

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.

FACULTAD DE MEDICINA.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

DELEGACIÓN No. 3 DEL DISTRITO FEDERAL.

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO
XXI.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO COMO ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGÍA.**

Presenta:

Dr. Edgar Mauricio Calderón Meza.

TÍTULO.

TRATAMIENTO CON GLOBULINA ANTILINFOCITO (GAL) EN PACIENTES
CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD).

ASESOR:

Dra. Susana Guerrero Rivera.

AUTORES.

Dra. Guerrero Rivera Susana, Dr. Calderón Meza Edgar, Dr. Gutiérrez Espíndola
Guillermo, Dra. Gutiérrez Alamillo Laura, Dr. Meillón García Luis.

SERVICIO.

HEMATOLOGÍA

Marzo de 2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE.

Página.

Antecedentes.	1
Justificación.	7
Planteamiento del problema.	8
Hipótesis.	9
Objetivos.	10
Material y métodos.	11
Consideraciones éticas.	15
Recursos para el estudio.	16
Resultados.	17
Discusión.	25
Conclusiones.	28
Referencias bibliográficas.	29

Palabras clave: globulina, antilinfocito, mielodisplasias, anemia, mielodisplásico.

ANTECEDENTES:

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de enfermedades clonales de la médula ósea caracterizados por el desarrollo de citopenias (hematopoyesis ineficaz), con hiper, normo e hipocelularidad, y tendencia a la progresión a leucemia aguda¹.

Se pueden presentar en cualquier etapa de la vida siendo más frecuente en adultos mayores². Clínicamente se caracterizan por anemia refractaria a tratamiento con hematínicos, gran parte de estos casos son dependientes de transfusiones de paquetes globulares. En ocasiones presentan trombocitopenia que puede llegar a ser grave, dependiente también de transfusiones de plaquetas, y neutropenia de intensidad variable pero que también puede llegar a ser grave, menor de 500 células, complicándose con infecciones, siendo inclusive las infecciones una de las principales causas de muerte de estos pacientes².

Durante los últimos años se ha observado un aumento en la frecuencia de SMD a nivel mundial esto probablemente se deba a: 1) un incremento en la expectativa de vida, de tal forma que se cuenta una población senil más importante, y 2) un incremento en el diagnóstico de la enfermedad por un conocimiento mayor de la misma. No se conoce la incidencia de dichos síndromes sin embargo, se considera puede ser similar al de las leucemias agudas que es de 3.5 /100 000. habitantes^{3,4}.

De acuerdo a los hallazgos morfológicos en la médula ósea (MO) y la cantidad de blastos, así como de los sideroblastos en anillo, se creó la clasificación del grupo Franco-Americano-Británica (FAB), con las categorías de anemia refractaria simple (AR), anemia sideroblástica (AS), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), y anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T). Recientemente se agregó otro tipo de síndrome mielodisplásico caracterizado por citopenias, médula ósea hipocelular, y displasia el cual, fue clasificado como síndrome mielodisplásico hipocelular⁵.

Debido a la dificultad diagnóstica, que eventualmente los pacientes pueden llegar a presentar y a sus características clínicas y de laboratorio, la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó una nueva clasificación en la que se incluyen las citopenias aisladas y se considera al grupo AREB-T como leucemia aguda, divide a la AREB en tipo 1 (menos del 5% de blastos) y tipo 2 (6 a 19% de blastos). Además, se considera a las anemias refractarias con displasia multilineal, el síndrome 5q-, y variedades no clasificadas⁶.

En los pacientes con SMD se han implicado alteraciones cromosómicas en alrededor del 50% de los casos de manera global, incrementándose hasta en el 80% de los pacientes con mielodisplasias secundarias. Las anomalías más frecuentemente encontradas corresponden a alteraciones de los cromosomas 5, 7, Y trisomía 8, del 17p, y del 20q. Los cariotipos complejos corresponden a aquellos en los cuales se encuentran 3 o más anomalías en conjunto⁷.

Dentro de la fisiopatología de los SMD y en especial de la variedad hipocelular se han descrito diversos mecanismos, siendo las alteraciones inmunológicas las de mayor interés. Se ha demostrado que los pacientes con SMD hipocelular presentan activación incrementada de los linfocitos T supresores. Dicha activación induce apoptosis en las células hematopoyéticas lo cual trae como consecuencia hematopoyesis ineficaz y pancitopenia⁸. Aunado a lo anterior se han observado alteraciones en el microambiente medular con secreción anormal de citocinas entre las que se encuentran el Factor de Necrosis Tumoral, Interleucinas, e Interferón y teniendo como resultado incremento en la apoptosis y hematopoyesis ineficaz⁹. Se han descrito también cambios en el estroma y en la vascularidad de la médula ósea lo cual se asocia a progresión rápida de la enfermedad a leucemia aguda¹⁰.

