



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE ATENCION MEDICA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

TESIS

MEJORÍA HEMATOLÓGICA EN PACIENTES CON SÍNDROME
MIELODISPLÁSICO DE RIESGO BAJO O INTERMEDIO 1 CON TERAPIA
INMUNOSUPRESORA TIPO CICLOSPORINA A.

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA.

PRESENTA
DR. SERGIO IGNACIO MORENO URBINA

ASESOR DE TESIS
DRA GUADALUPE RODRIGUEZ GONZALEZ
DR. JORGE VELA OJEDA



MEXICO D.F 2016

HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Medico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Jorge Vela Ojeda
Profesor Titular del Curso de Hematología
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Medico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Sergio Ignacio Moreno Urbina
Residente de tercer año de Hematología
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Medico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

Numero de Registro: R-2015 3501-45

INDICE.

Resumen	4
Abstract	5
Introducción	6
Material y métodos	10
Resultados	11
Discusión	13
Conclusión	15
Bibliografía.....	16

RESUMEN.

Antecedentes: Los síndromes mielodisplásicos son enfermedades clonales de las células hematopoyéticas. Las citopenias son las principales causas de morbimortalidad y la dependencia transfusional se asocia con mayores complicaciones. **Objetivo:** Demostrar que la terapia inmunosupresora basada en ciclosporina A en pacientes con SMD riesgo bajo resulta en la

independencia transfusional de concentrados eritrocitarios. **Material y**

métodos: Diseño: estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, observacional en el departamento de hematología del HECMR, del 2000-2015 del expediente clínico donde se registraron concentrados eritrocitarios transfundido y terapia

inmunosupresora antes y después de la terapia inmunosupresora, se contaron el número de paquetes globulares transfundidos en un lapso de 1 mes en un periodo de 6 meses previos al tratamiento, posteriormente se

analizaron los mismos parámetros. **Resultados:** analizaron 32 sujetos con SMD, con promedio de 2.34 paquetes globulares transfundidos durante un periodo de 1 mes antes del inicio de la terapia con ciclosporina A y después el promedio de concentrados eritrocitarios fue de 0.84 y observamos reducción en el requerimiento transfusional del 66% p 0.001. **Conclusión:** El tratamiento con ciclosporina A en pacientes con síndrome mielodisplásico de riesgo bajo disminuye la necesidad de transfusión de concentrados eritrocitarios.

PALABRAS CLAVE: síndrome mielodisplásico, inmunosupresión, ciclosporina A, mielodisplasia

ABSTRACT.

Background: The myelodysplastic syndromes are a group of clonal diseases of the stem cells. Depending of the cytopenias, the number of blasts in the bone marrow and the cytogenetic profile, are classified with the IPSS. The periferal cytopenias are the major cause of morbidity in this patients ant their trasfussion dependence is associated with major complications. The rol of the immune system, Tr cells and cytotoxic is well established. In this trial we pretend demostrate that immunotherapy with cyclosporin A in low risk patients results in transfusional independence of red packed cells. We designed a retrospective and descriptive trial before and after immunosupressive therapy, being their same control. **Patients and methods:** we annalized patients with low risk myelodysplastic syndrome treated with cyclosporine A, we measured the total of red packed cells transfused during a month, six months within difference.

Results: a total of 32 patients, median age 57 years, transfused a median of 2.34 RPC before and 0.84 PE after immunotherapy with a reduction of 66% of transfusional need and with $p= 0.001$. **Discusion:** the treatment of low risk myelodysplastic syndrome patients with cyclosporine A dimminish the transfusional need of red packed cells.

KEYWORDS: myelodysplasia; myelodysplastic syndrome, cyclosporine A, immunosuppression.

INTRODUCCIÓN.

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de padecimientos clonales adquiridos, que se caracterizan por grados variable de citopenias. Se originan en la médula ósea, presentan anormalidades morfológicas y funcionales de las células hematopoyéticas y un riesgo incrementado de evolucionar a leucemia aguda (¹).

En la mayor parte de los países, como México, se desconoce su incidencia, sin embargo, se estima que es tanto o mas frecuente que la leucemia aguda. Es considerada como una enfermedad de “personas de la tercera edad”. En los niños, los SMD son extremadamente raros (incidencia de 0.01/100,000 habitantes), representa el 4% de todos los cánceres pediátricos. Aproximadamente el 80% son mayores de 60 años al diagnóstico; en menores de 50 años la incidencia es de 0.5 x 100,000 habitantes/año; en los de 60-69 años es de 15 por cada 100,000 habitantes; en los mayores de 80 años, se pueden presentar hasta 89 casos x cada 100,000 habitantes(²).

