

Tratamiento Inmunomodulador e Inmunosupresor en Síndromes Mielodisplásicos

Alicia Enrico¹, Ana Lisa Basquiera²

¹Hospital Italiano, La Plata, Buenos Aires

²Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Privado Centro
Médico de Córdoba, Córdoba.

Correspondencia: Dra. Alicia Enrico.

Tel: 0221-4537200

e-mail: enrico@netverk.com.ar



ACTUALIZACIÓN

Fecha de recepción: 05-12-2010

Fecha de aprobación: 15-12-2010

HEMATOLOGIA, Vol. 14 N° 3: 141-149
Septiembre-Diciembre, 2010

Palabras claves: síndrome mielodisplásico, lenalidomida, talidomida, globulina antitimocito, ciclosporina.

Key words: myelodysplastic syndrome, lenalidomide, thalidomide, antithymocyte globulin, cyclosporine

INTRODUCCIÓN

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética que se caracterizan por la aparición de citopenias progresivas con una médula ósea normo o hiper celular, alteraciones madurativas en una o más líneas celulares de la sangre y un riesgo variable de transformación leucémica¹.

Los SMD se originan de una expansión clonal de células progenitoras hematopoyéticas multipotentes o pluripotentes. Muchos estudios de adultos con SMD han demostrado que una hematopoyesis inefectiva, más que una pérdida de actividad hematopoyética, es el principal factor que contribuye a las citopenias en los SMD. Una respuesta anormal a citoquinas, alteración en la supervivencia de las células y defectos en el microambiente son factores implicados en la patogénesis de los SMD².

Hay evidencia experimental que sugiere que citoquinas inhibitorias y un incremento en la apoptosis (muerte celular programada) contribuyen a la hematopoyesis inefectiva en los SMD. La desregulación de citoquinas y la excesiva apoptosis son más características de la fase temprana de la enfermedad (SMD

de bajo riesgo). Conforme la enfermedad progresa, la apoptosis disminuye y se incrementa la proliferación con alteraciones genéticas adicionales, aumentando el riesgo transformación leucémica (SMD de alto riesgo)^{3, 4}.

El Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT-alfa) es la citoquina pro-apoptótica más implicada en la fisiología de los SMD⁵. Se encuentran niveles elevados de esta citoquina tanto en biopsias como en plasma de pacientes con SMD y sus niveles se correlacionan con el subtipo de SMD, siendo más elevado en pacientes con SMD de bajo riesgo^{6, 7}. Algunos investigadores han sugerido que estas citoquinas provienen de las células del estroma de la médula ósea⁸. Tanto FNT-alfa como Interferón gama (IFN-gama) inducen sobre-expresión de Fas en células CD34+ con la consiguiente apoptosis generada por proteasas (caspasas)^{9, 10, 11}. No está claro si la apoptosis está relacionada a la programación genética de la célula o está mediada por una injuria inmune⁵. FNT-alfa podría también promover el aumento de la angiogénesis a través del aumento de la expresión de integrinas endoteliales. Algunos autores postularon que las células hematopoyéticas de los SMD podrían sobre-expresar antígenos tumorales específicos, como el WT-1 y PR1 que inducen linfocitos T citotóxicos autólogos contra las células hematopoyéticas anormales y en algunos casos respuesta de anticuerpos^{5, 12, 13}.

Basado en la evidencia de laboratorio y además en evidencia clínica sugiriendo un componente inmuno-

lógico en algunos SMD, drogas inmunomoduladoras como talidomida y lenalidomida e inmunosupresoras como globulina antitímocito y ciclosporina y más recientemente etanercept, han sido utilizadas en el tratamiento de los SMD.

TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR

La talidomida, una droga inmunomoduladora (IMiDs) de primera generación, fue el primer agente utilizado en el tratamiento de los SMD¹⁴. En diciembre de 2005, un IMiDs de segunda generación, lenalidomida, fue aprobada para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debido a SMD de riesgo bajo e intermedio-1 asociado a una deleción del cromosoma 5q [del(5q)], con o sin anomalías genéticas adicionales¹⁵.

La alteración citogenética 5q- es remarcable por estar relacionada con una entidad clínica muy concreta, el síndrome 5q-, que se caracteriza por incidir en pacientes con anemia refractaria (AR), generalmente mujeres con una edad media de 65 años, con una larga sobrevida. A nivel citológico cursa con una hipobulaci3n megacariocítica, número normal o elevado de plaquetas, anemia macrocítica e hipoplasia de la serie roja en médula ósea. En estos pacientes la evoluci3n a leucemia aguda es poco frecuente^{16, 17}.