Hasta hace poco tiempo el tratamiento de estos pacientes era puramente de sostén basado en transfusión de paquetes globulares y plaquetas. Durante los últimos años se han intentado diversos tratamientos con el fin de brindarles la oportunidad de cambiar el curso de su evolución y mejorar su calidad de vida¹¹. El uso de eritropoyetina recombinante (EPO) a dosis altas de entre 30 000 y 60 000 UI por semana ha sido efectiva en 30% de los casos¹², cuando se combina con factor estimulante de colonias

granulocito-macrófago (FEC-GM) la respuesta, se incrementa hasta un 50%¹³. Sin embargo la respuesta hematológica a estas citocinas es dependiente del mantenimiento con las mismas.

Entre los tratamiento inmunosupresores se ha incluido el uso de ciclosporina A (CsA) a dosis de 2-6mg/kg de peso con respuestas aceptables de aproximadamente 20% de los casos¹⁸. Otro tratamiento recientemente empleado y que también ha dado resultados favorables es la globulina antilinfocito (GAL) a dosis de 40 mg/kg por 4 días, mejorando las citopenias y la necesidad de transfusiones en el 34% de los casos³.

Estudios posteriores han reportado la utilidad de este tratamiento en especial para pacientes jóvenes con SMD Hipocelular, HLA DR-15 (DR2)¹⁴, y con clona de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) así como, en presencia de algunas alteraciones citogenéticas. Se ha demostrado de esta forma la importancia de la GAL como un tratamiento de segunda línea en SMD después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas^{14,15, 16,17}.

Respecto a los efectos adversos, es preciso considerar que la GAL es una proteína obtenida del suero de caballos o de conejos presentándose enfermedad del suero en 80% de los casos, siendo de severidad variable, por lo cual el tratamiento requiere profilaxis con esteroides. Otra complicación es el desarrollo de trombocitopenia grave (menor de 10 000 plaqs/mm³) y hemorragias, para lo cual son necesarias las transfusiones de plaquetas de acuerdo a requerimientos¹⁴. Otras corresponden a inestabilidad hemodinámica, hipotensión, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, arritmias, taquicardia, edema de extremidades, colapso cardiovascular, leucopenia, anemia, náusea, vómito, diarrea, cólicos, dolor epigástrico, insuficiencia respiratoria, broncoespasmo, urticaria, sudor frío, vértigo, cefalea, artralgias, fiebre, lumbalgia, escalofríos, y temblores durante la infusión^{14,15, 16,17,18}. Para disminuir la frecuencia de dichos eventos adversos, específicamente enfermedad del suero se administra tratamiento concomitante con esteroide del tipo de la metilprednisolona.

En este rubro es preciso mencionar un estudio publicado recientemente en el cual usando dosis de GAL de 40 mg/ kg/día por 4 días, el cual fue suspendido por poca efectividad y efectos adversos serios a lo cual se respondió con una carta al editor mencionando que, los pacientes incluidos cursaban con AREB y AREB-T, variedades en las cuales el tratamiento mencionado es poco útil^{19,20}.

El pronóstico de los pacientes con SMD ha sido establecido con el Índice Pronóstico Internacional (IPSS) que es la escala actualmente manejada para fines de decisiones terapéuticas y ensayos clínicos (*Cuadro 1*). Dicha escala derivada de los datos arrojados del análisis de más de 800 individuos con SMD y LMMC (no proliferativa) de novo, es un índice correlacionado con el riesgo de transformación leucémica y de mortalidad. Este modelo aplica una puntuación que resulta, de la importancia de características pronósticas que corresponden a factores de riesgo independientes: 1) porcentaje de blastos en la médula ósea, 2) citogenética, 3) número de citopenias. La puntuación es ubicada en cuatro subgrupos, cada uno, correlacionados con un riesgo específico para mortalidad y transformación a Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA)⁷ (*Cuadros 1 y 2*).

Cuadro 1. Índice Pronóstico Internacional (IPSS).

Puntaje 0	0.5	1	1.5	2
Blastos en médula ósea (%)	<5	5-10	11-20	21-30
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Pobre.	
Citopenias.	0/1	2/3		

Grupos de riesgo de acuerdo a puntaje: bajo 0, intermedio-1 0.5-1.0, intermedio 2 1.5-2.0, alto: 2.0.

Cariotipo: buen pronóstico: normal, -Y, 5q-, del 20q; pobre. Complejos, anormalidades del cromosoma 7. Intermedio. Otras anormalidades.

Citopenias. Definidas como concentración de hemoglobina < 10 g/dl. neutrófilos < 1.8×10^9 /l y plaquetas < 100×10^9 /l.

Cuadro 2. Sobrevida media y evolución de LMA de acuerdo al IPSS.