Es ampliamente reconocido que existen anormalidades genéticas, epigenéticas, alteraciones de la apoptosis y de la diferenciación en los progenitores en el marco del síndrome mielodisplásico y que estas pueden ser iniciadas o perpetuadas por alteraciones en el microambiente inmunológico. Los mecanismos efectores inmunes involucrados en la fisiopatología compleja del SMD incluyen no solo desregulación en la médula ósea o células circulantes, sino también disregulación en la expresión de citocinas y su liberación(^{3,4}).

Se ha descrito la expansión oligoclonal de células T citotóxicas en pacientes con síndrome mielodisplásico, independientemente de la variedad celular de la médula ósea.

Las manifestaciones clínicas mas frecuentes de los pacientes con SMD son las relacionadas con el síndrome anémico (90%), como la palidez de tegumentos y mucosas, disnea de medianos a pequeños esfuerzos, taquicardia manifestada como palpitaciones, astenia y adinamia; en 40-50% se puede observar purpura

en piel y mucosas, así como hemorragias importantes a consecuencia de la trombocitopenia, en algunos casos (30-40%) presentan infecciones repetitivas, especialmente de la piel, favorecidas por la neutropenia y por alteraciones en la quimiotaxis y fagocitosis de los neutrófilos. Algunos pacientes presentan artralgias y artritis, relacionados con problemas autoinmunes.

Existen varias escalas de riesgo, pero hasta el momento la más aceptada y considerada el estándar en los pacientes con SMD primario es el IPSS (International Prognostic Scoring System).⁽⁵⁾

Cuadro 3. Síndromes mielodisplásicos. Índice Pronóstico Internacional

Puntos	Blastos	Cariotipo	Citopenias
0	< 5%	Normal -Y, del (5q), del (20q)	0-1
0.5	5-10%	Otras alteraciones	2-3
1		≥ 3 alteraciones o alt. en Cr 7	
1.5	11-20%		
2	21-30%		

Grupo de riesgo	Puntos	Supervivencia (años)		Tiempo para riesgo (25%) de LAM	
		Todos	< 60 a	Todos	< 60 a
Bajo	0	5.7	11.8	9	> 9.4
Intermedio-1	0.5-1.0	3.5	5.2	3.3	6.9
Intermedio-2	1.5-2.0	1.2	1.8	1.1	0.7
Alto	> 2.5	0.44	0.3	0.2	0.2

Los pacientes con síndrome mielodisplásico de riesgo bajo, esto es riesgo bajo o intermedio 1 presentan comúnmente citopenias graves y es la principal causa de morbilidad en este grupo de pacientes, las estrategias terapéuticas actuales para este grupo según las guías internacionales se basan en la estratificación del riesgo como punto de partida (categoría 2A).

Las guías de la NCCN (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK) 2015 recomiendan que a los pacientes pertenecientes al riesgo bajo son los que se benefician de la terapia inmunosupresora⁽⁶⁾.

También recomiendan que en este grupo de pacientes se debe buscar principalmente la respuesta hematológica, usando los criterios de la IWG (International Working Group) ⁽⁷⁾.

Se propone que el estándar debe de ser la terapia de soporte, lo cual consiste en terapia transfusional y apoyo con factores estimulantes (paquetes globulares, aféresis plaquetarias)⁽⁶⁾.

Se comenta también que las citocinas hematopoyéticas (Factor estimulante de colonia de granulocitos y Eritropoyetina) deben de ser un pilar en el tratamiento de estos pacientes, así como corrección de la trombocitopenia con transfusiones y concentrados eritrocitarios en caso de anemia grave que ponga en peligro la vida o que se presenta con síndrome anémico. Se consideran además los modificadores de las respuestas biológicas y la terapia inmunológica como una parte importante del tratamiento en estos pacientes, la mayoría de los estudios con GAT (Globulina AntiTimocito) y ciclosporina A se han realizado en pacientes con la variedad hipoplásica del síndrome mielodisplásico, con pacientes con el tipo de histocompatibilidad HLA-DR15, citogenéticos normales, riesgos bajos y pacientes con clona HPN (Hemoglobinuria Paroxística Nocturna). Dentro de las recomendaciones se comentan los agentes hipometilantes y los desatilasa de histonas como una estrategia terapéutica que ha sido demostrado superioridad en sobrevida y menor progresión a una leucemia aguda en estudios prospectivos y aleatorizados cuando se comparan con medidas de soporte, sin embargo la mayoría de pacientes escogidos en estos estudios pertenecían a los riesgos intermedio-2 o alto⁽⁸⁾.

