



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE  
NOVIEMBRE".



**“USO DE AZATICIDINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME  
MIELODISPLÁSICO: EXPERIENCIA CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE.”**

## **TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

**PRESENTA:  
DR. RICARDO SALDAÑA VARGAS**

TUTORA: DRA. MARÍA RAQUEL MIRANDA MADRAZO  
MB HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE, 2021



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.

ÍNDICE	1
RESUMEN	2
LISTA DE ABREVIATURAS	3
INTRODUCCION	4
ANTECEDENTES	5
MARCO TEÓRICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN	17
HIPÓTESIS	18
OBJETIVOS	
Objetivo General	18
Objetivos Específicos	18
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	19
DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	21
TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
ASPECTOS ÉTICOS	25
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	34

## RESUMEN

**Pregunta de Investigación:** ¿Cuál es la respuesta a Azacitidina en los pacientes con Síndrome Mielodisplásico en pacientes pediátricos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre?

**Metodología:** Se realiza un estudio unicéntrico, observacional, retrospectivo; a razón de tesis de titulación, que identifique la respuesta al tratamiento con Azacitidina en los pacientes pediátricos con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

**Objetivo:** Se valora el efecto de Azacitidina en pacientes pediátricos con Síndrome Mielodisplásico con enfermedad de alto riesgo o dependiente transfusional (DT), no candidatos o rehúsan trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

**Resultados:** Se evaluaron 4 casos con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico con tratamiento de Azacitidina a razón de 75 mgm<sup>2</sup>d vía subcutánea en ciclos de 28 días, evaluando la respuesta a los 6 meses de tratamiento. El máximo numero de ciclos fueron 55 y el mínimo de 8 ciclos; durante su administración se observó una mejoría en las cifras de Hemoglobina, Leucocitos, Neutrófilos y Plaquetas; no se reportó progresión a casos de Leucemia Mieloide, con suspensión de factores estimulantes y terapia transfusional.

**Conclusiones:** Azacitidina ofrece una modalidad de tratamiento en pacientes con Síndrome Mielodisplásico, disminuyendo el requerimiento de terapia transfusional, factores estimulantes; observando el principal efecto secundario síntomas gastrointestinales. Nuestro estudio necesita un mayor número de pacientes para evaluar de manera fidedigna la respuesta de Azacitidina.

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AHM – Agentes Hipometilantes
- AMO – Aspirado Médula Ósea
- AR – Anemia Refractaria
- AREB – Anemia Refractaria con Exceso de Blastos
- AREB-T – Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en Transformación
- ARSA – Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo
- AZA – Azacitidina
- CALGB – Cancer and Leukemia Group B
- CMN – Centro Médico Nacional
- CR – Citopenia Refractaria
- CSA – Ciclosporina
- DNMT1 – Destrucción Proteasómica de la ADN Metiltransferasa-1
- DT – Dependiente Transfusional
- EEHI – Síndromes Hereditarios de Insuficiencia de la Médula Ósea
- EPO - Eritropoyetina
- Et al. – Y colaboradores
- Elt – Eltrombopag
- FAB – Franco-Americo-Británico
- FEC-G – Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas
- HPN – Hemoglobinuria Paroxística Nocturna
- IPSS – International Prognostic Scoring System
- LMA – Leucemia Mieloide Aguda
- LMMC – Leucemia Mielo Monocítica Crónica
- MO – Médula Ósea
- PDN – Prednisona
- SMD – Síndrome Mielodisplásico
- TCPH – Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas
- TMO – Trasplante de Médula Ósea

## INTRODUCCIÓN

El término “síndrome mielodisplásico” (SMD) fue introducido en 1975, abarcando un grupo heterogéneo de neoplasias de linaje mieloide, caracterizadas por un fenotipo común de displasia con defectos funcionales cualitativos y cuantitativos de todas las líneas celulares resultando en manifestaciones sistémicas como anemia, incremento del riesgo de sangrado y de infección, además con un riesgo variable de transformación a leucemia aguda.<sup>1</sup>

Durante muchos años, los síndromes mielodisplásicos también se conocieron como “preleucemia”, “anemia refractaria” o “leucemia latente”. Estos términos dejaron de usarse porque solo una minoría de los pacientes con síndromes mielodisplásicos llegan a presentar una leucemia aguda, y los pacientes suelen tener otras alteraciones sanguíneas, además de la anemia.<sup>2</sup>

Se debe sospechar SMD por la presencia de citopenia en un análisis de sangre periférica, asociado a la evaluación morfológica de las células de la medula ósea (aspirado) y celularidad (biopsia), siendo el conteo de blastos fundamental para la evaluación de riesgos asociado a análisis citogenético.

La clase de fármacos más útiles en SMD, y aplicable a todos los subtipos, son los agentes hipometilantes (AHM): 5-azacitidina y decitabina. Los AHM son azanucleósidos. Su mecanismo de acción es la destrucción proteasómica de la ADN metiltransferasa-1 (DNMT1) y la descondensación de la cromatina, lo que resulta en el agotamiento de la enzima y, por lo tanto, en la inversión de la metilación aberrante que silencia los genes supresores de tumores, lo que es más común en los SMD de mayor riesgo, siendo el tratamiento de elección en aquéllos no elegibles

a TCPH, aunque también una opción como puente en los candidatos a este procedimiento.

5-azacitidina es un antineoplásico inyectable, del grupo de medicamentos conocidos como agentes hipometilantes, cuya eficacia fue valorada en 3 estudios realizados por el *Cancer and Leukemia Group B (CALGB)*<sup>3-5</sup> en los que se administró 75 mg/m<sup>2</sup> durante 7 días cada 28 días. Según dichos ensayos clínicos la administración de 5-azacitidina recuperó las citopenias asociadas a SMD, retrasó la transformación leucémica, mejoró la calidad de vida y prolongó la supervivencia global de la mayoría de los pacientes tratados.<sup>6, 7</sup>

## **ANTECEDENTES**

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) y los síndromes mielodisplásicos mieloproliferativos comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas clonales de las células progenitoras hematopoyéticas, caracterizadas por una hematopoyesis ineficaz. Como consecuencia, se producen alteraciones morfológicas y funcionales de las líneas celulares hematopoyéticas, que se traducen en citopenias (anemia, leucopenia y trombocitopenia), pese a que la médula ósea es generalmente normo o hiper celular.<sup>8</sup>

El curso clínico es extremadamente variable, ya que los SMD pueden presentarse en formas indolentes, que se mantienen como enfermedad estable durante muchos años, o bien en formas que presentan un riesgo incrementado de transformación a Leucemia Mieloide Aguda (LMA). El riesgo de transformación leucémica en adultos varía entre 15-64% dependiendo del tipo de SMD; este riesgo no está claro en la población pediátrica.<sup>8</sup> La mayoría de los pacientes fallecen debido a las consecuencias de la inadecuada función medular, más que por la transformación a LMA.<sup>9</sup> La mediana de supervivencia puede oscilar entre menos de 6 meses a más de cinco años<sup>10</sup>.

## MARCO TEORICO

### EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia es de 3-5/100,000 habitantes por año, aproximadamente 10,000 nuevos casos por año. La incidencia se incrementa significativamente con la edad alcanzando los 40-60/100,000 habitantes en pacientes mayores de 70 años. Es más frecuente en hombres y raro en niños.<sup>1, 12</sup>

La incidencia en pacientes pediátrica es rara, con una incidencia anual de 1 a 4 casos por millón que representan menos del 5% de las neoplasias malignas hematológicas infantiles.<sup>12</sup> Los datos publicados en el Reino Unido sugieren una incidencia anual más baja de 0,8 casos por millón, pero incluyó sólo SMD primario<sup>13, 14</sup> Los dos géneros se ven igualmente afectados, y la edad media al momento del diagnóstico es de 7 a 8 años. En la única serie grande publicada de SMD pediátricos avanzados o de alto riesgo, la mediana de edad fue mayor a 10,7 años con un Predominio masculino 2:1<sup>15</sup>.