IPSS.	Puntaje.	Sobrevida Media.	25% de evolución a LMA.
Bajo.	0	5.7 años.	9.4 años.
Intermedio 1.	0.5-1.0	3.5 años.	3.3 años
Intermedio 2.	1.5-2.0	1.2 años.	1.1 años.
Alto. =/>>2.5	0.4años.	0.2 años	

JUSTIFICACIÓN.

Los síndromes mielodisplásicos afectan a una importante población de los pacientes atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI, constituyendo éstos la tercer causa de atención en la consulta externa y cuarta como causa de hospitalización. Se tiene una población cautiva de 120 pacientes y anualmente se diagnostican 20 a 30 casos nuevos. Con la intención de ofrecer algo más que el puro tratamiento de sostén e inclusive la posibilidad decidimos evaluar los resultados del tratamiento con Globulina Antilinfocito más Ciclosporina A y eritropoyetina en una población de pacientes con SMD en nuestro medio, teniendo al alcance dicho recurso así como, el tratamiento de sostén necesario para prevenir y atender sus potenciales complicaciones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

1. ¿Cual es la respuesta al tratamiento con GAL, CsA y EPO en pacientes con SMD tratados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

HIPÓTESIS.

La respuesta con GAL en pacientes con SMD es similar a la reportada en la literatura.

OBJETIVOS PRIMARIOS.

1. Evaluar la respuesta a GAL en pacientes con SMD tratados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
2. Realizar una revisión de la literatura de pacientes con SMD tratados con GAL y

MATERIAL Y METODOS.

-Diseño del Estudio: Cohorte histórica. Retroprolectiva.

-Población en estudio: - Se revisaron los expedientes y la base de datos de los pacientes con SMD que habían recibido GAL en el servicio de hematología en el Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI.

Descripción de variables:

Variable independiente:

Tratamiento.

1. GAL: 40 mg/kg de peso diariamente por 4 días; metilprednisolona, 1 mg/kg/día por 2 semanas; Ciclosporina A 100 mg diarios. Dosis determinada por datos clínicos y paraclínicos de toxicidad. Finalmente EPO a dosis de 25 000 U cada semana.

2. Apoyo transfusional con:

- a) aféresis plaquetaria en caso de recuento plaquetario menor a 30 000 o evidencia de síndrome purpúrico con cuentas mayores.
- b) paquete globular en caso de reporte de HB menor a 9 mg/dl. o ante indicación clínica para la misma.

Variables dependientes:

1. **Respuesta al tratamiento:** evaluada a los 3, 6 y 12 meses. Tipo de variable cualitativa, con escala de medición ordinal de acuerdo a los siguientes criterios:
 - **Respuesta eritroide mayor (REM):** para pacientes con Hb menor de 11gr/dl. Incremento de la Hb en 2 gr/dl. y para pacientes con requerimientos transfusionales, independencia de los mismos.
 - **Respuesta plaquetaria mayor (RPM):** para pacientes con cuentas plaquetarias menores de 100 000/mm³ incremento de la cuenta plaquetaria en 30 000/mm³ o más; para dependientes de transfusiones, estabilización de las cuentas plaquetarias sin necesidad de transfusiones.
 - **Respuesta eritroide menor (REm):** incremento en la cifra de hemoglobina en 1-2 gr/dl; para pacientes dependientes de transfusiones, reducción de los requerimientos transfusionales en al menos 50%.
 - **Respuesta plaquetaria menor (RPm):** incremento en la cuenta plaquetaria en un 50% con un incremento neto ubicado entre 10 000/mm³ y 30 000/mm³ con disminución de los requerimientos transfusionales.
 - No respuesta: mismas citopenias con mínimos requerimientos transfusionales.

2. **Edad:** años cumplidos. Se estratifica en : 1) \geq de 60 años y menores de esta edad,
 2) $<$ 59 años.

3. Tipo de SMD:

El diagnóstico de SMD se basará en los siguientes criterios:

De acuerdo a la clasificación morfológica de la FAB se considerará Anemia Refractaria (AR), Anemia Sideroblástica (AS), Anemia Refractaria con Exceso de Blastos (AREB), además en otra escala los SMD hipocelulares los cuales, se considerarán como tales en presencia de celularidad en médula ósea menor del 20%.

4. **Fibrosis Medular.** Se valorará en biopsia de hueso por el servicio de patología, considerándola en grados de acuerdo a una escala en +, ++, +++. Así como el tipo: colágena o reticular.

5. **Número de citopenias.** Se determinará mediante una biometría hemática completa tomada previo al inicio de tratamiento, y sin efecto de factores estimulantes de colonias o eritropoyetina los cuales, se suspenderán un mes antes del tratamiento.

