



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**

**“DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ”
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

***RESPUESTA HEMATOLOGICA AL TRATAMIENTO CON
ERITROPOYETINA + CICLOSPORINA A, EN PACIENTES
CON MIELODISPLACIA DE BAJO RIESGO E INTERMEDIO I***

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE:

HEMATOLOGIA

PRESENTA:

DR. JULIAN CARRILLO MEDINA

ASESOR: DRA. SUSANA GUERRERO RIVERA

MEXICO DF

AGOSTO 2007



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.

Dra. Diana G. Menez Díaz
Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud
U. M. A. E. Hospital de Especialidades
“Dr. Bernardo Sepulveda”
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Luis Antonio Meillón García
Profesor Titular del Curso de Hematología, UNAM
Jefe del Servicio de Hematología
U. M. A. E. Hospital de Especialidades
“Dr. Bernardo Sepulveda”
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra . Susana Guerrero Rivera
Asesor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Hematología
U. M. A. E. Hospital de especialidades
“Dr. Bernardo Sepulveda”
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Julián Javier Carrillo Medina
Investigador principal
U. M. A. E. Hospital de Especialidades
“Dr. Bernardo Sepulveda”
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DEDICATORIA

A DIOS

Fuente de Vida y Sabiduría: Por permitirme vivir y lograr mis metas.

A MI ESPOSA MARICELA

Por ser esa chispa de luz cuando estuve en mis momentos de oscuridad y ser mi mayor apoyo en esta aventura al estar a mi lado incondicionalmente.

A MIS PADRES

Sin ustedes nada de esto podría haber logrado.

A MIS HERMANOS

Por compartir conmigo la formación y principios que recibimos para salir adelante en cada proyecto de la vida.

A MI FAMILIA

Por apoyarme en todos mis proyectos

A MIS SUEGROS

Por conservar esa confianza en mí y quererme tanto

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

Por compartir cada momento de estos 3 años con alegría y entusiasmo. Sin ustedes no hubiese sido lo mismo. Gracias Jaime y Álvaro. A Rubí por seguir brindándome su amistad.

DEDICATORIA

A LA DRA. EMMA ALVAREZ

Por ser mi maestra en esta preciosa especialidad y al mismo tiempo la amiga que nunca imaginé encontrar.

A MIS MAESTROS

Por darme las armas necesarias para defenderme en la vida. Especialmente a los Dres. Guillermo Gutiérrez, Cynthia Gómez, Eduardo Terreros.

A LA DRA. SUSANA GUERRERO

Por regalarme tanto tiempo y paciencia para que este proyecto fuera una realidad.

AL DR. FERNANDO PÉREZ

Por haberme permitido contar con su amistad y haberme tenido confianza desde el principio.

A JULIO Y EFRÉN

Por ser mis amigos de toda la vida y estar conmigo durante toda mi formación como médico.

ÍNDICE

Página

I.- RESUMEN.	1
II.- INTRODUCCIÓN.	2
III.- JUSTIFICACIÓN.	8
IV.- OBJETIVOS.	9
V.- HIPÓTESIS.	9
VI.- MATERIAL Y MÉTODOS.	10
VII.- RESULTADOS.	15
VIII.- DISCUSIÓN.	21
IX.- CONCLUSIÓN.	25
X.- ANEXO.	26
XI.- BIBLIOGRAFIA.	27

RESUMEN:

RESPUESTA HEMATOLOGICA AL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA + CICLOSPORINA A EN PACIENTES CON MIELODIPLASIA DE RIESGO BAJO E INTERMEDIO.

Guerrero Rivera S, Meillón García L, Carrillo Medina J.

Servicio de hematología del hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI "Bernardo Sepúlveda". IMSS.

INTRODUCCIÓN:

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la médula ósea caracterizados por citopenias periféricas y una MO hipo, normo e hiper celular (hematopoyesis ineficaz). Se reporta una incidencia de 4-5/100,000 personas. Tienen diferentes manifestaciones clínicas que dependen de las citopenias, sin embargo la principal manifestación es el síndrome anémico que en la mayoría de los casos son requieren múltiples transfusiones, y durante mucho tiempo se han investigado múltiples tratamientos no encontrando alguno satisfactorio. Se han desarrollado diversas clasificaciones al conocer la enfermedad y una de ellas se formó con un valor pronóstico como es el Índice pronóstico Internacional por medio del cual se han clasificado los SMD en diferentes riesgos de acuerdo a la citogenética, número de citopenias y cantidad de blastos en la MO. Se han estudiado últimamente terapias inmunosupresoras principalmente en SMD hipocelulares y de bajo riesgo ya que se encontró un componente citotóxico por medio de los linfocitos T sobre la hematopoyesis lo cual contribuye a las citopenias. Habitualmente esta entidad es cada vez más frecuente en pacientes > 60 años, quienes no son candidatos para TMO que es la única alternativa curativa y tampoco para inmunosupresión intensa como globulina antitumoral.

OBJETIVO:

1. Evaluar la respuesta hematológica a EPO+ CsA en pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio 1.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Tipo de estudio: Serie de casos, retroprospectivo.

Los datos se obtuvieron de una base existente en el Servicio de Hematología y de los expedientes de los pacientes que habían sido tratados con CsA + EPOrH. Se revisaron las respuestas a esta combinación de acuerdo a los criterios de Cheeson a los 3, 6 y 12 meses.