Se asocian con exposiciones previas a agentes citotóxicos, incluidos los agentes alquilantes y los inhibidores de la topoisomerasa, los síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea (EEHI) o los síndromes de predisposición genética es decir germinal, como los causados por mutaciones en GATA2, ETV6, SRP72 y SAMD9,<sup>16, 17</sup> la deficiencia de GATA2 ha demostrado ser la predisposición más común de la línea germinal en el SMD infantil, que se presente en particular en adolescentes con SMD avanzado y monosomía 7.<sup>17</sup>

Los SMD pediátricos secundarios están fuertemente asociados con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIM), como la anemia de Fanconi, el síndrome de Shwachman Diamond, la neutropenia congénita grave, la disqueratosis congénita y

el síndrome MonoMAC.<sup>13</sup> Otras enfermedades genéticas asociadas con los SMD incluyen la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y la monosomía 7, síndrome de Down, neurofibromatosis, síndrome de Bloom y síndrome de Li-Fraumeni.<sup>13</sup> Algunos presentarán SMD como el primer signo de presentación de ese trastorno.

## **FISIOLOGÍA Y PATOGÉNICIA**

Se desconocen los mecanismos moleculares precisos del desarrollo de la mielodisplasia. Las hipótesis primarias aceptadas, implican una alteración genética inicial de una célula madre hematopoyética, el desarrollo posterior de exceso de citoquinas, con una respuesta inflamatoria que conduce a una cascada pro-apoptótica, citopenias periféricas resultantes, a pesar de una médula ósea hiper celular.

Las anomalías cromosómicas clones se observan en células de médula ósea en un 30% a 50% de los casos de SMD de novo y en un 80% de los pacientes con SMD secundario. Las alteraciones predominantes descubiertas, son las deleciones cromosómicas no aleatorias, lo que sugiere un mecanismo patogénico sobre la base de la pérdida de genes supresores tumorales o haplo insuficiencia de genes necesarios para una mielopoyesis normal.<sup>18</sup>

El valor pronóstico de datos citogenéticos apoya la teoría de un evento genético inicial. Las características genéticas de estas enfermedades a menudo incluyen, deleciones cromosómicas no aleatorias clonales (7q-, 5q, 20q-, 6q-, 11q- y 13q-) que aparecen para inactivar los genes supresores de tumores necesarios para el desarrollo normal de las células. Las mutaciones somáticas, pueden incluir:

- Genes que codifican moléculas de señalización: (ANR, KRAS, CBL, JAK2, FLT3)

- Reguladores epigenéticos: (TET2, ASXL1, EZH2, UTX, IDH1, IDH2, DNMT3A, SETBP1)
- Factores de empalme: (SF3B1, SRSF2, ZRSF2, U2AF1)
- Genes reguladores de transcripción: (RUNX1, NPM1 y TP53)
- Hipermetilación generalizada de genes

En un estudio de 1.663 casos de SMD, 1098 (66%) tenían una única anomalía cromosómica, 237 (22%) presentaron la monosomía del cromosoma 7, y 431 (39%) tuvieron una delección parcial del cromosoma 5. Otras anomalías incluyeron los cromosomas 6, 9, 11, 12, 13, y 17. Después de la quimioterapia intensiva, 60% de los pacientes con un cariotipo aparentemente normal entraron en remisión completa (duración media, 16 meses), mientras que los pacientes con alteraciones del cromosoma 5 o 7 o anomalías cromosómicas complejas tuvieron una tasa de remisión de tan solo un 20% (duración media, de 4 a 5 meses).<sup>18</sup>

## **CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**

Puesto que los SMD son un grupo heterogéneo de neoplasias, se han desarrollado sistemas de clasificación a partir de diversos hallazgos diagnósticos, siendo los más utilizados el sistema propuesto por el grupo Franco-Americano-Británico (FAB) y la clasificación de la OMS. Históricamente es a través de las clasificaciones que provienen de la patología hematológica en adultos que luego se desarrollan las clasificaciones en la población pediátrica.

La clasificación FAB<sup>19</sup> agrupa los SMD en cinco subtipos, en función de los rasgos dismórficos en las células sanguíneas, del porcentaje de blastos en sangre periférica y médula ósea, del porcentaje de sideroblastos anillados en médula ósea, de la existencia de bastones de *Auer* y del número de monocitos en sangre periférica.

A partir de estos parámetros se establecen 5 subtipos de SMD: Anemia Refractaria (AR), Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo (ARS), Anemia Refractaria con Exceso de Blastos (AREB), Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en Transformación (AREB-T) y Leucemia Mielo Monocítica Crónica (LMMC).

La clasificación FAB presenta una serie de limitaciones (no aporta valor pronóstico, alguno de los subtipos incluye pacientes con mucha variabilidad clínica, no tiene en cuenta la citogenética) que han llevado al desarrollo de sistemas de clasificaciones alternativos. En 2001, la OMS propuso una clasificación de tumores hematológicos y linfoides<sup>20</sup>, que combina datos morfológicos, citoquímicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares. En 2008 se publicó una primera actualización<sup>20</sup>, posteriormente, en 2016 se revisó y actualizó<sup>21</sup>, incorporando matices en la interpretación de los cambios morfológicos y tiene en cuenta la información de nuevos marcadores genéticos para la clasificación de los SMD.

Clasificación de los SMD según la OMS (2008)					
Subtipo	Citopenias	Blastos SP	Blastos MO	Sideroblastos anillados MO	Displasia
Citopenia Refractaria con Displasia Multilineal (AR, NR, TR)	1 o 2	< 1%	< 5%	< 15%	1 línea
Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo (ARSA)	Anemia	0%	< 5%	> 15%	Sólo eritroide
Citopenia Refractaria con Displasia Multilineal (CRDM)	Citopenia/s	< 1%, sin bastones de Auer < 1 x 109/L monocitos	< 5%, sin bastones de Auer	< 15% ó > 15%	≥ 2 líneas
Anemia Refractaria con Exceso de Blastos - 1 (AREB-1)	Citopenia/s	< 5%, sin bastones de Auer < 1 x 109/L monocitos	5-9%, sin bastones de Auer	Indiferente	Indiferente
Anemia Refractaria con Exceso de Blastos - 2 (AREB-2)	Citopenia/s	5%-19%, sin bastones de Auer < 1 x 109/L monocitos	10-19% ± bastones de Auer	Indiferente	Indiferente
SMD con delección (5q) aislada	Anemia	< 1%	< 5%, sin bastones de Auer	Indiferente	Megacariocitos con núcleo hipolobulado
SMD inclasificable	Citopenia/s	< 1%	< 5%		<10% en >1 línea mieloide + alteración citogenética

Muchas de las características, epidemiológicas, morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas, características en los adultos también se observan en las formas

infantiles de la enfermedad, pero hay algunas diferencias significativas, especialmente en pacientes que no tienen blastos en la sangre periférica o la médula ósea.

<b>Comparación de las Características de SMD en Pacientes Adultos y Pediátricos</b>		
	<b>SMD Adultos</b>	<b>SMD Pediátrico</b>
Incidencia	3-5/10 <sup>5</sup> >20/10 <sup>5</sup> en >70 años	1.8-4/10 <sup>6</sup>
Edad Media	70	7
Presentación	Anemia aislada dependiente de transfusiones, con / sin neutropenia y/o trombocitopenia	Citopenias bilineaje son las más frecuentes; Trombocitopenia refractaria > neutropenia y / o anemia
Etiología	Primario (de novo) – más común	Secundario o relacionado con la terapia más común
Subtipos Morfológicos	RARS y 5q – más comunes	RCC más común; RARS o 5q raro
Celularidad Médula Ósea	Hiper celular o normocelular; Hipocelular es Raro	Variable; hipocelular es más común
Citogenética	5 / 5q> 7 / 7q, 3q, 20q anomalías	Monosomía 7 / 7q> trisomía 8
Genética	Mutaciones en DNMT3a, ASXL1, TET2, SF3B1, U2AF35; cambios de metilación	FANC, SBDS, DKC, TERT, TERC, ELANE, HAX1, WAS, GATA-2 (relacionado con IBMFS)
Características Clínicas	Ninguna	Anomalías Esquelética, cutáneas, genitourinarias, cardiovasculares y gastrointestinales (relativo a IBMFS)
Opciones Terapéuticas	Transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas Lenalidomida para del(5q) Azacitidina, decitabina TCMH para aquellos con bajo riesgo de morbilidad y mortalidad	Vigilancia Transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas TCMH Lenalidomida? Agentes hipometilantes? IST?
<i>TCMH – Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas; IBMFS - Síndromes Hereditarios de Insuficiencia de la Médula Ósea; RARS - Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo; IST – Terapia Inmunosupresora; RCC - Citopenia Refractaria de la Infancia;? – Eficacia desconocida</i>		

Los sistemas de clasificación de los SMD de la FAB y OMS son difíciles de usar en los pacientes pediátricos. Se han propuesto otros sistemas de clasificación para niños, pero ninguno se ha adoptado de manera uniforme, excepto el sistema de clasificación de la OMS modificado en el 2008. En la última revisión de 2016 de la OMS no se modificó la clasificación en la población pediátrica.

