

Tratamiento de Sostén: Eritropoyetina - Factores estimulantes - Quelantes

Federico Sackmann

Fundaleu

Correspondencia: Federico Sackmann; Fundaleu; Uriburu 1450, C1114 AAN, CABA, Argentina.

e-mail: fsackmann@fundaleu.org.ar



ACTUALIZACIÓN

Fecha de recepción: 05-12-2010
Fecha de aprobación: 15-12-2010

HEMATOLOGÍA, Vol. 14 N° 3: 131-134
Septiembre-Diciembre, 2010

El tratamiento de los síndromes mielodisplásicos (SMD) depende de factores relacionados a la enfermedad (riesgo establecido de acuerdo a distintas escalas pronósticas), de los factores relacionados al paciente (edad, comorbilidades, performance status), a la experiencia del equipo tratante y de la disponibilidad de las distintas drogas existentes.

En los SMD en estadios tempranos o de bajo riesgo (IPSS bajo o intermedio -1) el objetivo terapéutico inicial es mejorar la calidad de vida. Mientras el paciente con SMD presente citopenias leves y esté asintomático, no requiere tratamiento activo y debería ser observado regularmente. En cambio si el paciente tuviera anemia sintomática o requiriera transfusiones periódicas algún tratamiento de baja intensidad debería implementarse. Habitualmente, estos subtipos de SMD se caracterizan por tener una eritropoyesis exacerbada acompañada de un aumento de la apoptosis, generando citopenias en sangre periférica. La eritropoyetina alfa (EPO) estimula el crecimiento y la diferenciación de los progenitores hematopoyéticos, es un potente inhibidor de la apoptosis y logra aumentar el nivel de hemoglobina (Hb) en pacientes con SMD de bajo riesgo en un 39% de los casos¹. Como la anemia es la citopenia más frecuente, la EPO es la droga más utilizada en estos casos.

Los trabajos publicados son bastante uniformes en sus conclusiones en cuanto a la indicación de EPO. Desde el 2002 la Sociedad Americana de Hematología (ASH) recomienda su aplicación² y esta indicación se mantiene igual en la actualización

publicada en 2008³. La recomendación se basa en un trabajo randomizado, fase III, doble ciego, controlado contra placebo, en pacientes con SMD realizado por un Grupo Cooperativo Italiano donde los pacientes con SMD de bajo riesgo tratados con EPO aumentaron más el nivel de Hb que el grupo control⁴ y en otro trabajo publicado luego, randomizado y controlado donde los pacientes con SMD tratados con EPO y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) tuvieron una mayor tasa de respuesta que el grupo control⁵. A su vez, las guías italianas sobre el tratamiento de SMD también recomiendan el uso de EPO en pacientes con anemia moderada o severa (Hb <10 gr/dl) secundarias a un SMD de bajo riesgo y un nivel de EPO endógena < a 200 mU/mL (recomendación tipo A)⁶. Un año más tarde, las guías inglesas, con un nivel de evidencia Ib/IIa (es decir, basados en al menos 1 trabajo randomizado/trabajo bien diseñado, controlado, no randomizado) recomiendan el uso de EPO en pacientes con anemia refractaria (AR) y AR con exceso de blastos (AREB) que no sean candidatos a quimioterapia de alta intensidad o trasplante alogénico, sintomáticos, sin o con poco requerimiento transfusional (< 2 unidades/mes) y una EPO endógena basal < 200 mU/mL (recomendación grado A/B)⁷. Por último, las guías de práctica clínica en oncología del National Comprehensive Cancer Network, Versión 2.2010 recomiendan el uso de EPO en pacientes con SMD con IPSS bajo o intermedio-1, con anemia sintomática, con EPO endógena < 500 mU/mL, sin del5q⁸.

Donde hay un poco de disparidad es en la modalidad de aplicación: dosis, duración, combinación con otras drogas, etc. Si bien las guías inglesas⁶ recomiendan una dosis precisa (10000 UI/d), tanto las guías italianas como las del NCCN son más amplias (mayor a 10000 UI 3 veces por semana y 40000 a 60000 1 a 3 veces por semana, respectivamente). A su vez, los trabajos sobre SMD y EPO utilizaron dosis que variaron entre 5000 y 20000 UI 3 veces por semana^{5,9}, incluso en alguno de ellos la dosis se ajustaba al peso (150 UI/kg/3 veces/sem)^{2,10}. De todas maneras queda claro que la dosis recomendada para iniciar un tratamiento es superior a la utilizada en los pacientes con anemia secundaria a insuficiencia renal crónica, y debería oscilar entre 10000 UI 3 veces por semana y 40000 UI por semana.