RESULTADOS:

Se incluyeron 13 pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico de riesgo bajo e intermedio 1, el diagnóstico se estableció de acuerdo a los criterios de la OMS, mediante el estudio morfológico de la médula ósea así como de biopsia de hueso, estudio citogenética también en médula ósea. A los 3 meses 11 (84.6%) pacientes mostraron respuesta hematológica mayor con una mediana de Hb de 7g/dl, con incremento por arriba de 10 gr/dl y por tanto independientes de transfusión. Dos pacientes (15.4%) continuaron con mismo nivel de Hb. En cuanto a la respuesta plaquetaria, 6 pacientes presentaban plaquetas menores de 20,000, en 1 de ellos se observó una respuesta hematológica mayor y en 2 pacientes con respuesta menor a los 3 meses, 2 pacientes presentaron plaquetas al inicio < 50,000 que tuvieron respuesta mayor a los 3 meses, a los 6 meses se observó un incremento en la cuenta de plaquetas con respuesta mayor en 6 pacientes, que se mantuvo hasta los 12 meses, en los otros 3 pacientes con trombocitopenia menor de 20,000, que no respondieron 2 presentaron respuesta mayor y 1 con respuesta menor a los 6 meses. 2 pacientes no tuvieron respuesta persistiendo con plaquetas menores de 20,000. Se demostró que el uso independiente de estas drogas no tiene tan buenos resultados como la combinación lo que sugiere un efecto sinérgico.

CONCLUSIONES:

1. Se observó respuesta de 83 % en los pacientes con SMD de riesgo bajo.
2. El tratamiento fue bien tolerado, no se observó toxicidad significativa.
3. Se requieren otros estudios.

Palabras clave: Síndrome mielodisplásico, Ciclosporina A, Eritropoyetina recombinante humana, inmunosupresores.

ANTECEDENTES

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de enfermedades clonales de la médula ósea que se caracterizan por citopenias periféricas (hematopoyesis ineficaz) con una médula ósea hiper, normo o hipocelular¹. Se puede presentar en cualquier etapa de la vida, sin embargo afecta con mayor frecuencia a adultos mayores. La manifestación clínica más frecuente es la anemia refractaria a tratamiento con hematínicos, cuya severidad es variable, pero en la mayoría de los casos dependiente de transfusiones de paquete globular. En ocasiones presentan además, neutropenia y/o trombocitopenia intensa asociada a infecciones así como hemorragias graves².

Durante los últimos años se ha observado un incremento en la frecuencia de SMD a nivel mundial, esto probablemente se deba a una mayor esperanza de vida, de tal forma que se cuenta con mayor número de adultos mayores, y a un mayor diagnóstico de la enfermedad. Se estima que su incidencia es similar a la de las leucemias agudas, aproximadamente 4.5 casos por 100,000 habitantes³.

Existen tres clasificaciones que han permitido evaluar este tipo de patología: La clasificación Franco– Americana– Británica (FAB)⁴ estructurada en 1982, confiere cinco tipos de SMD, el primero o anemia refractaria (AR), es segundo a anemia refractaria sideroblástica (AS), el tercero o anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), el cuarto, anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-t) y en quinto lugar la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). (Tabla 1).

Recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁵ realizó una revisión de los SMD proponiendo una nueva clasificación en la que separa las citopenias refractarias (ya sea anemia u alguna otra) con displasia uni o multilínea, disminuyendo el porcentaje de blastos, considerando leucemia aguda a los que antes eran AREB-t, suprime la LMMC para clasificarla como síndrome mieloproliferativo, se abre un nuevo apartado para mielodisplasia inclasificable. (Tabla 2).

Otra clasificación que ha cobrado gran importancia en los últimos años es la del índice pronóstico internacional (IPSS)⁶ la cual ha permitido contar con una mejor evaluación clínica de los pacientes con aplicaciones terapéuticas y pronósticas, se basa en el número de citopenias, porcentaje de blastos y tipo de alteraciones cromosómicas, incluyéndose 4 estratos: bajo riesgo, intermedio 1 y 2 y alto riesgo. (Tabla 3).

Dentro de la fisiopatología y en especial de los SMD hipocelulares se han descrito diversos mecanismos, siendo las alteraciones inmunológicas una de las mayormente descritas. Estudios previos han demostrado la presencia de una displasia clonal de células T en la médula ósea de los pacientes con SMD y los progenitores hematopoyéticos son más susceptibles al ataque inmunológico⁷. Estudios recientes han demostrado que los pacientes con SMD hipocelular presentan activación de los linfocitos T supresores, dicha activación induce apoptosis (muerte celular programada) en las células hematopoyéticas, lo cual trae como consecuencia hemopoyesis ineficaz, y pancitopenia⁸. En algunos casos se han observado alteraciones en el microambiente de la médula ósea, así como, en la secreción anormal de citocinas, entre las que se encuentran el Factor de Necrosis tumoral (FNT) y las interleucinas 2 y 6, las cuales actúan sobre las células progenitoras hematopoyéticas induciendo en ellas apoptosis y hemopoyesis

ineficaz. Se han descrito también, que las células progenitoras que escapan a la apoptosis se acompañan de cambios en el estroma e incremento en la vascularidad de la médula ósea, asociada a progresión rápida de la enfermedad a leucemia aguda⁸.

Actualmente se considera que el único tratamiento con posibilidades de curación es el trasplante de médula ósea, sin embargo esta es una opción disponible para pacientes jóvenes (<60 años), lo cual, de primera instancia, excluye a un gran número de pacientes, además, que tengan donador HLA compatible, situación también difícil, de tal forma que hasta hace pocos años y en la mayoría de los casos el tratamiento para este tipo de pacientes es puramente de sostén a base de transfusiones constantes de paquete globular y/o plaquetas. El conocimiento de estos mecanismos fisiopatológicos mencionados previamente, durante los últimos 10 años, ha permitido explorar otros tratamientos con el fin de modificar la evolución natural de la enfermedad y mejorar su calidad de vida⁸. La terapia inmunosupresora es una de las más exploradas, entre ellas la globulina antitimocito y la ciclosporina ya que esta última en particular inhibe a la IL-2 inhibiendo la expansión clonal de linfocitos T es más factible de manejar en los pacientes mayores por el manejo ambulatorio⁹. Los estudios iniciales con ciclosporina fueron en SMD hipocelular ya que comparte similitudes con la anemia aplásica, cuyo mecanismo autoinmune está bien establecido⁶. Se ha documentado una disminución en la relación CD4/CD8 por un incremento en las células T CD8 de tipo clonal e hiperproducción de citocinas inhibitorias⁸.