Clasificación Pediátrica 2008 OMS		
Clasificación OMS	Conteo de Blastos %	
	Sangre periférica	Médula Ósea
<b>Síndrome Mielodisplásico</b> - Citopenia Refractaria de la Niñez (CCR) - Anemia Refractaria con Exceso de Blastos (AREB) - Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en Transformación (AREB-T)	<2 2 – 19 20 – 29	<5 5 – 19 20 – 29
<b>Síndrome Mielodisplásico / Mieloproliferativas</b>	Leucemia Mielomonocítica Juvenil Leucemia Mielomonocítica Crónica Leucemia Mieloide Crónico BCR-ABL negativo (Ph-CML)	
<b>Enfermedades relacionadas al síndrome de Down</b>	Mielopoyesis Anormal Transitoria Síndrome Mieloproliferativo / Leucemia Mieloide Aguda	

## ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL RIESGO

Con el objetivo de estratificar el riesgo de los pacientes y establecer un pronóstico de supervivencia y de progresión a leucemia mieloide aguda, en 1997 se propuso el sistema *International Prognostic Scoring System* (IPSS)<sup>10</sup>, que clasifica los pacientes en 4 categorías de riesgo (bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto), en función de la puntuación de una escala basada en 3 variables: el número de citopenias en sangre periférica, el porcentaje de blastos en médula ósea y el grupo de riesgo citogenético.

La mediana de supervivencia global que corresponde a las cuatro categorías de riesgo según el IPSS son: 5.7 años para el grupo de bajo riesgo; 3.5 años para el grupo de riesgo intermedio-1; 1.1 años para el grupo de riesgo intermedio-2 y 0.4 años para el grupo de alto riesgo<sup>10</sup>.

En 2012, el IPSS se revisó, incorporando entre otros factores mejoras en la caracterización citogenética, con objeto de estratificar mejor a los pacientes en cinco categorías de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto), pasando a conocerse como IPSS-R<sup>23</sup>.

Para fines terapéuticos se suelen agrupar los IPSS bajo e intermedio-1 como "síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo", y los IPSS intermedio-2 y de alto riesgo como "síndromes mielodisplásicos de alto riesgo"<sup>24</sup>. Otro Score utilizado en la

estratificación de riesgo de los SMD en pediatría es el Score de Passmore (Tabla 6), permite obtener puntajes en un rango de 0-4, siendo los puntajes más altos ( $\geq 2$ ) los que presentan mayor frecuencia de progresión a leucemia y pronóstico desfavorable<sup>23</sup>.

## **ABORDAJE TERAPÉUTICO**

El único posible tratamiento curativo para la enfermedad es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. El tratamiento de soporte incluye el tratamiento de la anemia (eritropoyetina y transfusiones), la neutropenia (factores estimulantes de granulocitos), la trombocitopenia (transfusiones de plaquetas y empleo de análogos de la trombopoyetina), la sobrecarga de hierro transfusional (quelantes del hierro) y también otras medidas de apoyo (por ejemplo, antibióticos para combatir infecciones)<sup>8</sup>.

Como alternativa al trasplante de progenitores hematopoyéticos, se han desarrollado algunos fármacos que, pese a no ser curativos, han demostrado mejorar tanto la supervivencia como los parámetros hematológicos y clínicos, lo que se traduce en mejor calidad de vida. Entre estos, han demostrado efectividad los agentes hipometilantes azacitidina y decitabina.

En los pacientes con SMD de bajo riesgo/intermedio-1, la progresión a leucemia mieloide aguda es menos frecuente y la supervivencia es más prolongada, por lo que el objetivo terapéutico se orienta más hacia la mejora de la calidad de vida, el control de los síntomas y el tratamiento de las citopenias, fundamentalmente de la anemia.

## **AZACITIDINA**

### **Estructura química de la azacitidina**

Azacitidina es un nucleósido, análogo de la pirimidina, que se sintetizó químicamente por primera vez por los investigadores del grupo de *Frantisek Sorm* en Checoslovaquia en los años 60<sup>27</sup>.

### **Mecanismo de acción**

Los efectos antineoplásicos se producen mediante diversos mecanismos, que incluyen citotoxicidad sobre las células hematopoyéticas anormales en la médula ósea, hipometilación del ADN y mecanismos inmunomediados<sup>28, 29</sup>.

Se incorpora al interior de las células mediante el mismo transportador que los nucleósidos uridina y citidina. En el interior celular se transforma a Azacitidina trifosfato, que es la forma activa<sup>30</sup>. Su estructura química de ribonucleósido le permite incorporarse al ARN celular, y en menor medida al ADN, lo que se traduce en una interferencia en la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas. Pese a que el porcentaje en que se incorpora al ADN es cuantitativamente menor, el efecto inhibitorio sobre la síntesis de ADN es mucho mayor que sobre la síntesis de ARN<sup>27</sup>.

Una vez que se incorpora a la molécula de ADN, inhibe de forma no competitiva el enzima ADN-metiltransferasa, responsable de la metilación del ADN. Como consecuencia, se bloquea la metilación de las moléculas de ADN de las células en división, pero en cambio no tiene actividad sobre las células que no están en fase proliferativa<sup>27, 30</sup>. Puesto que la acción hipometilante tiene lugar en las células en división, se necesita una presencia relativamente constante del fármaco para que se mantenga su actividad<sup>31</sup>.

### **Indicaciones aprobadas**

Actualmente está aprobada para el tratamiento de pacientes que no se consideran candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen:

- Síndromes mielodisplásicos intermedios 2 y de alto riesgo.
- Leucemia Mielomonocítica Crónica con un 10 - 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.
- Leucemia Mieloide Aguda con un 20 al 30% de blastos y displasia multilínea.
- Leucemia Mieloide Aguda con > 30% de blastos medulares.

### **Esquemas y vías de administración**

La dosis recomendada es de 75 mg/m<sup>2</sup>/día durante 7 días (esquema 7—0—0) cada 4 semanas, con ajustes de dosis en caso de que se produzca toxicidad hematológica<sup>30</sup>. En los pacientes de alto riesgo, se administran dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días y otros 2 días de administración, esquema 5-2-2.

En los pacientes de bajo riesgo, se administra a dosis de 75mg/m<sup>2</sup> durante 5 días (esquema 5-0-0). Esta pauta de dosificación suele reservarse para SMD de bajo riesgo/intermedio-1, en los que el objetivo del tratamiento es fundamentalmente mejorar la calidad de vida, puesto que su efectividad puede ser menor que el régimen estándar aprobado en ficha técnica, o el esquema alternativo 5-2-2<sup>32-33</sup>.

### **Efectos adversos**

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas<sup>29</sup> son las hematológicas (71%), incluyendo trombocitopenia, neutropenia y leucopenia, y las reacciones gastrointestinales (61%), incluyendo náuseas y vómitos. La mayoría de los eventos adversos hematológicos se producen en los 2 primeros ciclos, disminuyendo posteriormente su frecuencia.

## PROGRAMA DE ENSAYOS CLÍNICOS CON AZACITIDINA EN SMD

El primer ensayo clínico con azacitidina fue el CALGB9221<sup>37</sup>, del *Cancer and Leukemia Group B*. Este ensayo, incluyó 191 pacientes con SMD, de los que un 54% eran de bajo riesgo. En el brazo de tratamiento se administró Azacitidina a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>/día durante 7 días, en ciclos de cada 28 días. El brazo de control llevó únicamente tratamiento de soporte.

Los resultados mostraron la eficacia de Azacitidina en la variable de tiempo hasta transformación a LMA o *exitus* (21 meses con Azacitidina vs 13 meses para el tratamiento de soporte,  $p=0,007$ ) y mejoras significativas en calidad de vida (fatiga, disnea, etc). Sin embargo, la supervivencia global no fue estadísticamente significativa entre los dos grupos (20 meses frente a 14,  $p=0,10$ ).