6. **Tratamientos previos:** se cuantificará el número de tratamientos previos y el tipo de éstos, de acuerdo a las siguientes combinaciones: 1) un tratamiento cualquiera que sea excepto GAL, 2) EPO + FEC GM, 3) GAL , 4) FEG GM + EPO + micofenolato de mofetilo.

7. **Cariotipo:** se estimará de acuerdo al Índice Pronóstico Internacional (IPSS). Bajo riesgo: cariotipo normal y monosomía de Y. Alto riesgo: trisomía 8, cariotipos complejos; intermedio: los que se encuentran dentro de los no mencionados en los dos incisos previos.

8. **IPSS:** Para efectos del presente estudio se consideran pacientes en grupos de bajo riesgo es decir riesgo bajo e intermedios (puntuación de 0 a 2.0).

Selección de muestra:**Criterios de inclusión:**

- Todos los pacientes con SMD tratados con GAL en el Hospital de Especialidades del CMN S XXI.
- Mayores de 18 años y menores de 60 años.

No fueron evaluados para respuesta los pacientes que no concluyeron el esquema terapéutico con GAL..

PROCEDIMIENTO:

Se revisaron de forma retrospectiva los expedientes en el Archivo del Hospital Bernardo Sepúlveda.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

La GAL, como ya se mencionó, es un tratamiento de segunda línea para SMD aceptado. En este proyecto se revisaron los resultados de pacientes ya tratados.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO:

- Recursos humanos: el equipo médico del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Recursos materiales: los expedientes.
- Recursos financieros: en el hospital se cuenta con los recursos necesarios.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA.

Para fines del presente estudio se evaluó con base en el consenso del grupo internacional de trabajo para SMD²¹. De acuerdo a la variable dependiente descrita a los 3, 6, 9 y 12 meses.

RESPUESTA HEMATOLÓGICA.

(Duración mínima de 2 meses).

1. Respuesta eritroide (RH-E).

Respuesta mayor: para pacientes con Hb pretratamiento menor de 11g/dl, 2 g /dl. de incremento en la hemoglobina; para pacientes dependientes de transfusiones: independencia de las mismas.

Respuesta menor: para pacientes con Hb pretratamiento menor de 11 gr /dl , incremento de 1-2 gr/dl; para pacientes dependientes de transfusión: reducción en los requerimientos en un 50%.

2. Respuesta plaquetaria (RH-P):

Respuesta mayor : para pacientes con una cuenta plaquetaria pretratamiento menor de 100 000/ mm³, un incremento absoluto de 30 000 mm³ ó más, para pacientes dependientes de transfusión de plaquetas, estabilización de la cuenta plaquetaria e independencia de las transfusiones.

Respuesta menor: para pacientes con cuentas plaquetarias pretratamiento menores de 100 000 mm³, un 50% o más de incremento con una progresión neta mayor de 10 000/ mm³ pero menor de 30 000/ mm³.

Para fines del presente estudio se evaluó la respuesta con base en parámetros hematológicos. Los aspirados de médula ósea se consideraron en aquellos pacientes con sospecha de progresión de la enfermedad.

RESULTADOS.

- De enero de 2001 a Abril de 2004 se incluyeron 11 pacientes con SMD. Diez concluyeron tratamiento. Una paciente suspendió el tratamiento después de la primer dosis de GAL por la presencia de púrpura generalizada en piel y mucosas. Se incluyeron seis mujeres y cuatro hombres, la edad de los mismos tuvo un rango de 20 a 56 años, con una mediana de edad de 39 años. Se incluyeron seis pacientes con síndromes mielodisplásicos hipocelulares, con IPSS bajo o intermedio 1 y 2 (*Cuadro 3*), y sin fibrosis en la médula ósea.
- El tratamiento se llevó a cabo con globulina antilinfocito (ATGAM) a dosis de 40mg/kg de peso por 4 días solo en dos pacientes, y para mejorar la tolerancia se llevó a cabo una modificación en el esquema administrando 20 mg/kg/día por 8 días. el tratamiento adjunto incluyo esteroide para prevención de la enfermedad de suero, y ciclosporina A a dosis de 100 mg cada 12 hrs, con controles de QS y ES, para evaluar toxicidad.

CUADRO 3. Datos demográficos y características clínicas de los pacientes.

Paciente	Edad/sexo	Tipo SMD/celularidad	IPSS
1	50/M	AR/hiper	INT 1
2	22/F	AR/hipo	INT 2
3	27/F	AR/hipo	INT 1
4	74/M	AR/hiper	INT 1
5	35/M	AR/hipo	INT 2
6	49/M	AR/hipo	INT 1
7	29/F	AR/hipo	INT 1
8	20/F	AR/hipo	BAJO
9	30/F	AR/hiper	INT 1
10	56/F	AR/hiper	INT 2

RHM: Respuesta hematológica mayor.

