



ISSN: 1697-090X

Inicio  
Home

Indice del  
volumen  
Volume index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;2:3-7.

## Editorial:

# UN NUEVO HORIZONTE EN EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE LA APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA

**Beatriz Cuevas Ruiz**

**Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital  
UNiversitario de Burgos. España**

[bcuevas @ hubu.es](mailto:bcuevas@hubu.es)

### English Version

La aplasia medular (AM) es una enfermedad adquirida de la médula ósea que se caracteriza por la ausencia de progenitores hematopoyéticos debido a un ataque inmune<sup>1</sup>.

Con una incidencia de 1-4 casos por millón y año, afecta por igual a ambos sexos y se presenta con 2 picos de aparición claramente definidos: en jóvenes y en mayores de 60 años.

El tratamiento inmunosupresor estándar de la AM ha sido la combinación de globulina antitimocítica de caballo o conejo asociada a ciclosporina consiguiendo respuestas hasta en el 60 % de los casos. Se había postulado que los pacientes que fueron tratados con globulina antitimocítica de caballo (hATG) presentaron mejor respuesta hematológica y supervivencia global que los que recibieron globulina antitimocítica de conejo (rATG)<sup>2</sup>.

**Sin embargo, el Grupo Español para el estudio de la Aplasia Medular demostró que no hay diferencias significativas entre ambas globulinas. La respuesta a los tres meses, fue del 63% en el grupo que recibió rATG frente al 66% en el grupo de hATG observándose que a los 12 meses se produce un cambio en la respuesta con un 84% de los pacientes que reciben rATG frente al 76 % de los que reciben hATG, por lo que se puede concluir que son equivalentes<sup>3</sup>.**

**Hasta ahora, para los pacientes con enfermedad refractaria o recidivante y sin donante compatible y en aquellos que no son candidatos a trasplante, no existía un tratamiento eficaz por lo que se planteaba un tratamiento paliativo con hemoterapia y antibioterapia para el tratamiento de las complicaciones infecciosas.**

**La trombopoyetina es el principal regulador de la producción de plaquetas y actúa uniéndose al receptor c-MPL de los megacariocitos lo cual provoca su maduración y la posterior generación de plaquetas.**

**Eltrombopag es un fármaco oral trombopoyetina-mimético que se une a este receptor y promueve la megacariopoyesis y la formación de plaquetas<sup>4</sup>.**

**Es un fármaco que ha demostrado su eficacia en pacientes con AM dado que las células stem cells y los progenitores hematopoyéticos también expresan el recetor c-MPL en su superficie, por lo que se supone que eltrombopag actuaría estimulando la hematopoyesis de forma global<sup>5</sup>.**

**Olnes y cols<sup>6</sup> trataron 25 pacientes con este fármaco con dosis de 50 mg hasta un máximo de 150 mg, durante 12 semanas y consiguieron respuesta hematológica de al menos una línea hematopoyética en el 44% de los pacientes; este estudio cuenta con la peculiaridad de que se realizaron biopsias óseas seriadas objetivándose normalización de las 3 líneas hematopoyéticas (cuando se objetivó respuesta) sin aumento de la fibrosis medular.**

**Una preocupación en estos pacientes es la posible evolución clonal tras la toma del fármaco; en este estudio se observó una monosomía 7 en 2 pacientes sin respuesta y no se produjo evolución clonal en los pacientes que habían presentado respuesta.**

**Hay que reseñar que en la observación de las series históricas, el 10-15 % de los pacientes con AM presentan evolución clonal<sup>6</sup>.**

**Con respeto a la evolución clonal, los autores hipotetizan que eltrombopag podría estimular la expansión de clones latentes que quizá inicialmente estuvieran por debajo del límite de detección de las**

**metafases; sin embargo, se estudiaron las muestras de los pacientes con hibridación genómica comparada (CGH-SNP arrays) y no se encontró evidencia de clones pre-existentes.**

**Otra hipótesis apunta a que la estimulación crónica farmacológica podría haber conducido a la proliferación de progenitores hematopoyéticos y la presencia de telómeros acortados u otras perturbaciones debido al déficit de stem cells o por el ataque inmune crónico, provocaría la subsecuente desestabilización del genoma, acelerando la emergencia de genes anormales<sup>7</sup>.**

**Posteriormente se ha publicado un estudio de extensión ampliando el número de pacientes y en el cual se propone la discontinuación de eltrombopag si se obtiene respuesta: los pacientes deben alcanzar estas cifras:  $> 50 \times 10^9$  plaquetas,  $> 10$  gr/dl de hemoglobina,  $> 1 \times 10^9$  neutrófilos); en este grupo de 43 pacientes respondieron 17 (40%).**