Otro estudio *Fenaux* en 2009<sup>24</sup>, comparó Azacitidina ( $n=179$ ) con un grupo control ( $n=179$ ) que recibió el tratamiento convencional (tratamiento de soporte [ $n=105$ ], citarabina a dosis bajas [ $n=49$ ] o quimioterapia estándar [ $n=25$ ]). En la variable principal estudiada, Azacitidina demostró una mejor supervivencia global frente a los que recibieron pautas de tratamiento convencional (supervivencia de 24.5 vs 15.0 meses,  $p<0,0011$ ). La supervivencia a los 24 meses fue del 51% en grupo tratado con Azacitidina frente al 26% en el grupo control.

Se han desarrollado otros ensayos con Azacitidina en el tratamiento de SMD, estudiando esquemas de dosificación alternativos<sup>33, 38-40</sup>, administración intravenosa<sup>41</sup>, formas de administración por vía oral<sup>42</sup>, o combinaciones con otros fármacos con mecanismos de acción diferentes<sup>42-44</sup>. Por el momento no se han comunicado resultados que hayan conducido a aprobaciones de utilización.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente el único tratamiento curativo en los pacientes con Síndrome Mielodisplásico es el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. Este tratamiento sólo está disponible para una minoría de pacientes; estimado que sólo un 8-30% de pacientes son candidatos a trasplante; y presenta elevada morbimortalidad<sup>9</sup>, así como riesgos exclusivos del trasplante e inherentes a la enfermedad de base. En forma global, la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes es de 28.8% con una mortalidad asociada al trasplante de 54.6% y recaída en 17% de los casos.<sup>44</sup>

Independientemente del grado de SMD, el manejo es con: medidas de soporte, apoyo transfusional, factores de crecimiento y quelantes de hierro. Los objetivos de cualquier tratamiento de un SMD deberían contemplar: a) mejorar la supervivencia; b) mejorar la calidad de vida, minimizando la toxicidad de la estrategia seleccionada; c) disminuir la progresión a Leucemia Aguda, y d) controlar los síntomas asociados a las citopenias. El empleo de Azaticidina ha reportado, mejoría en las cifras de citopenias, así como mejoría en la calidad de vida, supervivencia global, reducción de empleo de factores estimulantes hematopoyéticos, dependencia trasfusional.<sup>38-</sup>

40

Los estudios actuales del uso de Azacitidina en SMD se encuentran enfocados a la respuesta en población adulta; debido a la epidemiología de la enfermedad en la población pediátrica, los estudios son escasos y no existen guías nacionales o estudios que reporten la efectividad del tratamiento en la población pediátrica.

## JUSTIFICACIÓN

El Síndrome Mielodisplásico reporta acorde a la literatura que el único tratamiento curativo es el Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, sin embargo, el porcentaje de pacientes candidatos al mismo se reporta en una cifra menor o igual a un tercio de la población diagnosticada, así mismo el tratamiento de trasplante conlleva riesgos inherentes al mismo. A pesar de que es una patología hematológica de baja prevalencia en la población pediátrica, se considera una patología crónica, que afecta la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

El presente trabajo describe la experiencia del servicio de Hematología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre en aquellos pacientes con tratamiento con Azacitidina, la cual, como ya se describió en el presente trabajo, reduce el riesgo de progresión a Leucemia Mieloide Aguda, así como mejora de la calidad de vida de los pacientes reflejada en menor número de empleo de Factores Estimulantes Hematopoyéticos y dependencia transfusional; la reducción de dichas variables se ve reflejada en menores reacciones asociadas al tratamiento de sostén así como en el empleo de tratamientos de alto costo.

Actualmente no se cuentan con estudios enfocados a la respuesta de tratamiento hipometilantes en la población pediátrica mexicana, la mayoría de los estudios actuales se enfoca a su respuesta en pacientes adultos, con un número mínimo de grupos de estudio en población pediátrica. Se busca como finalidad del estudio no solo reportar la experiencia clínica de nuestra institución, si no realizar la primera referencia bibliográfica nacional en la población pediátrica.

## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis**

El empleo de Azacitidina en pacientes pediátricos con diagnósticos de Síndrome Mielodisplásico reporta resultados semejantes a los estudios descritos en la literatura con mejora de los valores en la Biometría Hemática sin progresión a Leucemia Mieloide.

### **Hipótesis Nula (H0)**

No se reportan resultados semejantes a la literatura en los pacientes con Síndrome Mielodisplásico con tratamiento con Azacitidina, sin reportarse mejoría en los valores de Biometría Hemática e incrementando la progresión a Leucemia Mieloide.

## **OBJETIVO GENERAL**

Evidenciar la efectividad de la Azacitidina en pacientes pediátricos con Síndromes Mielodisplásico.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Describir las características demográficas de la población estudiada.
- Reportar la respuesta posterior al uso de Azacitidina a los 30 días de inicio y posteriormente cada 6 meses de tratamiento.
- Reportar la progresión a Leucemia Mieloblástica en los pacientes con Síndrome Mielodisplásico.
- Reportar la presencia de efectos adversos asociados al uso de Azacitidina.
- Reportar el empleo de Factores Estimulantes (Filgastrim / Eritropoyetina / Eltrombopag) o Requerimientos Transfusionales, previo y posterior al uso de Azacitidina.

## **METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Diseño y tipo de estudio.**

Estudio Observacional, Descriptivo, Serie de Casos, No Experimental, Retrospectivo, Documental sin Riesgo, Transversal, Sincrónico.

### **Población de estudio.**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico con tratamiento a base de Azacitidina, atendidos en el CMN 20 de Noviembre, comprendidos de enero 2017 a diciembre 2020.

### **Universo de trabajo**

Pacientes con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico con seguimiento del servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

### **Tiempo de ejecución.**

Se proyecta realizar el presente estudio en un periodo de 2 meses, a partir de su aprobación por los correspondientes del CMN 20 de Noviembre.

### **Definición del grupo control.**

No aplica

### **Definición del grupo a intervenir.**

No se llevará a cabo ninguna intervención por parte de los investigadores

**Criterios de inclusión.**

- Pacientes pediátricos en seguimiento por el servicio de Hematología Pediátrica con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico corroborado por Aspirado de Médula Ósea y Biopsia de Hueso con tratamiento con Azacitidina.
- Tener mínimo 6 meses de tratamiento con Azacitidina.

**Criterios de exclusión.**

- Pacientes sin apego a tratamiento.
- Pacientes con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico a los 17 años 6 meses

**Criterios de eliminación.**

- Rehusó o rechazo a al tratamiento por parte de familiares.

## DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo	Escala	Medición
Genero	Género fenotípico del paciente	Conjunto de características biológicas que corresponden a un género desde el punto de vista biológico	Cualitativa	Dicotómica	Femenino Masculino
Edad	Tiempo de Vida	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual	Cuantitativa	Discreta	Años
Enfermedad primaria o secundaria	Etiología SMD	Etiología de los Síndromes Mielodisplásicos, de origen primario o de novo; o aquellos que se producen posteriores a enfermedades primarias, quimioterapia	Cualitativa	Dicotómica	Primaria Secundaria
Clasificación SMD	Clasificación de	Sistema de clasificación OMS 2008 modificada 2016, de agrupación de variante de Síndrome Mielodisplásico	Cualitativa	Ordinal	Citopenia Refractaria de la Niñez Anemia Refractaria con exceso de Blastos (AREB) Anemia Refractaria con Excesos de Blastos en Transformación (AREB-T) Leucemia Mielomonocítica Juvenil Leucemia Mieloide Crónico BCR-ABL (-) (Ph-CML) Mielopoyesis Anormal Transitoria
Citopenia	Valores disminuidos de células sanguíneas	Número absoluto de neutrófilos <1800/ $\mu$ L, Hb <10 g/dL y/o plaquetas <100 000 / $\mu$ L	Cuantitativa	Discreta	Variable
Dependencia Transfusional	Uso de Hemoderivados	Empleo de al menos 1 transfusión cada 8 semanas en un periodo de 4 meses	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Factores Estimulantes de Colonias	Factores de Crecimiento Hematopoyético	Hormonas que controlan la producción de células sanguíneas circulantes por la médula ósea	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Factores Estimulantes	Factores de Crecimiento Hematopoyético	Hormonas que controlan la producción de células sanguíneas circulantes por la médula ósea	Cualitativa	Nominal	Factor estimulante de colonias de Granulocitos