AR: Anemia refractaria simple.

La respuesta al tratamiento fue mayor para 6 pacientes, tanto en lo referente a la respuesta eritroide como la plaquetaria, con falla en los cuatro restantes, existiendo progresión en tres de ellos y defunción con transformación leucémica en uno de éstos últimos (Cuadros 4, 5, 6).

Respuesta hematológica eritrocitaria: Mayor: 6 pacientes, menor: 0 pacientes:

Falla: 4 pacientes.

Respuesta hematológica plaquetaria: Mayor: 6 pacientes, menor: 0 pacientes.

Falla: 4 pacientes.

Periodo para alcanzar la respuesta: - Eritrocitaria: 3.6 meses. Rango de 1 a 8 meses.

- Plaquetaria: 5.5 meses. Rango de 1 a 12 meses.

Cuadro 4. Respuesta al tratamiento con GAL.

PACIENTE	RESPUESTA - ERITROCITARIA.	RESPUESTA PLAQUETARIA.	REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES.	Dosis GAL
1	Mayor 8º. mes	Mayor 1 año.	Sin requerimientos de PG o Aféresis plaquetarias.	40 mg x 4
2	Mayor 3er.. mes	Mayor 5º. Mes.	Sin requerimientos transfusiones de PG o aféresis plaquetaria.	40 mg x 4
3	Falla	Falla	Con progresion de los requerimientos transfusionales.	20 mg x 8
4	Mayor 1er.mes	Mayor 1er.mes	Sin requerimientos transfusionales.	20 mg x 8
5	Falla	Falla	Transformación a LMA a los 8 meses y fallecido a un año post GAL.	20 mg x 8
6	Mayor 2º. mes	Mayor 2º. Mes.	Sin requerimientos transfusionales.	20 mg x 8
7	Falla	Falla	Altos requerimientos transfusionales. Fallecida por complicaciones infecciosas a dos años post GAL.	20 mg x 8
8	Falla	Falla.	Mantiene mismos requerimientos transfusionales.	20 mg x 8
9	Mayor 6º. Mes.	Mayor 10º. Mes.	Sin requerimientos transfusionales.	20 mg x 8
10	Mayor 2º. mes	Mayor 3er. Mes.	Sin requerimientos transfusionales.	20 mg x 8

Cuadro 5. Requerimientos transfusionales por mes antes y después del tratamiento con GAL.

Paciente.	AL DX: PG/AP	3M;PG/AP	6M;PG/AP	1 AÑO;PG/AP
1.	2/1	1/0	0/0	0/0
2.	2/1	1/1	1/0	0/0
3.	3/0	3/0	3/0	3/0
4.	4/5	0/0	0/0	0/0
5.	3/0	3/0	5/1	5/0
6.	6/8	0/0	0/0	0/0
7.	3/2	5/2	5/3	5/3
8.	0.5/0	0.5/0	0.5/0	0.5/0
9.	3/2	2/1	1/0	0/0
10.	0/4	0/2	0/0	0/0

PG: Paquete globular.

AP: Aféresis plaquetaria.

De manera global se pudo apreciar un aumento significativo en el nivel de hemoglobina y las cuentas plaquetarias como respuesta al tratamiento con GAL, con incremento máximo a los 3 meses, y leve decremento después de los seis meses para la hemoglobina teniendo, una $p=0.28$. En cuanto a la cuenta de plaquetas se observó una mejoría importante con una cuenta basal de $27\ 000\ \text{mm}^3$ y $91\ 000\ \text{mm}^3$ al año del diagnóstico con $p=0.02$ (Cuadro 6).

El IPSS no se correlaciono con los resultados obtenidos toda vez, que los pacientes con falla en la respuesta correspondieron a tres pacientes de grupo intermedio 2 y uno de bajo riesgo. Los pacientes con respuesta hematológica mayor correspondieron a grupos intermedios 1 y 2.

Cuadro 6. Niveles de Hb y Plaquetas post GAL.

Pre-GAL	3 meses	6 meses		1 año	p*
Hb (gr/dl)	8.7gr/dl	10.4gr/dl t:0.17	9.5 gr/dl t:0.07	9.6gr/dl t: 0.17	0.28
Cuenta de Plaquetas	27000/mm ³	59000/mm ³	31000/mm ³	91000/mm ³	0.02
Transfusión Neutrófilos	3		1	0	0
Totales.	2640	2770	3920	2640	

Los efectos adversos del tratamiento con GAL incluyeron: enfermedad del suero, infección por citomegalovirus, toxicidad por ciclosporina A, y descontrol hipertensivo con bradicardia. Sin embargo se presentaron dos casos con EVC hemorrágico los cuales no estuvieron relacionados con trombocitopenia grave (ambos pacientes tenían plaquetas mayores de 100 000). La edad al parecer no tuvo relación con dichos eventos toda vez que se trataba de una paciente de 27 años y un varón de 74 años. Dicho evento adverso se ha relacionado con trombocitopenia sin embargo, como ya se mencionó estos casos no la tenían, y tampoco cursaron con descontrol de la TA o algún otro factor. Ambos pacientes sobrevivieron y se recuperaron de las secuelas neurológicas (*Cuadro 7*).