**Finalmente 5 pacientes cumplían criterios para discontinuar y éstos permanecieron estables durante el seguimiento de 13 meses; posteriormente 3 recaen y se inicia de nuevo eltrombopag a dosis de 150 mg, y de ellos uno solo consigue repuesta en serie roja. La evolución clonal se produjo en el subgrupo de pacientes refractarios<sup>7</sup>.**

**Dado que el tratamiento inmunosupresor estándar requiere el uso de ciclosporina, se planteó un estudio en voluntarios sanos para investigar el efecto farmacocinético de la toma conjunta de ciclosporina y eltrombopag, quedando demostrado que no es preciso el ajuste de dosis de ciclosporina cuando se administran conjuntamente ambos fármacos<sup>8</sup>.**

**Ante la expectación generada del uso de eltrombopag en AM, Townsley y cols, propusieron un estudio en el que se asocia eltrombopag al tratamiento inmunosupresor estándar.**

**Evalúan 88 pacientes tratados con globulina antitimocítica de caballo junto con ciclosporina y eltrombopag; éste administrado a dosis de 150 mg en 3 cohortes diferentes: en la primera y segunda se introdujo desde el día 14 (una vez administrado el tratamiento inmunosupresor) hasta los 6 meses y hasta los 3 meses; en la tercera cohorte, eltrombopag se administró desde el inicio del tratamiento inmunosupresor, es decir de forma concomitante.**

**El análisis de la respuesta a los 6 meses arroja unos resultados sorprendentes en la cohorte número 3 con un 92% de respuestas totales. Con un seguimiento de 15 meses, en 7 pacientes se observaron alteraciones citogenéticas, detectándose que la evolución clonal a síndrome mielodisplásico tiene una frecuencia similar a la del grupo histórico que recibe inmunosupresión estándar<sup>9</sup>.**

**Ante estos datos debe plantearse un cambio en el tratamiento estándar de la aplasia medular adquirida y en el futuro, al tratamiento inmunosupresor con globulina antitimocítica y ciclosporina debería añadirse un nuevo fármaco puesto que eltrombopag ha demostrado que es eficaz y seguro ya que no aumenta el número de eventos clonales tras su uso.**

## **REFERENCIAS**

**1- Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 2006; 108: 2509-2519.**

**2.- Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, Young NS. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med. 2011; 365: 430-438.**

**3.- Vallejo C, Montesinos P, Polo M, Cuevas B, Morado M, Rosell A, Xicoy B, Díez JL, Salamero O, Cedillo Á, Martínez P, Rayón C; Bone Marrow Failure Spanish Study Group (Pethema-GETH). Rabbit antithymocyte globulin versus horse antithymocyte globulin for treatment of acquired aplastic anemia: a retrospective analysis. Ann Hematol. 2015; 94: 947-954.**

**4.- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2007; 357: 2237- 2247.**

**5.- Zeigler FC, de Sauvage F, Widmer HR, Keller GA, Donahue C, Schreiber RD, Malloy B, Hass P, Eaton D, Matthews W. In vitro megakaryocytopoietic and thrombopoietic activity of c-mpl ligand (TPO) on purified murine hematopoietic stem cells. Blood. 1994; 84: 4045-4052.**

**6.- Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, Desmond R, Tang Y, Dumitriu B, Parikh AR, Soto S, Biancotto A, Feng X, Lozier J, Wu CO, Young NS, Dunbar CE. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N Engl J Med. 2012 ; 367: 11-19.**

**7.- Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, Olnes MJ, Scheinberg P, Bevans M, Parikh AR, Broder K, Calvo KR, Wu CO, Young NS, Dunbar CE. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. Blood. 2014**

; 123: 1818-1825.

**8.- Zhang, J, Erickson-Miller C, Chan G, Ahou Y. Investigating effects of Ciclosporine on Eltrombopag pharmacokinetics in healthy volunteers: a phase 1 crossover, drug-drug interaction study. 57 th Annual Meeting American Society of Hematology 2015, Abstract 79828.**

**9.- Townsley D, Dumitriu B, Sheinberg P et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for Aplastic anemia accelerates count recovery and increases response rates. 57 th Annual Meeting American Society of Hematology 2015. Late-Breaking Abstracts**

**CORRESPONDENCIA:**

**Dra. Beatriz Cuevas Ruiz**

**Servicio de Hematología y Hemoterapia.**

**Hospital UNiversitario de Burgos.**

**Avda. Islas Baleares 3,**

**09006 Burgos. España**

**Mail:[bcuevas @ hubu.es](mailto:bcuevas@hubu.es)**

---