					Factores de Crecimiento de Glóbulos Rojos Agonistas del Receptor de Trombopoyetina
Frecuencia de uso de Factores Estimulantes y Trasfusiones	Tiempo de uso de Factores Estimulantes Hematopoyéticos y/o Hemoderivados	Tiempo en el que se requiere el empleo de trasfusiones o el uso de Factores Estimulantes	Cuantitativa	Discreta	Variable
Biopsia de Hueso	Extracción de una porción de hueso	Procedimiento guiado con toma de muestra de hueso y examinada por el servicio de Patología	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Inmunofenotipo	Proteínas de membrana expresadas por Leucocitos	Proceso en el que se usan anticuerpos para identificar células según el tipo de antígenos o marcadores en su superficie	Cualitativa	Nominal	CD61 CD34
Cariotipo	Análisis cromosómico de las células humanas	Anormalidades cromosómicas reportadas en estudio cromosómico	Cualitativa	Nominal	5q- 7q- Monosomía del 7 Trisomía del 8 Pérdida del cromosoma Y Anormalidades en 17p 11q23 del 12p del 20q-
Presencia de Blastos	Porcentaje de blastos en Médula Ósea	Presencia de células inmaduras (mieloblastos) en la médula ósea o sangre periférica	Cualitativa	Discreta	0 - <5% 1 - 5-10% 2 - >10%
Manejo	Dosis de tratamiento	Dosis de Azacitidina en valores de mg/m <sup>2</sup> necesarias para observar mejoría en los parámetros de laboratorio y/o clínicos	Cualitativa	Nominal	50 mg/m2/día 75 mg/m2/día 100 mg/m2/día
Biometría hemática	Conteo sanguíneo completo	Cifras de Hemoglobina, Leucocitos, Neutrófilos y Plaquetas al momento del diagnóstico e inicio de tratamiento de Azacitidina, con seguimiento en 30 días, 3 y 6 meses	Cuantitativa	Discreta	Variable

Efectos adversos	Problema médico inesperado durante un tratamiento	Efecto indeseado que sucede tras la administración de Azacitidina a dosis terapéuticas	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Tipo de efecto adversos	Problema médico inesperado durante un tratamiento	Efecto indeseado que sucede tras la administración de Azacitidina a dosis terapéuticas	Cualitativa	Nominal	Nausea Alteraciones hepáticas Neutropenia
Enzimas hepáticas	Valores de Pruebas de Funcionamiento Hepático	Valores de AST/ ALT/ FA al momento del diagnóstico e inicio de tratamiento de Azacitidina, con seguimiento en 30 días, 3 y 6 meses	Cuantitativa	Discreta	Variable
Progresión Leucemia	Transformación a Leucemia Mieloide Aguda	Riesgo de progresión de inmunofenotipo mieloide en pacientes con diagnóstico de SMD	Cualitativa	Dicotómico	Si No
Tiempo de uso de Tratamiento	Periodo de uso Azacitidina	Periodo determinado en el que se emplea Azacitidina	Cuantitativa	Discreta	Variable
Respuesta al Tratamiento (Biometría)	Cambios posteriores al uso de Azacitidina	Reporte de cifras de Hemoglobina, Leucocitos, Neutrófilos y Plaquetas, posterior al esquema de tratamiento con Azacitidina en los periodos de 3 y 6 meses	Cuantitativa	Discreta	Variable
Respuesta al tratamiento (Dependencia transfusional / uso de factores estimulantes hematopoyéticos)	Cambios posteriores al uso de Azacitidina	Cambios en la temporalidad y uso de transfusiones y factores estimulantes hematopoyéticos en los periodos de 3 meses y 6 meses	Cualitativo	Dicotómico	Si No
Respuesta al Tratamiento (Citogenética)	Cambios posteriores al uso de Azacitidina	Reporte de Cariotipo posterior al uso de Azacitidina en los periodos de 3 meses y 6 meses posterior a su uso	Cualitativo	Nominal	Variable
Respuesta al Tratamiento (Inmunofenotipo)	Porcentaje de blastos en Médula ósea	Presencia de Blastos en Aspirado de Médula ósea posterior al uso de Azacitidina en los periodos de 3 y 6 meses	Cuantitativo	Discreto	Variable

## **TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS.**

Se evaluarán todos los expedientes electrónicos de los pacientes con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico atendidos en el departamento de Hematología Pediátrica, que tengan tratamiento a base de Azacitidina; los pacientes deberán tener a su momento de diagnóstico estudio de Biometría Hemática, Pruebas de Funcionamiento Hepático y a al inicio del tratamiento. Deberán tener reporte de Cariotipo, Inmunofenotipo, Reporte de Médula Ósea. Se registra la información en hoja de cálculo de Excel, iniciando la base de datos del grupo de estudio.

Una vez autorizado el presente estudio, se evaluará de manera seriada las características clínicas de los pacientes reportadas en el expediente electrónico y físico, agregándose en una base de datos, información de la historia clínica del paciente, se evaluarán variables como presencia de reacciones adversas al tratamiento, respuesta clínica y bioquímica a Azacitidina, tomando seguimiento de los pacientes de manera inicial a 30 días de tratamiento, 3 meses y 6 meses posteriores de manera consecutiva.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

La información será registrada en una base de datos en Excel para el posterior análisis estadístico mediante el programa StataSE 13 (64-bit). Se determinará las características demográficas paramétricas y no paramétricas, en busca de la distribución de datos con medidas de tendencia central, media, mediana y moda. Se realizará estadística descriptiva de las variables cuantitativas (medias, desviaciones estándar) y cualitativas (frecuencias y porcentajes).

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

Este estudio está apegado a la declaración de la declaración de Helsinki. La ley general de salud establece que deben utilizarse los datos de confidencialidad y con fines no lucrativos.

El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki y las recomendaciones vigentes de la Comisión Nacional de Bioética.

En este estudio no se presentaron situaciones que originaran conflicto de interés. Debido a que no se manipularan biológicos, no existe riesgo a los investigadores participantes en el estudio.

## RESULTADOS

En el presente estudio, describimos la experiencia clínica del uso de Azacitidina (AZA) en pacientes con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico (SMD), en el departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre; se aceptaron a todos los pacientes con un rango de edad de 1 mes a 17 años 6 meses, con dicho diagnóstico que aceptaran como modalidad de tratamiento el uso de Azacitidina con un mínimo de tratamiento de 6 meses.

Nuestra serie de casos fue integrada por 4 pacientes, con un predominio del 75% del género femenino; por rango de edad, la mínima reportada fue 7 años y máxima 14 años; por años de diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico previo al inicio de AZA, el mínimo fue 2 años y el máximo de 8 años.

La tabla 1, registra las características clínicas de cada uno de los pacientes, reportando la Clasificación de SMD acorde a la OMS 2008; tratamientos previos al diagnóstico; líneas celulares afectadas al diagnóstico; dependencia transfusional; empleo de factores estimulantes; porcentaje de celularidad reportada por Biopsia de hueso previo al uso de AZA; cariotipo; reporte de células blásticas en Aspirado de Médula Ósea (AMO).

**Tabla 1. Características Clínicas de Pacientes Pediátricos con SMD previo a tratamiento AZA**

Variable	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Género	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino
Edad (años)				
- Al Diagnóstico	7	11	6	2
- Actual	11	13	14	7
Clasificación SMD OMS 2008	AREB	AREB	CCR	AREB
Tratamiento Previo	PDN	MMF, DNZ, PDN, Ara-C, GAT, TLD; CsA; LND	EPO, TLD, Vit. B6	IGIV
Citopenia	Plaquetas	Pancitopenia	Eritrocitos	Plaquetas
Dependencia Transfusional	No	Si	Si	Si
Frecuencia Transfusión	No	10 días	30 días	30 días
Factores Estimulantes	No	EPO; Elt; G-CSF	EPO	No
Celularidad Biopsia de Hueso (%)	40	50	10	60
Cariotipo Inicial	46 XX, -7, -8, +2 mar	46 XX deleción del brazo corto cromosoma 5	46 XY	46 XX inv(5)(q15q33)
Inmunofenotipo Inicial	Cambios Linfocitos B	Predominio serie granulocítica joven	Cambios en maduración serie granulocítica	SD
Precusores inmaduros (Blastos %)	8	12	<5	8

*Ara-C: Arabinosilcitosina; AREB: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos; AZA: Azacitidina; CCR: Citopenia Refractaria de la Niñez; CsA: Ciclosporina; DNZ: Danazol; Elt: Eltrombopag; EPO: Eritropoyetina; GAT: Globulina Anti Timocito; G-CSF: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (Filgrastim); IGIV: Inmunoglobulina G Intravenosa; LND: Lenamidotida; MMF: Micofenolato de Mofetil; PDN: Prednisona; SD: Sin Datos; TLD: Talidomida; Vit.: Vitamina*

Todos los pacientes se sometieron a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> de AZA subcutánea en un régimen de 7 días cada 28 días. Se registró las características iniciales de los pacientes previo a dicho régimen de tratamiento y la respuesta subsecuente del mismo. El mínimo de ciclos de AZA de 28 días fueron 8 ciclos y un máximo de 55 ciclos de 28 días al momento de recolección de datos (Agosto 2021).