Existen diversos estudios que apoyan el uso de ciclosporina como monodroga con respuestas a 3 meses del 56.3% y a 6 meses de 62.5% en SMD (AR, ARS, AREB)⁹. También se ha documentado que la respuesta a la ciclosporina varía de acuerdo a la expresión del Complejo mayor de

histocompatibilidad siendo el HLA-DRB1 1501 el que mayores respuestas produce, siendo estos pacientes los que mejores respuestas presentan¹⁰⁻¹². Las dosis empleadas de CsA son ajustadas de acuerdo a los niveles séricos del fármaco, tratando de mantener niveles de 200 ng, concentraciones mayores se relacionan con toxicidad renal, neurológica (neuropatía) y hepática con elevación de bilirrubina directa y transaminasas, puede también observarse hipertensión arterial; dichas alteraciones por lo regular son reversibles al disminuir o suspender el tratamiento.

La eritropoyetina es una hormona que se produce en hígado y principalmente en el riñón en 85-90% de forma normal, esta estimula la producción y maduración de las células eritroides a nivel de colonias de brotes eritroides, además de tener propiedades antiapoptóticas; en los SMD los niveles séricos de la hormona son normales e incluso en algunos casos se incrementa, aunque de manera subóptima considerando la gravedad de la anemia, se han realizado diversos estudios con eritropoyetina recombinante humana (EPOrH), en las que se ha demostrado su utilidad para tratar la anemia de los SMD a dosis consideradas altas, si se comparan con las dosis utilizadas por la enfermedad renal, entre 30,000 y 60,000 UI por semana, siendo especialmente útil en pacientes cuyos niveles de EPO sérica son menores a 150 U con respuestas hasta del 40%,^{13,14}. Debido a que en el microambiente la hematopoyesis no depende de un solo factor, se han intentado combinaciones de EPO con otras citocinas entre ellas la más investigada es el factor estimulante de colonias de granulocito (FEC-G) observándose un efecto sinérgico benéfico en la respuesta hematológica (50%)¹⁴⁻¹⁶.

Tabla 1. Clasificación FAB.

Subtipo FAB	Blastos en MO*	Blastos en SP**	Monocitos SP**	Sideroblastos en anillo
1. AR	< 5 %	< 1%	–	–
2. AS	< 5%	< 1%	–	> 15%
3. AREB	5 – 20%	< 5%	–	+ / --
4. AREB-t	21 – 30%	> 5%	–	+ / --
5. LMMC	0 – 20%	< 5%	> 1x10 ⁹ /L	+ / --

*MO: Médula Ósea. **SP: Sangre periférica

Tabla 2. Clasificación de la OMS.

Variedad SMD	Sangre Periférica	Médula Ósea
Anemia Refractaria (AR)	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • < 1% blastos • < 1 x 10⁹/L monocitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Solo displasia eritroide • < 10% megacariocitos displásicos • < 5% blastos • < 15% sideroblastos en anillo.
Anemia Refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • No blastos 	<ul style="list-style-type: none"> • Solo displasia eritroide • < 10% megacariocitos displásicos • > 15% sideroblastos en anillo • < 5% de blastos
Citopenia Refractaria con displasia multilineal (CRDM)	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenias (bi o pancitopenia) • < 1% blastos • < 1 x 10⁹/L monocitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Displasia en >10% de células en 2 ó mas líneas celulares mieloides • < 5% de blastos • < 15% sideroblastos en anillo
Citopenia Refractaria con displasia multilineal y sideroblastos en anillo (CRDM-SA)	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenias (bi o pancitopenia) • < 1% blastos • < 1 x 10⁹/L monocitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Displasia en >10% de células en 2 ó mas líneas celulares mieloides • < 5% de blastos • > 15% sideroblastos en anillo
Anemia Refractaria con exceso de blastos tipo 1 (AREB-1)	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenias • < 5% de blastos • < 1 x 10⁹/L monocitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Displasia uni o multilineal • 5% a 9% de blastos
Anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2 (AREB-2)	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenias • 5% a 19% de blastos • < 1 x 10⁹/L monocitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Displasia uni o multilineal • 10% a 19% blastos
Síndrome mielodisplásico Inclasificable	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenias • Escasos o ausentes blastos 	<ul style="list-style-type: none"> • Unilineal o gran displasia • < 5% blastos
Síndrome mielodisplásico asociado a la delección (5q)	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • < 5% blastos • Plaquetas normales o elevadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Megacariocitos normales o elevados con núcleo hipolobulado • < 5% blastos

Tabla 3. Índice Pronóstico Internacional (IPSS)

Variable Pronóstica	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Blastos en médula Ósea	<5%	5 – 10%	–	11 - 20%	21 – 30%
*Cariotipo	Bueno	Intermedio	–	Malo	–
Citopenias	0/1	2/3	–	–	–

* Bueno: -Y, del(5q), del (20q); Pobre: Complejo (≥ 3 anormalidades) o anormalidades del cromosoma 7; Intermedio: Otras alteraciones no contenidas en los 2 primeros.

Tabla 3A. Sobrevida y riesgo de evolución a LMA por medio del puntaje de IPSS.