Cuadro 7. Efectos Adversos del tratamiento con GAL en SMD.

Paciente	Efectos adversos	Observaciones
1	Sin efectos adversas	DM tipo 2
2		Sin efectos adversos
3		Enfermedad del suero grado I
4	EVC hemorrágico	120,000 plaqs/mm ³
5		Toxicidad por ciclosporina
6		Reactivación Herpes Zoster
7	Enfermedad del suero Grado I	Alo-sensibilización
8	Reactivación Herpes zoster	Refractariedad plaquetaria
9	EVC hemorrágico	102,000 plaqs/mm ³
10		Descontrol hipertensivo, bradicardia

EVC: Evento vascular cerebral; DM: diabetes mellitus; plaqs: plaquetas.

SEGUIMIENTO.

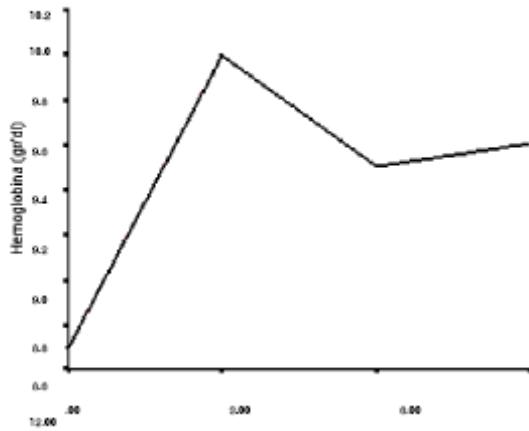
El paciente número 5 progresó a LMA a los 3 meses de tratamiento con GAL la paciente número 7 falleció después de dos años de la administración de GAL por neumonía. Ambos pacientes no respondieron al tratamiento.

Los pacientes que respondieron al tratamiento mantienen la respuesta después de un periodo de 18 meses en promedio.

De manera global se reportó una mejoría en los niveles de hemoglobina, lo mismo que para las cuentas plaquetarias (cuadro 5, 6; figs. 1 y2).

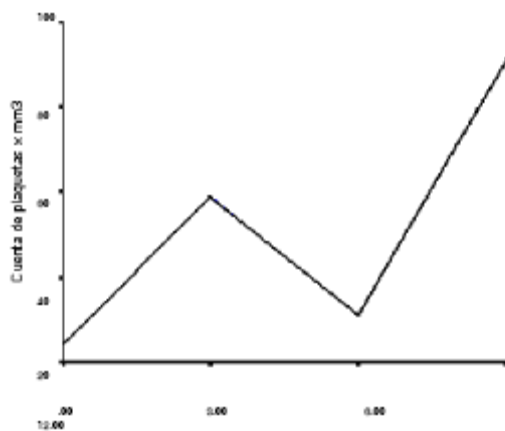
Cambios en los niveles de hemoglobina y cuenta de plaquetas posterior al tratamiento con GAL..

Fig 1. Incremento de los niveles de hemoglobina posterior al tratamiento con GAL en SMD.



Cambios en los niveles de hemoglobina y cuenta de plaquetas posterior al tratamiento con GAL..

Fig. 2 Incremento en la cuenta de plaquetas posterior al tratamiento con GAL en SMD.



DISCUSIÓN.

En los SMD así como en las anemias aplásicas, la mielosupresión es mediada importantemente por la reducción de células natural killer con incremento de algunas poblaciones linfocitarias y aumento de citocinas que tienen efecto proapoptótico (FNT α e IFN γ)²², mecanismos que predominan en la fisiopatología de los SMD en variedades de bajo grado como Anemia Refractaria Simple, Anemia Sideroblástica, y SMD hipocelulares¹⁹. Con fundamento en ello se eligió a nuestra población de pacientes siendo ellos buenos candidatos para este tratamiento por la posibilidad de respuestas favorables. Otros factores que parecer estar implicados en una favorable respuesta corresponden a la presencia de HLA DR 15(DR 2), menor edad, menor periodo con apoyo transfusional, y presencia de clona HPN^{14,23}. Por el contrario, se ha encontrado una baja respuesta en los pacientes con SMD en las variedades AREB y AREB-T, en las cuales predominan los mecanismos proliferativos¹⁹.