Registramos la respuesta a AZA comparando la evolución de las cifras de Hemoglobina (Hb g/dL), Leucocitos (cel/mcL), Neutrófilos(cel/mcL) y Plaquetas (u/mcL), al finalizar cada uno de los ciclos de 28 días. Estos se compararon con los

valores iniciales al diagnóstico de SMD y previos al inicio de AZA, todos los pacientes cumplieron con el tiempo mínimo de 6 meses de tratamiento para su estudio en nuestra serie de casos. Las figuras 1 a 4, reportan las cifras de cada uno de los parámetros evaluados.

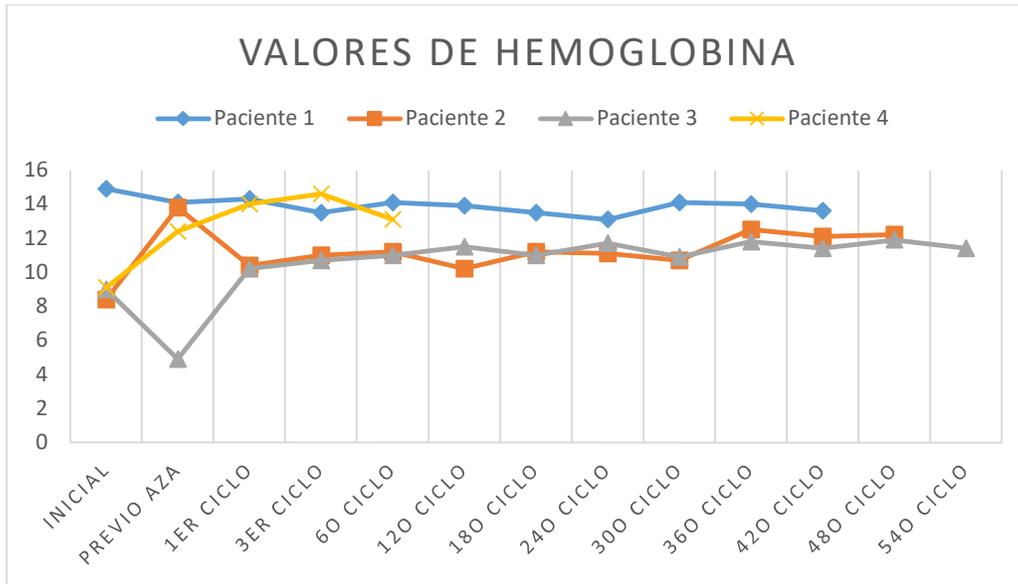


Figura 1. Cifras de Hemoglobina de los pacientes con tratamiento con AZA, valores en g/dL

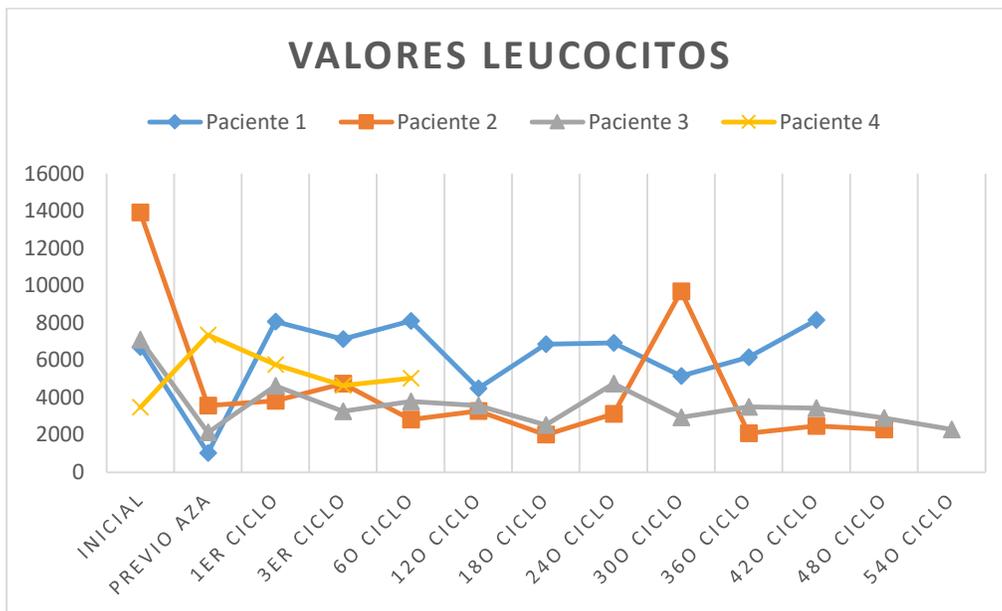


Figura 2. Cifras de Leucocitos de los pacientes con tratamiento con AZA, valores en cel/mcL

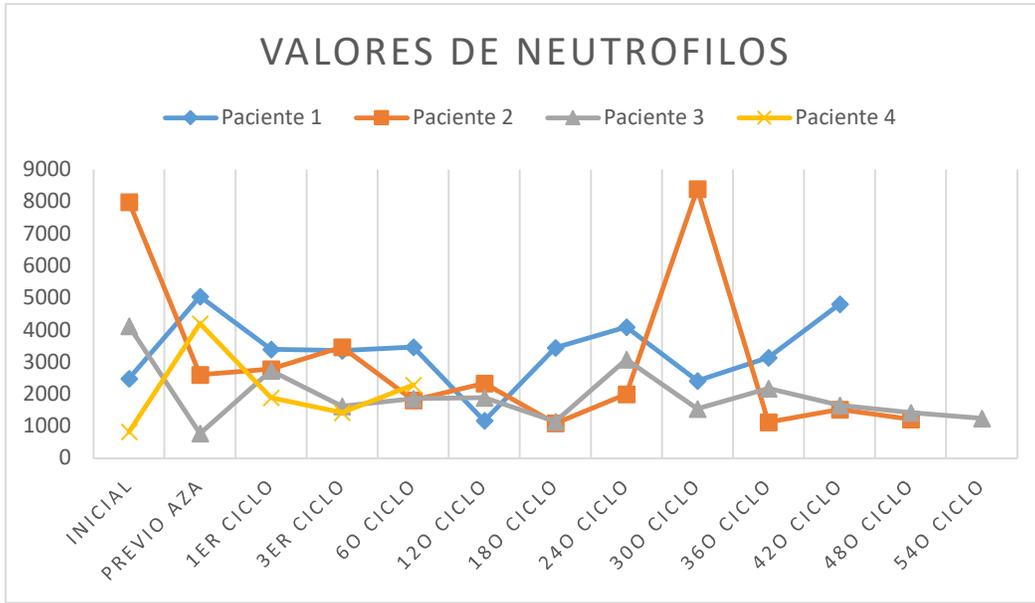


Figura 3. Cifras de Neutrófilos de los pacientes con tratamiento con AZA, valores en cel/mcL

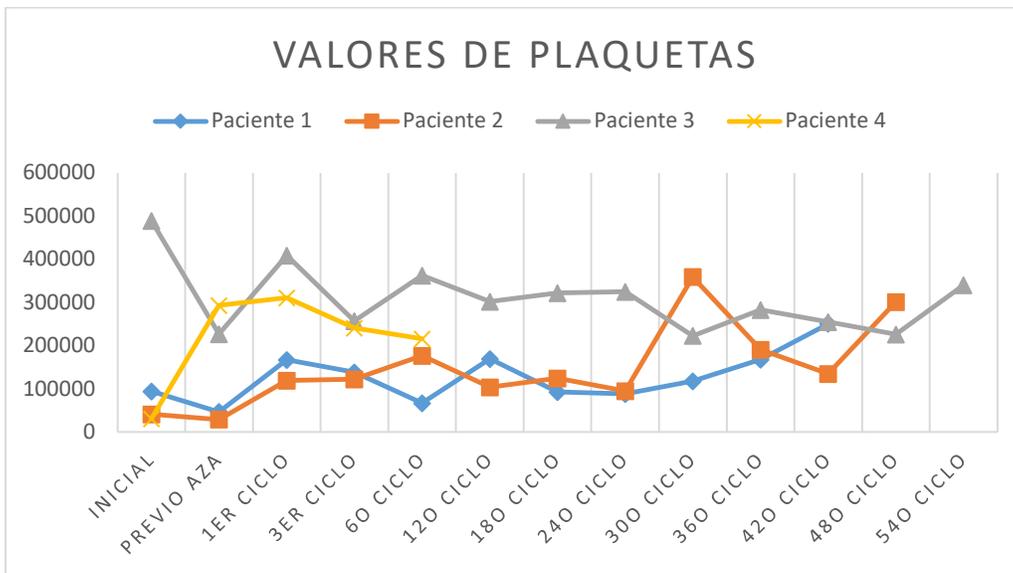


Figura 4. Cifras de Plaquetas de los pacientes con tratamiento con AZA, valores en u/mcL

Se registró la respuesta al tratamiento con AZA, no solo con los valores de Biometría Hemática; valorando la presencia de Efectos Adversos, la progresión a Leucemia, reporte de Cariotipo posterior al 3er ciclo y 6º ciclo de AZA, reporte de inmunofenotipo a los 6 meses de tratamiento. Se registra en la tabla 2, la respuesta posterior a AZA.