	Bajo	Intermedio 1	Intermedio 2	Alto
Puntaje	0	0.5 – 1.0	1.5 – 2.0	≥ 2.5
Evolución a LMA	19%	30%	33%	45%
Media en años a LMA	9.4	3.3	1.1	0.2
Media de sobrevida	5.7	3.5	1.2	0.4

JUSTIFICACION

Los síndromes mielodisplásicos afectan una importante población de pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades del CMN SXXI, representan la tercera causa de consulta en el Servicio de Hematología y la cuarta como causa de hospitalización. Se tiene una población cautiva aproximada de 90 pacientes y anualmente se diagnostican 20 a 30 casos nuevos. La mayor parte de ellos son mayores de 60 años con pocas opciones de tratamientos intensos como GAT y TMO. Con intención de ofrecer algo más que el apoyo transfusional se decidió agregar al tratamiento con EPOrH, ciclosporina A (CsA), en los pacientes con SMD de riesgo bajo e intermedio. El objetivo de esta tesis es evaluar la respuesta hematológica en este grupo de pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.- ¿Cual es la respuesta hematológica al tratamiento con CsA + EPOrH en los pacientes con SMD de riesgo bajo e intermedio?

HIPOTESIS

1.- La respuesta hematológica al tratamiento con EPO + CsA es mayor a la reportada en la literatura con EPOrH sola.

OBJETIVO

1. Evaluar la respuesta hematológica a EPO+ CsA en pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio 1.

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

Tipo de estudio: Serie de casos, retroprolectivo.

Los datos se obtuvieron de una base existente en el Servicio de Hematología y de los expedientes de los pacientes que habían sido tratados con CsA + EPOrH.

Debido a que se trata de una población cautiva con un estricto control por el costo de los fármacos se contó con la información necesaria para realizar el estudio. La respuesta fue evaluada a los 3, 6 y 12 meses mediante estudio de biometría hemática, la toxicidad se documentó de acuerdo a las notas de evolución y exploración física, toma de tensión arterial, exámenes de química sanguínea y pruebas de función hepática en cada visita.

Criterios de inclusión:

- Pacientes tratados con EPO+CsA, que cuenten con los datos y el expediente clínico para su análisis
- Que hayan completado por lo menos 3 meses de tratamiento y 12 meses de seguimiento.

Criterios de exclusión

- Pacientes a los que se les hubiese agregado algún otro tratamiento a la CsA y EPOrH previo a los 3 meses de evaluación.

Variable Independiente:**Tratamiento:**

Eritropoyetina recombinante humana 25000-50,000 unidades por semana + CsA
100 mg por día.



Presentaciones:
Frasco con polvo y diluyente
de 50,000UI y 100,000UI

La eritropoyetina recombinante humana es una glucoproteína que sustituye la producción de eritropoyetina endógena que se sintetiza de forma normal en los hepatocitos y las células de Ito del hígado y en las células intersticiales peritubulares en el riñón, siendo esta última la principal fuente en la etapa adulta en un 85-90%. La EPOrH estimula la formación de eritrocitos a partir de sus progenitores asignados y actúa como factor estimulante de la mitosis y como hormona de diferenciación.



Presentaciones:
Cápsulas de gelatina blanda
de 25, 50 y 100mg.
Solución oral 100mg/ml

La ciclosporina A es un inmunosupresor que se obtiene de el hongo Mycelium Sterilae que inhibe de forma reversible a los linfocitos T inmunocompetentes en fase G0 y G1 del ciclo celular y también inhibe la producción de IL-2.

Variables dependientes:**1. Respuesta hematológica de acuerdo a los criterios del grupo**

Internacional (Cheeson)^{17,18} evaluada a los 3 meses de tratamiento. Tipo de variable cualitativa, escala de medición ordinal de acuerdo a los siguientes criterios:

Respuesta en niveles de hemoglobina:

- Hematológica mayor: Biometría hemática dentro de parámetros normales, obviamente sin necesidad de transfusiones o incremento de la Hb > 2g/dl para pacientes < 11g/dl.
- Hematológica menor: Incremento de 1-2g/dl de Hb en pacientes con una Hb < 11g/dl antes de iniciar el tratamiento o una reducción en los requerimientos transfusionales > 50%.
- No respuesta: Mismas citopenias con mismos requerimientos transfusionales.

Respuesta en niveles de plaquetas:

- Respuesta Mayor: Incremento en > 30x10⁹/L con < 100x10⁹/L
- Respuesta Menor: Incremento neto de plaquetas pero sin incrementar a más de 30x10⁹/L.

Respuesta en niveles de neutrófilos:

- Respuesta Mayor: El incremento al doble de la cuenta inicial o un incremento absoluto de 0.5x10⁹/L para pacientes con una cuenta antes del tratamiento < 1.5x10⁹/L.
- Respuesta Menor: Incremento del doble de la cuenta inicial pero < 0.5x10⁹/L
- Para las plaquetas y neutrófilos aplica la No respuesta.

2. Toxicidad a tratamiento de acuerdo a los criterios de la OMS

METODO

Como se menciona se revisaron la base de datos y los expedientes de los pacientes con SMD de riesgo bajo e intermedio que recibieron tratamiento con EPOrH + CsA. Dichos expedientes se encuentran vigentes en el Servicio, así como los datos de los pacientes que han fallecido, debido a que la terapia con EPOrH ha sido supervisada rigurosamente, -considerando que se trata de un medicamento de alto costo-. Se obtuvieron los datos demográficos de los pacientes, tipo de SMD de acuerdo a la OMS e IPSS. Se evaluó la respuesta hematológica de acuerdo a los criterios de Cheeson a los 3,6,12 meses y se registraron las reacciones adversas que se presentaron (anexo 1).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El análisis de los datos se realizó mediante estadística no paramétrica por tratarse de una población pequeña cuyos datos no tienen una distribución normal. Se utilizó mediana, cuartiles para describir los datos y prueba de Wilcoxon para comparar las cifras basales con los obtenidos a los 3, 6 y 12 meses.

ASPECTOS ETICOS:

Serán revisados los expedientes clínicos, dicha información será manejada de manera confidencial.

RECURSOS PARA EL PROYECTO:

No se requieren recursos económicos, los pacientes fueron tratados con fármacos que se encuentran dentro del cuadro básico del IMSS y del Hospital, se realizaron los estudios de laboratorio necesarios de acuerdo a lo requerido por la patología de base, el tratamiento establecido y la situación clínica del paciente. Regularmente estos pacientes son citados cada mes o cada 2 meses con estudios de laboratorio que incluyen QS, PFH, BH, depuración de creatinina cada 6 meses o antes si existe alguna alteración en la creatinina sérica.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Revisión de expedientes..... Abril-mayo de 2007.