La ciclosporina A es un inhibidor de la calcineurina que induce inmunosupresión en la primera fase de la activación de células T. La primera fase de activación de células T causa la activación transcripcional de productos génicos tempranos e inmediatos (interleucinas 2, IL-3, e IL-4, factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma) que permiten que la célula T progrese de la fase G0 a la G1. Se une a una inmunofilina llamada ciclofilina. Las inmunofilinas son proteínas que se unen a inmunosupresores que están distribuidas en todos los compartimentos celulares y juegan un papel importante en la regulación proteica. El complejo ciclosporina-ciclofilina se unen e inhiben a la fosfatasa de calcineurina activada, esta enzima cataliza reacciones de desfosforilación críticas para la transcripción de genes tempranos de linfocinas y posterior activación de las células T. La inhibición de la calcineurina resulta en el bloqueo de las señales de transducción del factor nuclear de células T activadas (NF-AT). El bloqueo de señales de transducción

resulta en falla para activar los genes que regulan NF-AT. Estos genes incluyen los que se necesitan para la activación de células B que incluyen a la interleucina 4, CD40 ligando y aquellas requeridas para la activación de células T como IL-2 e interferón gamma.

La ciclosporina A no está autorizada por la FDA para tratamiento del SMD Normocelular o hiper celular, debido a la falta de evidencia y la ausencia de protocolos que aborden a este grupo de pacientes. El mecanismo de acción propuesto es que inhibe a los linfocitos T citotóxicos, disminuyendo así el daño a las células hematopoyéticas en la médula ósea⁽⁴⁾.

En estudios que se han realizado en poblaciones asiáticas, sobre todo estudios de tipo piloto y reporte de casos, han documentado respuestas hematológicas hasta en un 60%.^(9,10,11)

La importancia de este estudio radica en el hecho de que dentro del tratamiento de soporte de esta patología se encuentra el apoyo transfusional, en este caso de concentrados eritrocitarios. Malcovati y colaboradores han demostrado que la transfusión de concentrados eritrocitarios está relacionada con una mayor mortalidad, así como complicaciones pulmonares como lo demuestra el reporte de la FDA en las causas de muerte por transfusiones⁽¹²⁾. La comunidad médica comienza a preguntarse sobre la eficacia de los eritrocitos almacenados y además se sabe que los pacientes con anemia crónica desarrollan mecanismos compensadores como aumento del gasto cardíaco por la disminución de la viscosidad sérica y aumento de 2,3-DPG. Otro de los inconvenientes es la sobrecarga de hierro, como lo demuestra un análisis univariado en pacientes con síndrome mielodisplásico donde se observa que un incremento de 500 mcg/L de ferritina en pacientes con más de 1000 mcg/L se asocia a mortalidad 1.36 veces más^(13,14,15).

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional, abierto, antes y después; en pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico de riesgo bajo o intermedio 1 que son atendidos en la UMAE Hospital de Especialidades del Centro médico nacional La Raza en la clínica de síndrome mielodisplásico desde el 2000 hasta mayo del 2015.

Objetivo: Demostrar que la terapia inmunosupresora basada en ciclosporina A en pacientes con SMD riesgo bajo resulta en la independencia transfusional de concentrados eritrocitarios.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 16 años diagnóstico de síndrome mielodisplásico primario que tengan aspirado de medula ósea, estudio citogenético y biometrías hemáticas seriadas y al momento del diagnóstico y correspondan a los riesgos bajos o intermedio-1 según el IPSS.

Criterios de exclusión: pacientes con SMD hipocelular, haber recibido otro tratamiento inmunosupresor como GAT o ácido micofenólico, presencia de otra neoplasia maligna activa y embarazadas, pacientes en los cuales no se haya realizado biometría hemática en el tiempo especificado, que tenga infección activa o hemorragia activa.