La tasa de respuesta global es de un 25%, aunque no es homogénea en todos los subtipos de SMD, variando desde 7 a 73%. Como se trata de una droga costosa con una vía de administración parenteral, su uso debería limitarse a aquellos pacientes con mayor probabilidad de responder. Se han creado varios modelos predictores de respuesta. Uno de los más utilizados es el que se basa en la concentración de EPO endógena y número de transfusiones recibidas¹¹. En este modelo se le asigna 2 puntos a los que tienen EPO < 100 mU/ML, 1 punto a los que tienen EPO entre 100 y 500 mU/mL y 3 puntos negativos a los que tienen EPO > 500 mU/mL. Los pacientes que reciben menos de 2 transfusiones por mes, tienen 2 puntos y los que reciben más de 2 transfusiones por mes, tienen 2 puntos negativos. Los pacientes con un score > 1, tienen un 74% de probabilidades de respuesta. Los pacientes con un score entre 1 y -1 tienen un 23% de probabilidades de responder y los pacientes con un score < -1 tienen un 7% de probabilidades de responder (Tabla 1).

Otras variables a tener en cuenta con respecto a la tasa de respuesta son el porcentaje de blastos en médula ósea, el intervalo entre el diagnóstico y el tratamiento con EPO¹⁴, la presencia de displasia multilinajeⁿ, la presencia de una delección del brazo largo del cromosoma 5 (del5q), donde su presencia no modifica la probabilidad de respuesta pero si reduce la duración de la misma¹⁵.

Si a las 8 semanas de tratamiento con EPO no hay respuesta (es decir, no hay aumento de los niveles de Hb o disminución del requerimiento transfusional), la Food and Drug Administration (FDA) recomienda duplicar la dosis inicial. Si luego de 8 semanas más aún no hay respuesta, el tratamiento con EPO debería suspenderse². Otra estrategia podría ser agregar filgrastim a una dosis de 75-300 ug, 3 veces por semana ya que hay trabajos publicados que demuestran el efecto sinérgico entre ambas citoquinas donde el agregado de filgrastim indujo respuestas en pacientes refractarios a EPO¹⁶.

La duración de la respuesta a EPO fue de 23 meses en un trabajo de largo seguimiento, siendo de 29 meses en los pacientes con respuesta completa (1 paciente mantuvo la respuesta por 10 años) y de 12 meses en los que habían alcanzado una respuesta parcial¹⁰. No se vio un aumento de la progresión a leucemia aguda en aquellos pacientes que fueron tratados con EPO-filgrastim. A pesar de que en este trabajo no hubo diferencias en la sobrevida global (SG) entre los pacientes tratados con EPO-filgrastim y los no tratados, en otro estudio encontraron ventajas en la SG a favor de los pacientes tratados¹⁷.

Hay que destacar el alerta de seguridad emitido por la FDA sobre la EPO¹⁸. Hay estudios clínicos donde se vio que el uso de EPO se asoció a un aumento de los eventos cardiovasculares, tromboembólicos, mortalidad y progresión tumoral. Sin embargo, los estudios estaban basados en tumores sólidos y estos eventos se vieron en casos de aumento rápido o en los que se mantuvieron niveles elevados de hemoglobina^{19,20}.

Por último, hay que mencionar la existencia de la darbepoietina, que es una molécula obtenida a partir de la EPO que tiene una vida media 3 veces superior. Se la ha usado en pacientes con SMD y demostró ser segura y efectiva en pacientes de bajo riesgo²¹. La dosis recomendada por la FDA es de 2.25 ug/k/semana o 500 ug cada 3 semanas. Si bien la posología es más conveniente, el precio es mayor y aún no está disponible en el país.