Tabla 2. Características Clínicas de Pacientes Pediátricos con SMD posterior a tratamiento AZA				
Reacciones Adversas	Nausea / Estreñimiento	Nausea	Nausea	Nausea
Dependencia Transfusional	No	No	No	No
Factores Estimulantes Previos AZA	No	G-CSF; EIt; EPO	EPO	No
Ciclo de suspensión factores estimulantes	-	35; 47; 49	1	-
Cariotipo Inicial	46 XX, -7, -8, +2 mar	46 XX deleción del brazo corto cromosoma 5	46 XY	46 XX inv(5)(q15q33)
Cariotipo posterior Ciclo 3	46XX, del(2)(p23)[2]/46, XX, del(2)(p23), del(11)(q23)[2]/46, XX[35]	Deleción en brazo corto de cromosoma 5	46 XY	46 XX
Cariotipo posterior Ciclo 6	46 XX	46 XX	46 XY	46 XX
Inmunofenotipo Inicial	Cambios Linfocitos B	Predominio serie granulocítica joven	Cambios en maduración serie granulocítica	SD
Inmunofenotipo posterior Ciclo 6	Displasia fenotípica serie granulocítica CD13/CD16 y CD13/CD11b	Sin alteraciones en líneas celulares	Sin alteraciones en líneas celulares	Alteración patrón de maduración CD13/CD16

Posterior al uso de AZA, ninguno de los pacientes requirió terapia transfusional. No se requirió inicio de Factores estimulantes; los pacientes con antecedente de uso de estos lograron suspensión gradual: el paciente 3, con empleo de EPO, posterior al ciclo 1 de AZA; el paciente 2, con empleo de G-CSF / EIt / EPO, posterior a los ciclos 35, 47 y 49 respectivamente.

En 1 caso se intentó la suspensión gradual de AZA tras completar 24 ciclos; con reinicio de tratamiento 3 meses posteriores por citopenias. En las figuras 1 a 4, se observa un pico de cifras de Leucocitos, Neutrófilos y Plaquetas del paciente 2 (ciclo 30), secundario a una suspensión de tratamiento de 2 meses, por faltante de medicamento; los pacientes 1 y 3, también reportaron suspensión por faltante de medicamento; sin embargo, no reportaron alteraciones en los valores de Biometría Hemática. El paciente 4, perdió seguimiento posterior a periodo de Pandemia SARS Cov2, tras haber completado 8 Ciclos.

## DISCUSION

En este trabajo se estudia la efectividad y seguridad de 5-Azacitidina en pacientes pediátricos con Síndrome Mielodisplásico. Integrado por los pacientes atendidos por el servicio de Hematología Pediátrica Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, sin una temporalidad de estudio.

No se conocen una gran cantidad de estudios similares publicados con 5-Azacitidina en el ámbito pediátrico, por lo que existe una experiencia limitada en cuanto su utilización en esta población. Este estudio a pesar de reportar resultados favorables se ha efectuado sobre una pequeña muestra de pacientes, no pudiendo ofrecer resultados de forma significativa. Además, no existe asignación aleatoria del tratamiento ni grupo control.

Nuestro estudio, empleo las mismas dosis empleadas por el estudio CALGB<sup>37</sup>, con dosis de 5-Azacitidina 75 mgm<sup>2</sup>d, en ciclos de 28 días y aplicación subcutánea.

Los estudios publicados, Van Den Akker et al<sup>45</sup>, emplean 5-Azacitidina como una terapia puente previo al Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, observando una mejoría de la progresión de la enfermedad (reflejada por el descenso de blastos en sangre periférica posterior a su inicio), esto resalta con nuestro estudio, donde se decidió el inicio de esta terapéutica como una alternativa al TCPH.

En cuanto a su seguridad, 5-Azacitidina fue en general bien tolerada, concordante a los estudios de Sullivan et al; con el principal efecto adverso siendo el gastrointestinal.<sup>46</sup>

A la vista de los resultados obtenidos, 5-Azacitidina podría considerarse un fármaco relativamente efectivo y seguro en los pacientes incluidos en este estudio, pudiendo haber contribuido al control sintomático de las citopenias, a mejorar la calidad de vida de los pacientes y a retrasar la progresión a LMA, aunque sería necesario en un futuro realizar estudios de mayor duración y con un mayor número de pacientes.

## CONCLUSIONES

El uso de Azacitidina describe el mismo patrón reportado en la literatura; en nuestra población pediátrica, se observa en el 100% de los casos un control adecuado de la enfermedad, sin lograr progresión; así como mejoría de la calidad de vida de los pacientes, reflejado con la suspensión de empleo de factores estimulantes de células hematopoyéticas y requerimientos transfusionales.

La principal complicación observada fueron alteraciones gastrointestinales, sin reportar otras reacciones secundarias. Una desventaja de esta modalidad de tratamiento es la necesidad de uso de manera constante; esto se vio reflejado en uno de los pacientes, el cual, posterior a una suspensión no electiva reportó alteraciones en las cifras de Biometría Hemática, las cuales mejoraron posterior al reinicio del medicamento. Hasta el momento, no contamos con un tiempo máximo de tratamiento, ya que el único paciente en el cual se intentó la suspensión de tratamiento reportó citopenias secundarias, lo cual obligo su reinicio.

Los grupos de estudio actuales se enfocan en la experiencia clínica de Azacitidina en población adulta, en el caso de la población mexicana, no existen estudios registrados que reporte la experiencia pediátrica; nuestro estudio logró el objetivo de demostrar la utilidad de Azacitidina en pacientes pediátricos con Síndrome Mielodisplásico. El uso de medicamento en futuros pacientes no solo mejora la calidad de vida del paciente, de igual modo reduce las necesidades hospitalarias de los mismos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Labardini Méndez, J. R, et al.; *Oncoguía: Síndromes Mielodisplásicos*; Cancerología 6; 2011; 129-132.
2. DeZern, A.; *Síndromes Mielodisplásicos*; Leukemia and Lymphoma Society; 2019.
3. Silverman, L.; Demakos, E.; Peterson, B.; *Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndromes: a study of the Cancer and Leukemia Group B*; J Clin Oncol; 2002; 20:2429–40.
4. Silverman, L.; Holland, J.; Demakos, E.; *Azacitidine (AzaC) in myelodysplastic syndromes (MSD); CALGB studies 8421 and 8921*; Ann Hematol; 1994; 68:A12.
5. Silverman, L.; Holland, J.; Ellison, R.; *Low dose continous infusion azacytidine is an effective therapy for patients with myelodysplastic syndromes, a study of the Cancer and Leukemia Group*; B. J. Cancer Res Clin Oncol; 1990; 116:816.
6. Garzás-Martín de Almagro, M.; Gago Sánchez, A.; Cuevas Asencio, I.; Reyes Malia, M.; *Efectividad y seguridad de 5-azacitidina en tres pacientes con síndrome mielodisplásico*; Farm Hosp; 2010; 34(4):204–208.
7. Haifa Abdulhaq M.; James, M.; Rossetti, D.; *The role of azacitidine in the treatment of myelodysplastic syndromes*; Expert Op in Investig Drugs; 2007; 16:1967–75.
8. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD); *Guías Españolas de diagnóstico y Tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos y la Leucemia Mielomonocítica Crónica*; Haematologica; 2012; Apr:9 (susp. 5):1-60
9. Estey, E.; Schrier, S.; Larson, L.; Rosmarin, A.; *Prognosis of the myelodysplastic syndromes in adults. 2017*; Disponible en : [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
10. Greenberg, P.; Cox, C.; LeBeau, M.; Fenaux, P.; Morel, P.; Sanz, G.; *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes*; Blood; 1997; 89(6):2079-2088.
11. Oyarce, V.; Rodríguez, N.; Tordecilla, J.; Verdugo, P.; *Mielodisplasia en Paicentes Pediátricos. Evaluación de Clasificaciones Actuales*; Rev. Chil. Pediatr.; 2009; 80 (4):339-346