Se excluyeron los pacientes sin expediente clínico, disfunción hepática o renal. Se revisó la base de datos de la clínica de síndrome mielodisplásico y a los pacientes que cumplieron con los criterios siendo ellos mismos su control histórico antes y después del tratamiento inmunosupresor, se midieron el número de paquetes globulares transfundidos en un lapso de 1 mes en un periodo de 6 meses previos al tratamiento, posteriormente se analizaron los mismos parámetros pero después de haber recibido terapia inmunosupresora con ciclosporina A al menos durante 6 meses.

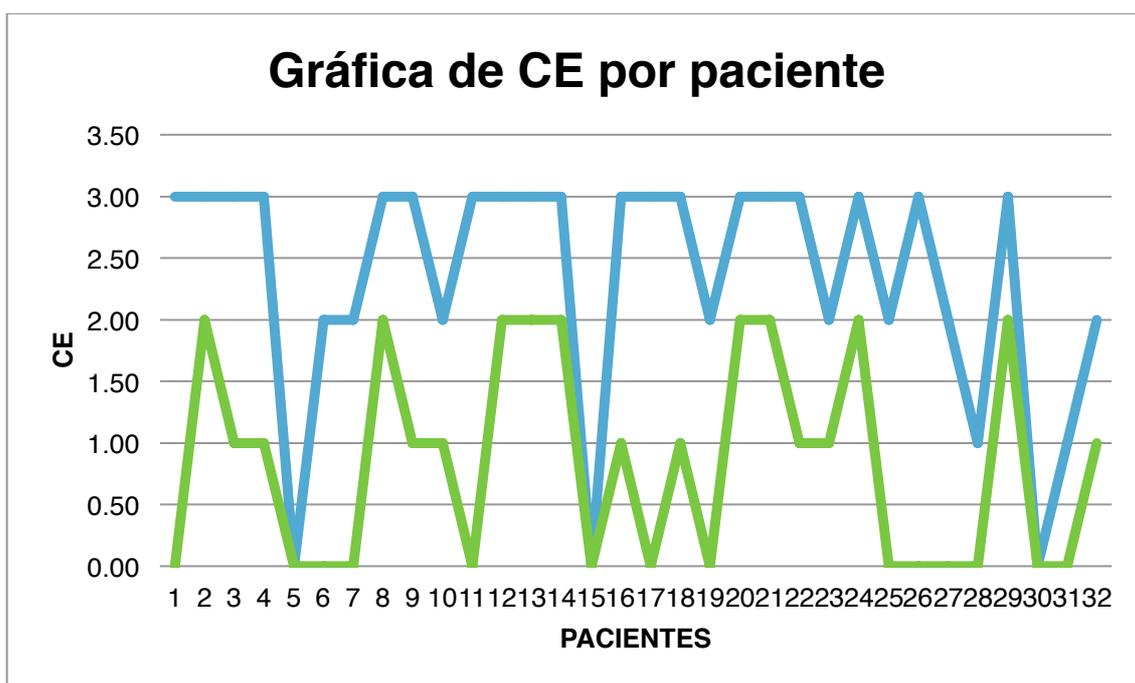
Análisis Estadístico: Se utilizó la t de student para la diferencia de medias. Se consideró respuesta hematológica a la disminución de concentrados eritrocitarios transfundidos en el transcurso de 8 semanas. (7)

En los resultados del protocolo se consideró estadísticamente significativo cuando la $p < 0.05$.

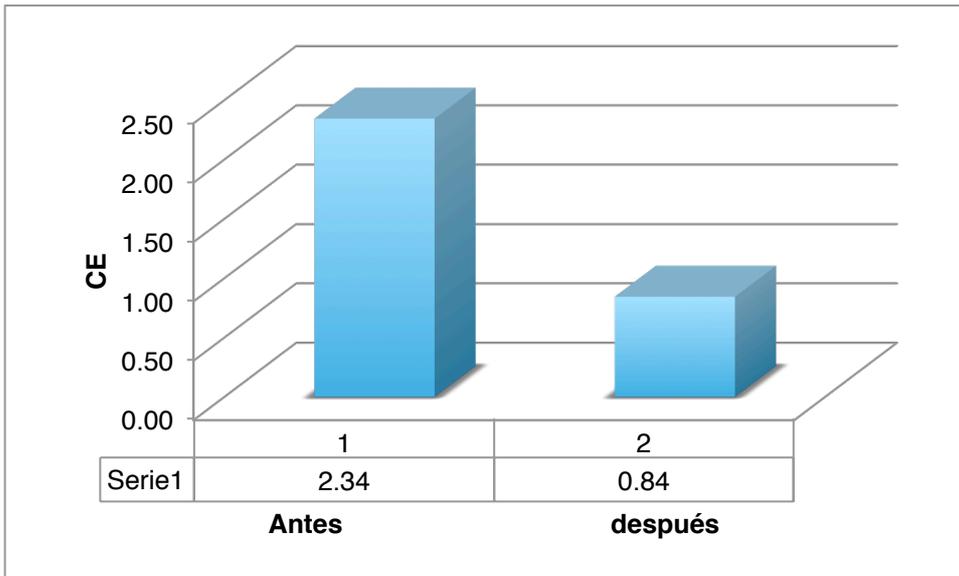
RESULTADOS.