Análisis de resultados.....Junio de 2007

Elaboración y término de la tesis julio-agosto de 2007.

RESULTADOS:

Entre marzo del 2002 a octubre del 2006, se incluyeron 13 pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico de riesgo bajo e intermedio 1, el diagnóstico se estableció de acuerdo a los criterios de la OMS, mediante el estudio morfológico de la médula ósea así como de biopsia de hueso, estudio citogenética también en médula ósea. Ocho pacientes presentaron Anemia Refractaria (AR) con biopsia de hueso normocelular y 4 casos SMD hipocelular. Respecto al género 10 correspondieron al sexo femenino y 2 masculinos. De acuerdo al IPSS, 11 pacientes fueron de riesgo intermedio 1 y solo un paciente con riesgo bajo. Todos los pacientes contaban con función renal y hepática normal, 2 tenían hipertensión arterial controlada y 2 DM tipo 2 también en control con hipoglucemiantes. En cuanto al número de citopenias, 5 pacientes presentaban pancitopenia, 5 bicitopenia y 2 únicamente anemia.

El cariotipo inicial realizado por técnica de bandeo mostró en 10 pacientes un complemento normal y en 2 casos tuvieron alteraciones numéricas, uno con hiperdiploidias y el otro con hipodiploidias.

Ocho pacientes eran dependientes de transfusiones antes del tratamiento, principalmente de paquete globular, recibiendo 2-3 por mes.

En cuanto al tiempo del diagnóstico y el inicio de la terapia la mediana fue de 4.5 meses con un rango de 1 a 51 meses.

Previo al tratamiento combinado con EPOrH + CsA, seis pacientes habían recibido tratamiento con EPOrH + FEC-G sin respuesta, persistiendo con anemia y requerimientos transfusionales, por este motivo se agrego CsA al tratamiento. Por otro lado 3 pacientes habían recibido CsA sola, con danazol, y con FEC-G sin respuesta, a estos pacientes se agrego EPOrH, un paciente solo había recibido FEC-G y 3 pacientes no habían recibido algún tipo de tratamiento. En la tabla 4 se

puede observar el resumen de los datos clínicos basales.

Se consideró inicio de la terapia para el análisis cuando se combinó la ciclosporina A con Eritropoyetina (EPO) de 50,000; ya que únicamente 3 pacientes habían recibido esta combinación como terapia inicial.

Respuesta a tratamiento.

A los 3 meses 11(84.6%) pacientes mostraron respuesta hematológica mayor con una mediana de Hb de 7g/dl, con incremento por arriba de 10 gr/dl y por tanto independientes de transfusión. Dos pacientes (15.4%) continuaron con mismo nivel de Hb, uno de ellos a los 12 meses de tratamiento disminuyó los requerimientos transfusionales a 1 PG cada 2 meses. En cuanto a la respuesta plaquetaria, 6 pacientes presentaban plaquetas menores de 20,000, en 1 de ellos se observó una respuesta hematológica mayor y en 2 pacientes con respuesta menor a los 3 meses, 2 pacientes presentaron plaquetas al inicio < 50,000 que tuvieron respuesta mayor a los 3 meses, a los 6 meses se observó un incremento en la cuenta de plaquetas con respuesta mayor en 6 pacientes, que se mantuvo hasta los 12 meses, en los otros 3 pacientes con trombocitopenia menor de 20,000, que no respondieron 2 presentaron respuesta mayor y 1 con respuesta menor a los 6 meses. 2 pacientes no tuvieron respuesta persistiendo con plaquetas menores de 20,000.

En cuanto a los requerimientos plaquetarios 4 pacientes requerían transfusión de aféresis en promedio 1-2 por mes y 3 de ellos lograron independencia de estas y en el único que posterior a los 12 meses de evaluación se mantuvo con requerimientos los redujo hasta 1 AP cada 1 a 2 meses.

Con respecto a las cifras de leucocitos y neutrófilos no se encontró diferencia en los diferentes tiempos de evaluación.

La Mediana de la Hb al inicio, 3, 6 y 12 meses fue de 7, 10,12.5 y 12.5 respectivamente, observándose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.005$) al comparar la Hb basal con la observada a a los 3,6 y 12 meses. En relación a la cuenta de plaquetas, se observa un incremento significativo a los 12 meses de tratamiento comparado con el basal ($127,000$ vs $19,500 /\text{mm}^3$) ($p=.012$). La cuenta de leucocitos y neutrófilos no mostró cambios significativos (Tabla 5).

Toxicidad:

Ambos tratamientos fueron bien tolerados, solo un paciente manifestó parestesias en miembros inferiores, probablemente en relación a neuropatía, no obstante dicho paciente tiene además antecedente de secuelas por poliomiелitis en miembro pélvico derecho, y DM tipo 2 de 3 años de evolución.

Seguimiento

Actualmente en 3 casos se suspendió el tratamiento tanto de EPO y CsA después de 7 meses, 17 meses y 2 años respectivamente, y se encuentran en vigilancia manteniendo respuesta hematológica mayor.

En 5 casos se suspendió la EPO después de 4 meses, 7 meses en 2 casos, 17 meses y 2 años. Los pacientes que se encuentran aún en tratamiento ya sea con alguno de los fármacos o con la combinación ya se han reducido en dosis para disminuir la toxicidad.

Tabla. 4 Características demográficas y clínicas al diagnóstico de los pacientes.

