS, et al. Antibody mediated pure red cell aplasia due to epoetin alfa during antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1415-9.
16. Dieterich DT, Spivak JL. Hematologic disorders associated with hepatitis C virus infection and their management. *Clin Infect Dis.* 2003;37:533-41.
17. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:1273-9.
18. ● Juárez-Navarro A, Vera-de-León L, Navarro JM, Chirino-Sprung R, Díaz-Hernández M, Casillas-Dávila L, et al. Incidence and severity of infections according to the development of neutropenia during combined therapy with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in chronic hepatitis C infection. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2005;27:317-22.
19. Arshad M, Seiter K, Bilaniuk J, Qureshi A, Patil A, Ramaswamy G, et al. Side effects related to cancer treatment: case 2. Splenic rupture following pegfilgrastim. *J Clin Oncol.* 2005;23:8533-4.
20. Sood A, Reddy N, Russo MW, Brown R, Jacobson I. Use of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) for interferon induced neutropenia in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology.* 2001;34:429A.
21. Carey E, Rosati M, Anderson M, Khatib MA, Vargas H, Harrison ME, et al. Use of G-CSF allows for optimal PEG INF dosing during therapy for hepatitis C virus with pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology.* 2002;36:604A.
22. ● Dar Santos AE, Partovi N, Ford J, Yoshida E. Use of hematopoietic growth factors as adjuvant therapy for anemia and neutropenia in the treatment of hepatitis C. *Ann Pharmacother.* 2007;41:268-75.
23. ● Bussell 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;357:2237-47.
24. ● McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodríguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med.* 2007;357:2227-36.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling R, Stravitz T, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon , ribavirin and epoetin alpha. *Hepatology.* 2007;46:371-9.

*Ensayo clínico controlado que concluye que el uso de eritropoyetina al inicio del tratamiento de pacientes con hepatitis crónica C no aumenta la respuesta viral sostenida en pacientes con dosis estándar de ribavirina. Sin embargo, en pacientes con dosis superiores de ribavirina la administración concomitante de eritropoyetina da una menor recidiva y una mayor respuesta viral sostenida.*

Juárez-Navarro A, Vera-de-León L, Navarro JM, Chirino-Sprung R, Díaz-Hernández M, Casillas-Dávila L, et al. Incidence and severity of infections according to the development of neutropenia during combined therapy with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in chronic hepatitis C infection. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2005;27:317-22.

*Este artículo muestra que la tasa de infecciones en pacientes con hepatitis crónica C en tratamiento combinado no está aumentada en pacientes neutropénicos.*

Dar Santos AE, Partovi N, Ford J, Yoshida E. Use of hematopoietic growth factors as adjuvant therapy for anemia and neutropenia in the treatment of hepatitis C. *Ann Pharmacother.* 2007;41:268-75.

*Trabajo que describe el uso de factores hematopoyéticos para la anemia y neutropenia en el tratamiento de la hepatitis crónica C y recomienda su uso no de forma generalizada sino en determinados pacientes.*

McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodríguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med.* 2007;357:2227-36.

*Este estudio demuestra que eltrombopag aumenta la cifra de plaquetas en pacientes con trombopenia debida a cirrosis por virus C, permitiendo el inicio de la terapia antiviral.*