Se analizaron un total de 32 pacientes, 35 que previamente se habían planteado, sin embargo debido a los criterios de exclusión y al hecho de reclasificar algunos pacientes solo se pudieron analizar 32 de ellos de los cuales 56.2% correspondieron a mujeres y 43.8% a hombres, con una mediana de edad de 57 años.

Se obtuvieron una media de 2.34 paquetes globulares transfundidos durante un periodo de 1 mes antes del inicio de la terapia con ciclosporina A y posteriormente en un promedio de un mes la media de concentrados eritrocitarios fue de 0.84 con lo que claramente observamos una reducción del 66%, la varianza de la población fue de 0.94 lo cual indica una baja dispersión de nuestra población. Se procedió a aplicar el análisis estadístico por t de student para diferencia de medias, la cual resulta en una $p = 0.001$ para distribución de una cola lo que representa una significancia estadística con una posibilidad de error tipo 1 del 5%.



En la gráfica anterior podemos observar el número de concentrados eritrocitarios transfundidos durante un periodo de 1 mes a los 32 pacientes, claramente en la serie 1 (azul) observamos antes de la terapia y en la serie 2 (verde) después de la terapia con ciclosporina A la diferencia que existe.



En la segunda grafica observamos las 2 medias de concentrados eritrocitarios transfundidos, claramente podemos ver una diferencia, la cual es estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN.

Derivado del papel cada vez más trascendente que se le ha ido dando al microambiente inmunológico en la fisiopatología y estrategias terapéuticas en las neoplasias linfoides y mieloides, estamos interesados en conocer mejor dichos procesos que nos permitan ofrecerles a los pacientes una mejor terapéutica y calidad de vida.^(3,4)

Cuando buscamos en la literatura mundial encontramos estudios epidemiológicos observacionales, la mayoría en el continente asiático, en donde se reporta el papel trascendente de la inmunorregulación en el síndrome mielodisplásico, y dada la similitud inmunológica de esta población y la americana⁽¹⁸⁾ nos pareció interesante explorar la eficacia de la ciclosporina A en la mejoría hematológica en los pacientes del HECMNR.

Recientemente se publicó un estudio en pacientes mexicanos el cual nos aporta información importante de la terapéutica inmunosupresora en SMD que contribuye a la validez del trabajo dado que aporta consistencia a nuestro estudio⁽¹⁷⁾.

Realizamos un estudio retrospectivo descriptivo de antes y después donde se analiza como objetivo primario el beneficio de la terapia inmunosupresora con ciclosporina A, en términos de disminuir el número de concentrados eritrocitarios transfundidos durante el periodo 8 semanas a pacientes con síndrome mielodisplásico de riesgo bajo, lo anterior como marcador de mejoría hematológica según los criterios de la International Working Group⁽⁷⁾. Se cumple adecuadamente el objetivo primario al ser consistente con la hipótesis y ser estadísticamente significativo. Estudios previos en población asiática han mostrado que este tipo de terapia resulta beneficiosa incluso mejorando cifras de neutrófilos y plaquetas en este grupo de pacientes^(9,10,11), aun cuando no existe una indicación como tal en las guías internacionales⁽⁶⁾, pudimos diferenciar un subgrupo de pacientes que tenían como característica principal una medula hipoplásica y en estos pacientes observamos que la mejoría hematología es superior, datos ya descritos con anterioridad⁽⁶⁾.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio en los que documentamos una mejoría del 60% en cuestión de requerimientos transfusionales lo cual es consistente con lo reportado en la literatura donde Ogata, Hata, Shimamoto y López-Karpovitch del INCMNSZ, donde los resultados varían desde un 58%

hasta un 66% de mejoría hematológica y algunos con seguimiento de hasta 3 años^(9,10,11,17), sin embargo observamos que un porcentaje de pacientes no responden a este tipo de terapia, por lo que podemos suponer que existen unas clonas de las células preleucémicas que no son sujeto del ataque y la disregulación inmunológica.