	Género*	Edad (años)	Variedad SMD**	Cariotipo	Hb (g/dl)	Leucocitos (mm ³)	Plaquetas (mm ³)	Transfusiones	MO***	Tratamiento previo****	
1	F	48	AR	46XX	6.4	2700	44000	Si	Normo	CsA	
2	M	81	H	46XY	7.7	9100	19000	Si	Hipo	EPO, DAN FEC-G	
3	F	70	AR	46XX	9.6	6800	10000	Si	Hiper	EPO, PDN DAN	
4	F	63	AR	46XX	9.9	2000	19000	No	Normo	CsA, DAN	
				Hipodiploidias							
5	F	47	H	46XX	9.2	3500	26000	Si	Hipo	EPO, DAN	
6	F	61	AR	46XX	6.9	3700	153000	Si	Hipo	EPO, Talid	
7	F	74	H	46XX	10.2	7600	9000	No	Hipo	EPO, DAN PDN	
8	F	32	AR	46XX	7.3	800	20000	Si	Normo	FEC-G	
9	F	76	H	46XX	10.1	1300	48000	Si	Hipo	CsA, FEC-G	
10	F	85	AR	46XX	8.8	5900	179000	Si	Normo	EPO, DAN	
				Hiperdiploidias							
11	M	54	AR	46XY	9	4700	20000	Si	Hipo	Ninguno	
12	F	82	AR	46XX	4	6100	273000	Si	Normo	Ninguno	
13	M	61	AR	hipodiploidia	9		6000	si	Hipo	ninguno	

*F= Femenino, M= Masculino.

** AR= Anemia refractaria, H= Hipocelular.

*** Normo= Normocelular, Hipo= Hipocelular, Hiper= Hiper celular.

**** CsA= Ciclosporina, EPO= Eritropoyetina, DAN= Danazol, FEC-G= Filgrastim, PDN= Prednisona.

Figura 1. Incremento en la Hemoglobina a los 3, 6 y 12 meses con el tratamiento combinado de CsA y EPOrH

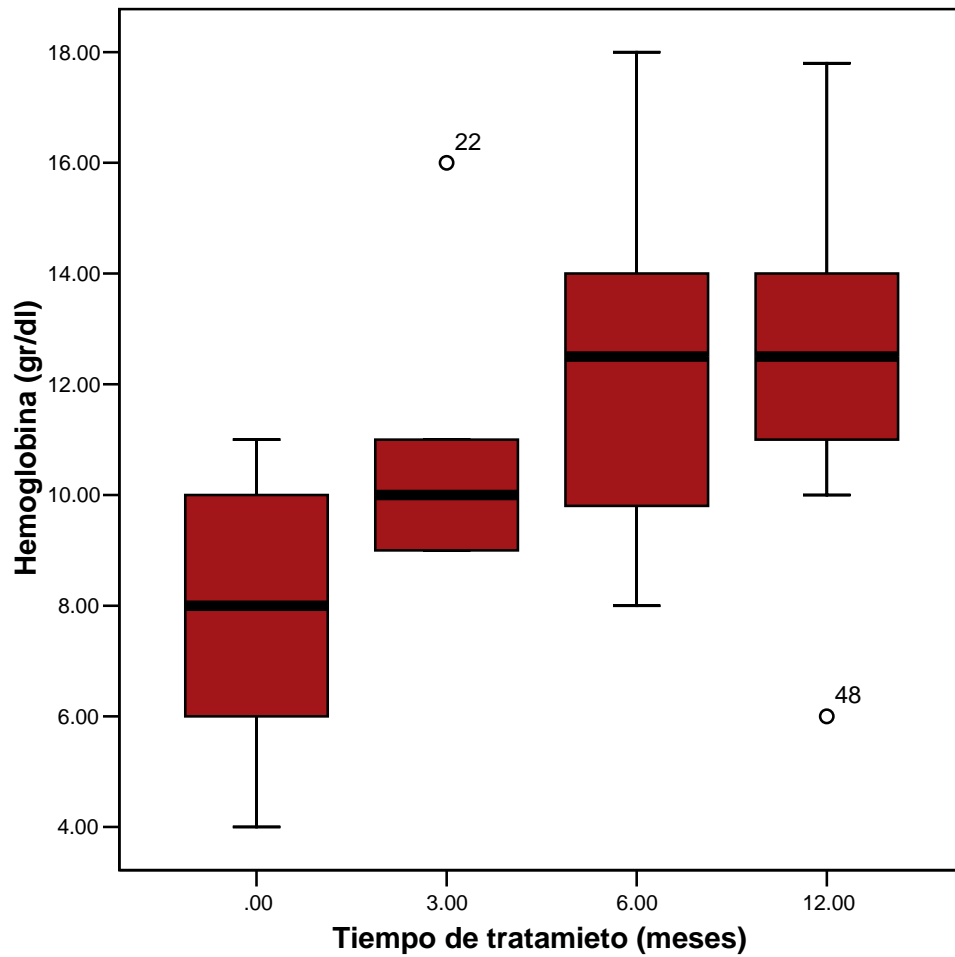
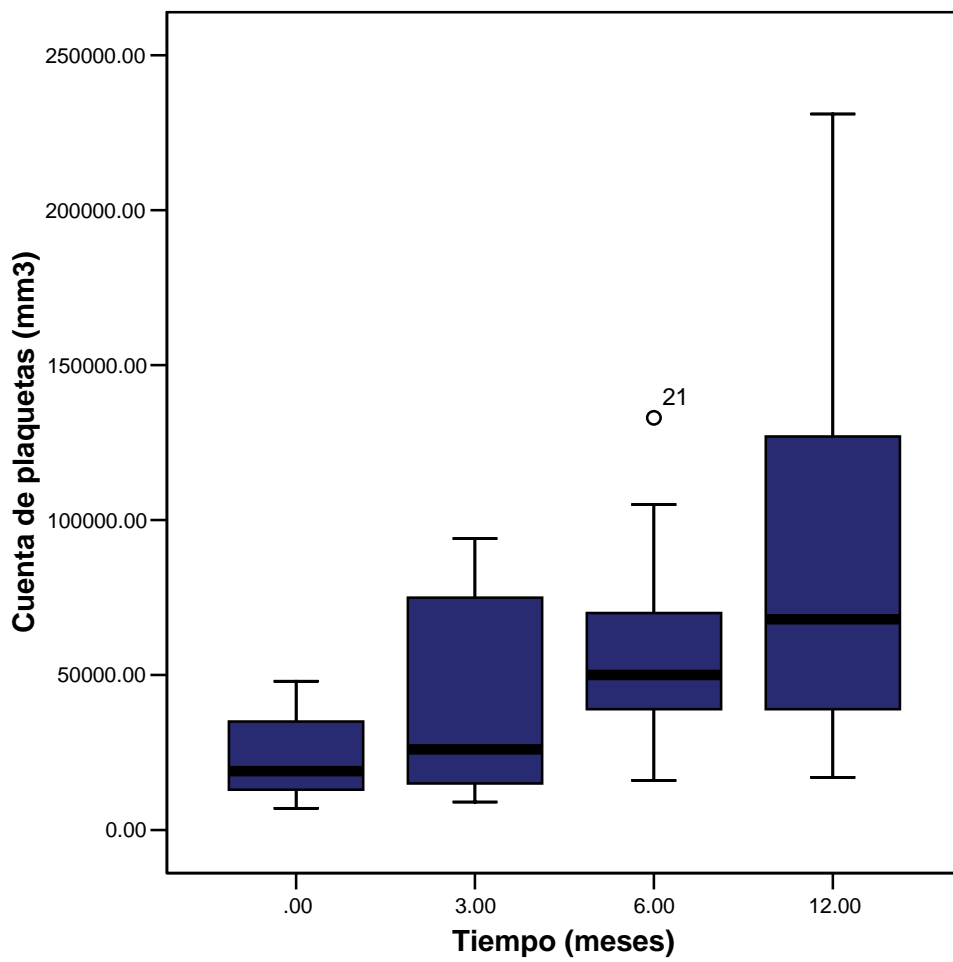