12. Sekers, M. A.; *The Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes*; Hemato. Oncol. Clin. N. Am.; 2010; 24: 287-294
13. Glaubach, T.; Robinson, L.; Corey, S.; *Pediatric Myelodysplastic Syndromes: They Do Exist!*; J Pediatr Hematol Oncol; 2014; Volume 36, Number 1.
14. Passmore, S.; Chessells, J.; Kempski, H.; *Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival*; Br J Haematol; 2003; 121:758–767.
15. Strahm, B.; Nollke, P.; Zecca M.; *Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study*; Leukemia; 2011; 25:455–462.
16. Galaverna, F.; Ruggeria, A.; *Myelodysplastic syndromes in children*; Curr. Opi. Oncology; 2018; 30:402-408
17. Collin, M.; Dickinson, R.; Bigley, V.; *Haematopoietic and immune defects associated with GATA2 mutation*; Br. J. Haematology; 2015; 169:173-187
18. Escobar, N.; Drelichman, G.; Viso, M.; Moreno, K.; Daloi, K.; *Síndromes mielodisplásicos en pediatría. Realidad en nuestro país de una enfermedad infrecuente y grave*; Hematología Volumen 20 Número Extraordinario I Jornada Latinoamericana de la SAH; 2016; 90 - 102
19. Bennett, J.; Catovsky, D.; Daniel, M.; Flandrin, G.; Galton, D.; Gralnick, H.; *Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes*; Br J Haematol; 1982; Jun; 51(2):189-199.
20. Vardiman, J.; Harris, N.; Brunning, R.; *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*; Blood; 2002; 100(7):2292-2302.
21. Swerdlow, S.; Campo, E.; Harris, N.; *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; Press; 2008.*
22. Swerdlow, S.; Campo, E.; Harris, N.; Jaffe, E.; Pileri, S.; Stein, H.; *World Health Organization classification of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2017.*
23. Greenberg, P.; Tuechler, H.; Schanz, J.; Sanz, G.; Garcia-Manero, G.; Sole, F.; *Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes*; Blood; 2012; 120(12):2454-2465.

24. Fenaux, P.; Haase, D.; Sanz, G.; Santini, V.; Buske, C.; *Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 2014; 25 Suppl 3(suppl 3):iii69.
25. Malcovati, L.; Germing, U.; Kuendgen, A.; Della Porta, M.; Pascutto, C.; Invernizzi, R.; *Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes*; *J Clin Oncol*; 2007; 25(23):3503-3510.
26. Sanz, G.; Sanz, M.; Vallespi, T.; Canizo, M.; Torrabadella, M.; Garcia, S.; *Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients*; *Blood*; 1989; 74(1):395-408.
27. Khan, C.; Pathe, N.; Fazal, S.; Lister, J.; Rossetti, J.; *Azacitidine in the management of patients with myelodysplastic syndromes*; *Therapeutic Advances in Hematology*; 2012; 3(6):355-373.
28. Steensma, D.; *Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018*; *Blood Cancer Journal*; 2018; 8(5):47.
29. EMA; *Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica de Vidaza, 2013*.
30. Glover, A.; Leyland-Jones, B.; Chun, H.; Davies, B.; Hoth, D.; *Azacitidine: 10 years later*; *Cancer Treat Rep*; 1987; 71(7-8):737-746.
31. Gangat, N.; Patnaik, M.; Begna, K.; Al-Kali, A.; Litzow, M.; Ketterling, R.; *Survival trends in primary myelodysplastic syndromes: a comparative analysis of 1000 patients by year of diagnosis and treatment*; *Blood Cancer Journal*; 2016; 6:e414.
32. Lyons, R.; Cosgriff, T.; Modi, S.; Gersh, R.; Hainsworth, J.; Cohn, A.; *Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes*; *J Clin Oncol*; 2009; 27(11):1850-1856.
33. Shapiro, R.; Lazo-Langner, A.; *Systematic review of azacitidine regimens in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia*; *BMC Hematol*; 2018; 18:8. eCollection 2018.
34. Garcia-Delgado, R.; De Miguel, D.; Bailen, A.; Gonzalez, J.; Bargay, J.; Falantes, J.; *Effectiveness and safety of different azacitidine dosage regimens in patients*

- with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia*; Leuk Res; 2014; 38(7):744-750.
35. Shallis, R.; Zeidan, A.; *More is less, less is more, or does it really matter? The curious case of impact of azacitidine administration schedules on outcomes in patients with myelodysplastic syndromes*; BMC Hematol; 2018; 18:2. eCollection 2018.
36. Silverman, L.; Demakos, E.; Peterson, B.; Kornblith, A.; Holland, J.; Odchimar-Reissig, R.; *Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: A study of the cancer and leukemia group B*; J Clin Oncol; 2002; 20(10):2429-2440.
37. Fili, C.; Malagola, M.; Follo, M.; Finelli, C.; Iacobucci, I.; Martinelli, G.; *Prospective phase II Study on 5-days azacitidine for treatment of symptomatic and/or erythropoietin unresponsive patients with low/INT-1-risk myelodysplastic syndromes*; Clin Cancer Res; 2013; 19(12):3297-3308.
38. Jabbour, E.; Short, N.; Montalban-Bravo, G.; Huang, X.; Bueso-Ramos, C.; Qiao, W.; *Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN*; Blood; 2017; 130(13):1514-1522.
39. Prebet, T.; Sun, Z.; Figueroa, M.; Ketterling, R.; Melnick, A.; Greenberg, P.; *Prolonged administration of azacitidine with or without entinostat for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: results of the US Leukemia Intergroup trial E1905*; J Clin Oncol; 2014; 32(12):1242-1248.
40. Martin, M.; Walgren, R.; Procknow, E.; Uy, G.; Stockerl-Goldstein, K.; Cashen, A.; *A phase II study of 5-day intravenous azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes*; Am J Hematol; 2009; 84(9):560-564.
41. Garcia-Manero, G.; Almeida, A.; Giagounidis, A.; Platzbecker, U.; Garcia, R.; Voso, M.; *Design and rationale of the QUAZAR Lower-Risk MDS (AZA-MDS-003) trial: a randomized phase 3 study of CC-486 (oral azacitidine) plus best supportive care vs placebo plus best supportive care in patients with IPSS lower-risk myelodysplastic syndromes and poor prognosis due to red blood cell*

- transfusion-dependent anemia and thrombocytopenia*; BMC Hematol; 2016; 16:5. eCollection 2016.
42. DiNardo, C.; Daver, N.; Jabbour, E.; Kadia, T.; Borthakur, G.; Konopleva, M.; *Sequential azacitidine and lenalidomide in patients with high-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia: a single-arm, phase 1/2 study*; Lancet Haematol; 2015; 2(1):12.
43. Kenealy, M.; Patton, N.; Filshie, R.; Nicol, A.; Ho, S.; Hertzberg, M.; *Results of a phase II study of thalidomide and azacitidine in patients with clinically advanced myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myelomonocytic leukemia (CMML) and low blast count acute myeloid leukemia (AML)*; Leuk Lymphoma; 2017; 58(2):298-307.
44. Rodríguez, E.; *Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en síndromes mielodisplásicos*; Revista de Investigación Clínica; Vol. 57, Núm. 2; 2005; pp 283-290
45. Van Den Akker, M.; Waespe, N.; *Azacitidine in Children with Advanced Myelodysplastic Syndrome as a Bridging Treatment Prior to Hematopoietic Stem Cell Transplantation*; Abstracts / Biol Blood Marrow Transplant 22; 2016; S19eS481
46. Sullivan, M.; Hahn, K.; Kolesar, J.; *Azacitidine: A novel agent for myelodysplastic syndromes*; Am J Health-SystPharm; 2005; 62:1567–73.