Otro punto muy importante a comentar es que al disminuir las necesidades transfusionales de los pacientes las complicaciones asociadas con la terapia transfusional⁽¹³⁾ se presentan menos, como son infecciones de repetición, sobrecarga de hierro y necesidad subsecuente de quelación del hierro, tiempos de hospitalización y complicaciones relacionadas a la permeabilidad vascular⁽¹⁴⁾, sin olvidar el beneficio económico y social para una institución como la nuestra en la que otro tipo de terapias más recientes no están disponibles⁽⁸⁾.

Respecto a las limitaciones de nuestro estudio, la primer limitante que es retrospectivo con el sesgo propio que esto significa y que en respecto a las modificaciones terapéuticas, siempre los ensayos tienen mayor fortaleza metodológica que acerca las conclusiones a la verdad. Otra limitante es el número de individuos estudiados, toda vez que consideramos que la n debió ser mayor, sin embargo por los criterios de selección muchos pacientes fueron excluidos.

CONCLUSIÓN:

Que en aquellos pacientes con síndrome mielodisplásico de riesgo bajo, la

terapia inmunosupresora con ciclosporina A disminuye los requerimientos transfusionales de concentrados eritrocitarios siendo una adecuada opción factible y económica sobre todo en nuestro medio.

Sin embargo estamos de acuerdo que se necesitan más estudios con un mayor número de pacientes y sobre todo de carácter prospectivo para confirmar nuestros resultados.

BIBLIOGRAFIA:

1. Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. N Engl J Med. 1999;340:1649-1660.
2. Aul C, Gatterman N, Schneider W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. LeukLymphoma 1995; 16:247-262.
3. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. Blood 2002;100:1570-1574.
4. Maciejewski JP, O'Keefe C, Gondek L, Tiu R. Immune-mediated bone marrow failure syndromes of progenitor and stem cells: molecular analysis of cytotoxic T cell clones. Folia HistochemCytobiol 2007;45(1):5-14.
5. Greenberg P1, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluation prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood.1997 Mar 15;89(6):2079-88.
6. NCCN 2015.
7. Bruce D. Cheson, Peter L. Greenberg, John M. Bennett, Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood 2006 108: 419-425

8. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106:1794-1803.
9. Ogata M¹, Ohtsuka E, Imamura T, Response to cyclosporine therapy in patients with myelodysplastic syndrome: a clinical study of 12 cases and literature review. *Int J Hematol.* 2004 Jul;80(1):35-42.
10. Hata T¹, Tsushima H, Baba M, Long-term outcome of immunosuppressive therapy for Japanese patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol.* 2013 Dec;98(6):687-93
11. Shimamoto T, Tohyama K, Okamoto T, et al. Cyclosporin A therapy for patients with myelodysplastic syndrome: multicenter pilot studies in Japan. *Leukemia Research* 27 (2003) 783–788
12. Malcovati L, Della Porta MG, Cazzola M. Predicting survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica.* 2006 Dec;91(12):1588-90
13. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Eng J Med* 1999;340:409-17.
14. New York State Council on Human Blood and Transfusion Services. Guidelines for Transfusion of Red Blood Cells—Adults. Albany, NY: New York State Department of Health, 2004.
15. Shenoy N, Vallumsetla N, Rachmilewitz E, Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome, *Blood* Aug 2014, 124 (6) 873-881

16. Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, et al. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. J Clin Oncol. 2008 May 20;26(15):2505-11
17. Zamora-Pérez E, López-Karpovitch X. Factores predictivos de respuesta hematológica en adultos con síndrome mielodisplásico (SMD) tratados con ciclosporina A (CSA). Gac Med Mex. 2015;151:345-53
18. Neal S, Young D, Kaufman W. The Epidemiology Of Acquired Aplastic Anemia Haematologica April 2008 93: 489-492