Figura 2. Incremento en la cuenta de plaquetas a los 3, 6 y 12 meses con el tratamiento combinado de CsA y EPOrH.



DISCUSIÓN:

La evidencia clara hasta ahora en relación a los síndromes mielodisplásicos es que se trata de un grupo de enfermedades sumamente heterogéneo, cuya fisiopatología y expresión clínica es igualmente diversa y compleja, así como la respuesta a los múltiples tratamientos disponibles en la actualidad, lo cual hace pensar en que ninguno de ellos es útil. No obstante lo anterior, se trata de una población cada vez mayor debido al incremento en la esperanza de vida para la población en general. Por tal motivo representan un problema de salud al que es necesario buscar soluciones.

En la literatura médica existen múltiples estudios que comparan diferentes tratamientos con resultados heterogéneos, con respuestas entre el 20 y 40% con diferentes fármacos. Uno de los tratamientos con mayor énfasis en los últimos años esta en relación al uso de medicamentos inmunosupresores, los cuales fueron evaluados inicialmente en los SMD hipocelulares y posteriormente se demostró su utilidad en pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio de acuerdo al IPSS. Se ha demostrado también que existen factores pronósticos en la respuesta a inmunosupresores como son: SMD hipocelulares, pacientes jóvenes, pocas transfusiones recibidas, inicio temprano de la terapia y la presencia del gen HLA-DRB1 1501. Por este motivo en el presente estudio incluimos únicamente pacientes con SMD de bajo riesgo e intermedio 1.

El motivo de escoger ciclosporina en este grupo de pacientes se debe a que ya no son candidatos para otro tipo de manejo por los riesgos que implican como es el caso de la globulina antitimocito, además de que se requiere estar hospitalizado con altos requerimientos transfusionales en estos casos.

Atendiendo también a los mecanismos implicados en la fisiopatología en este grupo de la enfermedad la ciclosporina bloquea la síntesis y liberación de IL-2

de linfocitos T CD 4, así como la expansión de linfocitos T y activación de células B dependiente de estos últimos. También tiene un efecto supresor sobre la producción de citocinas, interferones, factor de necrosis tumoral y factor de crecimiento transformante beta que son inhibidores conocidos de la hematopoyesis y también por la ausencia de un efecto sobre la inmunidad mediada por neutrófilos y macrófagos.

Tomando en cuenta estos mecanismos es fácil suponer que la adición de citocinas que estimulan la hematopoyesis nos darán mejores resultados. Ya se ha estudiado el uso de factores estimulantes de colonias, sin embargo en nuestro grupo de estudio la principal manifestación de la enfermedad era la dependencia a las transfusiones de concentrados eritrocitarios por lo que se decidió usar la combinación de CsA y EPO. Este último ya se ha utilizado en múltiples estudios pero ha sido de forma aislada o en asociación con otras citocinas con respuestas variables pero no se asemejan a las respuestas obtenidas en este estudio. También se ha descrito que es posible pronosticar la respuesta de acuerdo a los niveles basales de EPO, los cuales deben ser $< 250\text{mU/ml}$, pero no fue posible realizar estos niveles basales en nuestro estudio y sin embargo, se obtuvo respuesta completa en todos los casos. Otro hecho que se debe resaltar es que el uso de EPO en estos pacientes de forma aislada no tuvo buena respuesta y también el uso de EPO a dosis bajas tampoco ha demostrado buena respuesta.

El primero se ha asociado a FEC-G, andrógenos con buenos resultados pero con respuesta no duradera.

El mecanismo inmunológico en los SMD con IPSS bajo incluyendo la variedad hipocelular se han asociado a la falla medular y se ha demostrado que la presencia de linfocitos T autorreactivos pueden suprimir la hematopoyesis. Estos

linfocitos reactivos pueden condicionar aplasia y/o cambios displásicos en la médula ósea, acelerar apoptosis y más aún pueden inducir anormalidades cromosómicas como consecuencia del daño al DNA. La respuesta que obtuvimos con esta combinación de drogas está apoyada por el efecto citotóxico de los linfocitos T por medio de citocinas supresoras de la hematopoyesis que condicionan citopenias.