Con respecto a los factores estimulantes de colonias granulocíticas, el filgrastim es muy efectivo en corregir la neutropenia y su uso no aumenta la

TABLA 1.- Probabilidad de respuesta al tratamiento con EPO en base a EPO sérica y transfusiones previas

Variables	Estratificación	Puntaje	Score	% Respuesta
EPOs mU/ml	<100	+2		
	100-500	+1	> 1	74
	>500	-3	+ 1	23
Transfusiones de GR, unidades por mes	<2	+2	<1	7
	>2	-2		

EPOs: eritropoyetina sérica; GR: glóbulos rojos

progresión a leucemia aguda²². Sin embargo no se ha demostrado que su uso prolongue la sobrevida ni retrase la progresión de la enfermedad. Solo estaría indicado como profilaxis secundaria en los casos de neutropenia severa asociada a infecciones serias o en aquellos casos con neutropenia febril²³.

La prevalencia de trombocitopenia (plaquetas < 100000) en SMD varía entre 40% y 65% y la incidencia de muerte por hemorragias oscila entre 14% y 24%²⁴. El tratamiento prolongado con transfusiones de plaquetas no es útil ya que se asocia a una alta tasa de refractariedad, por lo que su uso se limita para las situaciones de plaquetopenia severa y hemorragias. Nuevos agentes agonistas de la trombopoyetina (romiplostim y eltrombopag) aún se encuentran en fases experimentales. En el Congreso de la Sociedad Americana de Hematología de 2009 se presentó un trabajo sobre la seguridad y efectividad del romiplostim en pacientes con SMD y plaquetopenia < 50000. De 28 pacientes ingresados, el 82% de los pacientes tuvieron respuesta, la mitad de ellos la obtuvo a partir de la tercera semana de tratamiento, con una duración de 30 semanas (mediana) con un perfil de seguridad aceptable²⁵.

A modo de resumen, la EPO debería indicarse en pacientes con SMD de bajo riesgo con anemia sintomática, con un nivel de EPO endógena < 200 o 500 mU/mL, sin o con escaso requerimiento transfusional. La dosis inicial debería ser 10000 UI 3 veces por semana sc o 40000 UI 1 vez por semana. Si al cabo de 6 semanas no hubiera respuesta, se podría incrementar la dosis a 20000 3 veces por semana o combinar con G-CSF 150 ug trisemanal por 6 semanas más. De no lograr respuesta con la combinación de las 2 drogas, el tratamiento se debería discontinuar. El filgrastim solo estaría indicado en pacientes con neutropenia febril o con neutropenia e infecciones severas recurrentes. El romiplostim no debería usarse fuera de un ensayo clínico.

TRATAMIENTO QUELANTE

Luego de un período sostenido de transfusiones de glóbulos rojos se produce una sobrecarga de hierro que genera lesiones en distintos parénquimas, siendo los principales el corazón, el hígado y las glándulas endócrinas²⁶. El exceso de hierro no unido a transferrina se libera al plasma porque excede su capacidad de transporte, se combina con el oxígeno formando hidroxilos y radicales libres. Esos elementos tóxicos provocan peroxidación lipídica y daño de membranas celulares, organelas, proteínas y ADN.

El primer quelante aprobado fue la deferoxamina (DFO) cuya dosis varía de 25-60 mg/kg/d en infusión subcutánea continua durante 5 a 7 días por semana.

La principal desventaja es la pobre adaptación a la terapéutica que lleva a que los pacientes abandonen el tratamiento. Actualmente, se dispone de quelantes orales como el Deferasirox (Exjade[®]) aprobado por la FDA en US cuya dosis es 20 a 40 mg/kg una vez por día y el Deferiprone (Ferriprox[®]) aprobado como 2da línea en Europa se utiliza a una dosis de 75 mg/kg dividido en 3 tomas diarias.

Si bien hay estudios que indican que el tratamiento quelante es efectivo en reducir la sobrecarga de hierro^{27, 28}, ningún estudio prospectivo y controlado ha demostrado una mejoría en la sobrevida global. Una situación especial es en el marco del trasplante alogénico donde los pacientes que llegan al mismo con una ferritina baja tienen menor morbimortalidad (al reducir la tasa de infecciones y enfermedad venoclusiva) sugiriendo que el tratamiento quelante previo al trasplante podría ser beneficioso²⁹.