Respecto a la respuesta hematológica, esta fue evaluada de manera exclusiva, teniendo buenos resultados para ello, siendo similar a la obtenida en otros reportes. Mouldrem y cols¹⁶ reportaron en un grupo de 25 pacientes respuestas mayores en 44% de los casos siendo mayor la proporción con respuesta favorable (64%), comparado con los pacientes de AREB, los cuales presentaron la misma respuesta en el 33% de los casos¹⁶.

El tratamiento con GAL fue efectivo en 6 de 10 pacientes (60%) lo cual coincide con lo reportado en la literatura internacional, máxime tratándose de pacientes con SMD de bajo grado los cuales tienen mayores posibilidades de respuesta. Se observaron dos eventos adversos serios (EVC hemorrágico) los cuales no tuvieron relación con trombocitopenia, presentándose dichos eventos con cuentas plaquetarias mayores de 100000 plaqs/mm³ de igual forma no se relacionaron con otra condición que los explicara. Este efecto adverso no ha sido reportado en la literatura internacional.

Los eventos adversos con excepción de los EVC, y una reacción de hipersensibilidad (presente en una sola paciente), correspondieron a una reactivación de infección por Herpes virus, enfermedad del suero leve, trombocitopenia, escalofríos leves, y descontrol hemodinámico leve. Steensma y cols²⁰ reportaron efectos adversos importantes correspondientes a náusea, vómito, escalofríos, síncope, trombocitopenia y neutropenia transitorias, y enfermedad del suero, y sin respuestas favorables. Dicho estudio fue concluido tempranamente por estos eventos, siendo ésta, la serie que ha reportado los eventos adversos más importantes. Sin embargo, no ha sido reportada en la literatura la presencia de EVC hemorrágico sin relación con trombocitopenia, ni presencia de coagulopatía, u otra condicionante de EVC. Ambos pacientes cursaron con cuenta paquetaria mayor de 100 000/mm³, sin presencia de descontrol hipertensivo. Uno de los pacientes fue mayor de 70 años, lo cual podría considerarse como factor de riesgo para el evento. Sin embargo los estudios que han incluido pacientes mayores de 70 años, no han reportado este tipo de eventos adversos^{17,24}. A pesar de ello y tomando en consideración el amplio espectro de efectos adversos es adecuado ser selectivo en la selección de los pacientes tomando en cuenta a aquellos en los cuales se espere la máxima posibilidad de respuesta favorable²⁵.

Por el estado de inmunocompromiso se presentó una reactivación de HSV, por lo que es necesario insistir en agregar profilaxis antiviral en pacientes con GAL. Dichos eventos adversos no difieren respecto a los previamente publicados.

Por lo tanto serían de considerarse ideales para tratamiento con la GAL los pacientes con SMD menores de 60 años de edad HLA-DR15 positivos con celularidad en médula ósea menor del 30%, clona PHN detectable, y quienes no tengan evidencia de hematopoyesis clonal por citogenética convencional o estudios de clonalidad²⁵.

En el presente estudio se modificó el esquema convencional prolongando el periodo de administración disminuyendo las dosis diarias, obteniendo adecuada tolerancia sin sacrificar los efectos benéficos del tratamiento por lo tanto es factible realizar modificaciones en las dosis de GAL así como el tiempo para disminuir eventos

adversos. En nuestro estudio se improvisó la dosis usada para anemia aplásica en nuestro servicio, la cual es de 20 mg/kg/día por 8 días, siendo equivalente a la dosis total que convencionalmente se usa para SMD.

Ha sido reportada una mejoría significativa en la sobrevida relacionada con una buena respuesta hematológica, y la independencia de transfusiones ha sido mantenido hasta en el 80% de los casos en el seguimiento a 36 meses. Por tal motivo será adecuado mantener el seguimiento para evaluar estos aspectos, así como evaluar otros aspectos específicos como serías la progresión de la enfermedad, eventos infecciosos, otras complicaciones no descritas^{16,17}.

Con respecto al periodo para alcanzar la respuesta ésta, se dio desde el primer mes tanto para RPM con para REM, prolongándose el tiempo para su obtención hasta 12 meses en el caso de la primera y 8 meses para la segunda. De esta forma solo se encontró prolongación del tiempo para esta respuesta en el caso de la respuesta plaquetaria mayor, teniendo un periodo promedio encontrado dentro lo reportado en estudios previos (RPM: 5.5 meses, REM: 3.6 meses)²⁵.

CONCLUSIONES.

Los pacientes con SMD tratados con GAL presentaron una respuesta hematológica mayor a nivel plaquetario y eritrocitario en 6 de 10 pacientes tratados con el esquema (60%). Dicha respuesta se ha mantenido durante un periodo de al menos un año posterior al tratamiento.

Se presentaron dos EVC no relacionados con el desarrollo de trombocitopenia u otros factores para ello. Las complicaciones restantes se presentaron en grado 1, siendo adecuadamente controladas.