Es muy interesante como vemos en los resultados que ambas drogas ya habían sido usados en numerosos pacientes, con respuestas variables, sin embargo, no existen reportes de la combinación ciclosporina y eritropoyetina. Por lo tanto se pudo observar el comportamiento de ambas drogas por separado y un tercer grupo que fue el de la combinación de ambos, demostrando mejores resultados.

En nuestro estudio la respuesta fue excelente (84%), aún en pacientes que ya habían recibido terapia sola ya sea con CsA o con EPOrH, lo cual es altamente sugestivo de un posible efecto sinérgico, ya que por un lado tenemos la inhibición inmunológica de la CsA por otro lado el efecto anti apoptotico y estimulante de eritropoyesis de la EPOrH.

Hay que añadir que las respuestas obtenidas fueron en los primeros 3 meses y que se mantuvieron hasta el corte de los 12 meses, y también encontramos que después de alcanzar una respuesta completa hematológica se pueden reducir las dosis de EPO y se mantuvo la misma respuesta manteniendo la misma dosis de CsA, y tuvimos 3 casos los cuales se mantienen en vigilancia y hasta el momento del corte para el estudio mantienen adecuada respuesta. Es de notar que la tolerancia a este tratamiento aún en este grupo de pacientes fue adecuado y no se abandonó el manejo por efectos adversos.

Por lo anterior, podemos concluir que el tratamiento combinado con CsA +

EPOrH mostró ser de gran utilidad para producir respuestas hematológicas mayores con duración prolongada, con baja toxicidad debido a que se utilizaron dosis bajas de CsA. No obstante, para confirmar lo anterior es necesario contar con un ensayo clínico que de mayor peso a la investigación. Es necesario además contar con la medición de eritropoyetina basal, aunque no parece haber afectado nuestros resultados ya que todos una gran parte de los pacientes respondió, es también recomendable contar con niveles séricos de CsA.

A pesar de sus deficiencias, consideramos que este estudio piloto es de gran utilidad, sobretodo en países en vías de desarrollo cuyas condiciones económicas en cuestión de salud son limitadas, siendo una buena alternativa para tratar a estos pacientes de forma ambulatoria, reduciendo los costos de hospitalizaciones frecuentes, las complicaciones de las transfusiones y mejorando su calidad de vida.

CONCLUSIONES:

- 1. Se observó respuesta de 83 % en los pacientes con SMD de riesgo bajo.**
- 2. El tratamiento fue bien tolerado, no se observó toxicidad significativa.**
- 3. Se requieren otros estudios.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. *N Engl J Med.* 1999;340:1649-1660.
2. Bowen DT, Hellstrom-Lindberg E. Best supportive care for anaemia of myelodysplasia: inclusion of recombinant erythropoietin therapy? *Leuk Res* 2001;25:19-21.
3. Steensma D, Tefferi A; The myelodysplastic syndrome (s); a perspective and review highlighting current controversies; *Leukemia Research*; 2003; 27; 95-120.
4. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French American-British group. *Ann Intern Med* 1985;103:626-629.
5. Greenberg P, Cox C, LeBeau M et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting- aislie House, Virginia. *J Clin Oncol.* 1999; 17:3835-49.
6. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International prognostic scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-2088.
7. Kook H, Zeng W, Guibin C, Kirby M, Young NS, Maciejewski JP. Increased cytotoxic T cells with effector phenotype in aplastic anemia and myelodysplasia. *Exp Hematol* 2001;29:1270-1277.
8. Barret AJ, Sauntharajah Y, Molldrem J. Myelodysplastic syndrome and aplastic anemia: distinct entities or diseases linked by a common pathophysiology? *Semin Hematol.*2000;37:91-101.

9. Chen S, Jiang B, Da W, Gong M, Guan M. Treatment of myelodysplastic syndrome with cyclosporine A. *Int J Hematol.* 2007;85:11-17.
10. Selleri C, Maciejewski J, Catalano L, Ricci P, Andretta C, et al. Effects of cyclosporine on hematopoietic and immune functions in patients with hypoplastic myelodysplasia. *Cancer.* 2002;95:1911-1922.
11. Jonasova A, Neuwirtova R, Cermak J, Vozobulova V, Mocikova K, et al. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *British Journal of Haematology* 1998;100:304-309.
12. Okamoto T, Okada M, Yamada S, Takatsuka H, Wada H, et al. Good response to cyclosporine therapy in patients with myelodysplastic syndromes having the HLA-DRB1 1501 allele. *Leukemia* 2000; 14:344-346.
13. 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.
14. Aloe Spiriti MA, Latagliata R, Niscola P, Cortelezzi A, Francesconi M. Impact of a new dosing of epoetin on quality of life and anemia in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol* 2005;84:167-176.
15. Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT, et al. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000;95:1175-76.
16. Jädersten M, Montgomery S, Dybedal I, Porwit-MacDonald A and Hellström-Linberg. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood* 2005;106:803-11.

17. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000, 96: 3671-74 .
18. Cheson BD, Greenberg P, Bennett J, Wiemans P et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108:419-425.

Anexo 1
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Paciente _____

No. De afiliación _____ Edad _____ Sexo _____

Tipo de SMD:

OMS _____ IPSS _____

Cariotipo _____

Celularidad biopsia de hueso _____

Tratamiento (dosis) _____

Fecha inicio Tx _____

variable	3m	6m	12m	
Hb				
Hto				
Leucocitos				
Neutrofilos Totales				
Plaquetas				
creatinina				
TGO				
TGP				
Bil.tot.				
TA				

Respuesta hematologica (3meses) _____

Respuesta hematologica (6 meses) _____

Respuesta hematologica (12 meses) _____

Otras reacciones adversas _____