Teniendo en cuenta que no existen trabajos randomizados y prospectivos publicados que evalúen el tratamiento quelante en pacientes con SMD, se sugiere el empleo de agentes quelantes de hierro en pacientes que recibieron más de 20 a 30 unidades (Uds), presenten un ritmo transfusional >2 Uds/mes, ferritina >1000 ug/L y tengan una expectativa de vida mayor a 3 años (Consenso de Mielodisplasia, Nagasaki 2005) con bajo índice de comorbilidades. También se recomienda la quelación para aquellos pacientes que sean sometidos a trasplante alogénico de médula ósea.

REFERENCIAS

1. Golshyan AR, Jin T, Maciejewski J et al. Efficacy of growth factors compared to other therapies for low risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2007; 137: 125-132.
2. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4083-4107.
3. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Blood* 2008; 111: 25-41.
4. Italian Cooperative Study Group for the rHuEpoetin Myelodysplastic Syndromes. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1998; 103: 1070-1074.
5. Casadevall N, Durieux P, Dubois S et al. Health, economic and quality of effects of erythropoietin and granulocyte colony stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood* 2004; 104: 321-327.
6. Alessandrino E, Amadori S, Barosi G et al. Evidence and consensus based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Haematologica* 2002; 87: 1286-1306.

7. Bowen D, Culligan D, Jowitt S et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; 120: 187-200.
8. www.nccn.org. Practice guidelines in Oncology, V2.2010.
9. Hellstrom Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long term follow up of 71 patients. *Blood* 1998; 92: 68-75.
10. Jadersten M, Montgomery S, Dybedal I et al. Long term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood* 2005; 106: 803-811.
11. Hellstrom Lindberg E, Negrin R, Stein R et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 1997; 99: 344-351.
12. Hellstrom Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G et al. A validated decision model for treating the anemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003; 120: 1037-1046.
13. Spiriti MA, Latagliata R, Niscola P et al. Impact of a new dosing regimen of epoetin alfa on quality of life and anemia in patients with low risk myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol* 2005; 84: 167-176.
14. Howe RB, Porwit-MacDonald A, Wanat R et al. The WHO classification of MDS does make the difference. *Blood* 2004; 103: 3265-3270.
15. Kelaidi C, Park S, Brechignac S et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with del5q before the lenalidomide era [abstract]. *Blood* 2006; 108: 2678a.
16. Balleari E, Rossi E, Clavio M et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single centre study. *Ann Hematol* 2006; 85: 174-180.
17. Jadersten M, Malcovati L, Dybeal I et al. Treatment with erythropoietin and G-CSF improves survival in MDS patients with low transfusion need. *Blood* 2006; 106: 172.
18. US Food and Drug Administration. Information for health-care Professionals: erythropoiesis stimulating agents. Available at: www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE-200711HCP.htm. Accessed April 2, 2008.
19. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5960-72.
20. Wright JR, Ung YC, Julian JA et al. Randomized, double blind, placebo controlled trial of erythropoietin in non small cell lung cancer with disease related anemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1027-32.
21. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in low-intermediate risk myelodysplastic syndromes. Musto P, Lanza F, Balleari E et al. *Br J Haematol* 2004; 128: 204-209.
22. Greenberg P, Taylor K, Larson RL. Phase III randomized multicenter trial of G-CSF vs observation for myelodysplastic syndromes abstract. *Blood* 1993; 82: 196a.
23. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al. 2006 update of recommendations for the use of white cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187-3205.
24. Kantarjian H, Giles F, List A et al. The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2007; 109: 1705-1714.
25. Fenaux P, Kantarjian H, Lyons R et al. An open label extension study evaluating the long term safety and efficacy of romiplostim in thrombocytopenic patients with MDS. *Blood* 2009; 114: 2765a.
26. Cazzola M, Barosi G, Gobbi PG et al. Natural history of idiopathicrefractory sideroblastic anemia. *Blood* 1988; 71: 305-312.
27. Schmid M, Guerci-Bresler A, Della Porta M et al. Efficacy and safety of deferasirox (Exjade) in chelation naive and previously chelated patients with transfusion dependent myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2009; 33 (suppl 1): S141-142.
28. Gatterman N, Schmid M, Guerci Bresler et al. Reduction of serum ferritin is associated with improvement in liver transaminase levels during treatmentwith deferasirox (exjade) in iron overloaded patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2009; 33 (suppl 1): S140-141.
29. Armand P, Kim HT, Cutler CS et al. Prognostic impact of elevated pre-transplant serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007; 109: 4586-4588.