La modificación del esquema para GAL en mielodisplasias mejoró la tolerancia a la misma, manteniendo respuestas favorables.

No existió relación entre la respuesta al tratamiento y el grado de IPSS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .

1. Heaney ML, Golde DW; Myelodysplasia; N Eng J Med; 1999; 340: 1649-1660.
2. Nosslinger T, Reisner R, Koller E, et al. Myelodysplastic syndromes, from French-American-British to World Health Organization comparison of clasifications on 431 unselected patients from a single intitution; Blood 2001; 98: 2935-2941.
3. Hoffman H, Benz H, Shattil S, et al; Hematology.Basic principles and practice; 4a ed; 2004; 1071.
4. Steensma D, Tefferi A; The myelodysplastic syndrome (s); a perspective and review highlighting current controversies; Leukemia Research; 2003; 27; 95-120.
5. List A, Vandiman J, Issa J, DeWitte T ; Myelodisplastic syndromes ; American Society of Hematology. Educatinal book ; 2004; 297- 317.
6. Harris NL, Jaffe ES , Diebold J, et al; The World Health Organization classification of hematologic malignancies report of the clinical advisory comittee meeting., Airlie House Virginia, November 1997; Journal of clinical oncology; 1999; 17: 3835-3849.
7. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International prognostic scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes ; Blood ; 1997 ; 89 : 2079-2088.
8. Kook H, Zeng W, Guibin C, Kirby M, Young NS, Maciejewi JP ; Increase citotoxic T cells with effector fenotype in aplastic anemia and myelodysplasia ; Exp Hematol 2001 ; 29 ; 1270-1277.
9. Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia ; N Eng J Med ; 1997 ; 336 ; 1366-1372.

10. Barret AJ, Sauntharajah Y, Molldrem J; Myelodysplastic syndrome and aplastic anemia distincts entities or diseases linked by a common pathophysiology? *Semin Hematol*; 2000; 37; 91-101.
11. Barret AJ; The treatment of severe acquired aplastic anemia; *Blood* 1995; 85; 3367.
12. Hellstrom-Lindberg E; Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: meta analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol*; 1995; 89: 67-71.
13. Thompson JA Gilliland DG, Prchal JT et al; Effect of recombinant human erithropoietin combined with granulocyte/macrophage colony stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes; *Blood*. 2000; 96; 1175-76.
14. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam Jun Mo et al; HLA-DR15 (DR 2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosupresion in myelodysplastic syndrome; *Blood*; 2002; 100 (5); 1570-74.
15. Alessandrino E, Amadori S, Giovanni B et al; Evidence and consensos based practice guidelines for the therapy of prymary myelodysplastic síndromes. A statement from the Italian Society of hematology; *Haematologica* 2002; 12/1286; 1296.
16. Molldrem J, Caples M, Mavroudis D, Plante M, Ypong N and Barret J; Antilymphocyte globuline for patients with myelodysplastic syndromes; *Br J Haematol*; 1997; 99; 699-705.

17. Molldrem J, Leifer E, Bahceci E, Saun thararajah Y, Rivera M, Dunbar C, Liu J, Nakamura R, Young N and Barret J; antithymocyte globuline for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes; *Ann Intern Med*; 2002; 137; 137; 156-163.
18. Rosenfeld S, Follman D, Nuñez O; Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia. Association between hematologic response and long term outcome; *JAMA* 2003; 283; 1130-35.
19. Madkaikar M, Kanjaksha G; Treating patients of myelodysplastyc síndromes with antithymocytic globulin – should we be more selective? (to the editor): *Blood*; 2003; 102 (10); 3851.
20. Steensma D, Dispenzieri A, Moore B et al; Antithymocyte globulin has limited efficacy and substancial toxicity in unselected anemic patients with myelodysplastic syndrome; *Blood*; 2003; 101 (6); 2156-2158.
21. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, et al. Myelodysplastic syndromes standardized response criteria: further definition. *Blood* 2001; 98 (6):1985.
22. Zeng W, Maciejewski J, Chen G; Selective reduction of natural killer T cells in the bone marrow of aplastic anemia; *British Journal of Haematology*, 119(3); 803-9; 2002.
23. Saunthararajah Y, Nakamura R, Nam Jun Mo et al; A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysploastic syndrome ; *Blood*; 2003; 102 (8); 3025-7.
24. Yazji S, Giles F, Tsinberidou A et al; Antithymocyte globulin (ATG)-based therapy in patients with myelodysplastyc syndromes; *Leukemia* 17(11) 2003, 2101-6.
25. Mufti G, List A, Gore S; Myelodysplastic syndrome; *American Society of Hematology-Educational Book*; 176-199. 2003.