Otras alteraciones distintas a la deleción 5q y que implican al cromosoma 5 son la t (5; 12) implicando el gen TEL, la t (5; 7) implicando el gen HIP1 y la t (3; 5) implicando el gen MLF9^{18, 19}.

Por ello, en aquellos pacientes con SMD y en los que por citogenética convencional no se observe la del(5q), puede estar indicada la realizaci3n de la técnica de FISH para descartar esta alteraci3n²⁰.

Lenalidomida

Mecanismo de acci3n

Es un análogo de la talidomida que muestra mejor perfil de toxicidad y eficacia. Es un derivado 4-amino-glutarimida de la talidomida que pierde la toxicidad neurológica y es 2 a 3 logaritmos más potente en estimular la respuesta inmune inducida por antígeno, suprimir la angi3n3nesis y posee mayor efecto antitumoral directo²¹.

Las propiedades inmunomoduladoras se pueden resumir en dos: a) modulaci3n en la producci3n de citoquinas y b) co-estimulaci3n de células T. Las citoquinas más importantes sobre la que actúa inhibiendo su liberaci3n son el FNT-alfa, las interleuquinas (IL) 1beta, IL6 e IL12 y el factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos (GM-SCF). Además la lenalidomida puede estimular la secreci3n de las

citoquinas antiinflamatorias como IL10. El efecto co-estimulador sobre linfocitos T libera IL2 e interfer3n gamma, citoquinas que activan las células natural killer (NK) capaces de lisar células tumorales. También se ha observado con la lenalidomida un aumento en la proliferaci3n de células T CD4+, CD8+, así como un incremento en los linfocitos Th2 y un descenso de los Th1^{21, 22}.

Entre las propiedades no inmunomoduladoras descritas se encuentran la actividad antiangiogénica, actividad antiproliferativa y actividad proapopt3tica. Las moléculas antigénicas generadas por el clon mielodisplásico juegan un papel importante en el mantenimiento de los SMD. El factor de crecimiento del endotelio vascular (más conocido por las siglas en inglés VEGF-A) no solo está comprometido en la neovascularizaci3n medular sino también en la expansi3n clonal de progenitores mieloides con receptores competentes para VEGF-A que muestran características de hemopoyesis ineficaz. La lenalidomida muestra capacidades antiangiogénicas porque es capaz de reducir la adhesi3n de las células del SMD al estroma medular bloqueando la producci3n de VEGF-A e IL-6. Este efecto se debe a que la lenalidomida modula la expresi3n de moléculas de adhesi3n como ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina. La lenalidomida es capaz de disminuir la inhibici3n de la síntesis de ADN en un 50% a través de la disminuci3n de IL-6. Finalmente los IMiDs inducen apoptosis por incremento de la sensibilidad a la apoptosis inducida por Fas, mediada por activaci3n de las caspasa-8 y desregulan la actividad NF-kB^{23, 24}.

Ensayos clínicos en Síndrome Mielodisplásico

Alan List llevó a cabo un ensayo clínico fase I/II (MDS-001) con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de lenalidomida en pacientes con SMD y anemia sintomática o dependiente de transfusiones²⁵. Se establecieron esquemas de dosificaci3n diferentes 25 mg o 10 mg por día o 10 mg/día durante 21 días en ciclos de 28 días y se analizaron en forma secuencial. El punto final primario fue la respuesta eritroide que se evaluó tras 16 semanas de tratamiento²⁶. Se incluyeron un total de 43 pacientes, 88% de los cuales era de riesgo bajo o intermedio-1 según el International Prognostic Scoring System (IPSS) y la mayoría con AR o anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA) según la OMS. Veinticuatro (56%) pacientes consiguieron respuesta hematológica y el 63% de los casos dependientes de transfusiones alcanzaron la independencia transfusional. Con un seguimiento de 81 semanas no se había alcanzado la mediana de mantenimiento de una respuesta hematológica mayor. Las respuestas

en las otras dos líneas fueron menos relevantes. El hallazgo más relevante que obtuvo este estudio fue que la tasa de respuesta eritroide fue más alta entre pacientes con una delección intersticial en el cromosoma 5q31 (83%) que entre pacientes con cariotipo normal (57%). Nueve de 20 casos alcanzaron una respuesta citogenética completa. La mediana de tiempo hasta alcanzar la respuesta citogenética fue de 8 semanas. La trombocitopenia y la neutropenia fueron los efectos adversos más frecuentes y afectaron al 74% y el 65% de los pacientes. Estas toxicidades hematológicas condicionaron una reducción de dosis o interrupción del tratamiento en el 58% de los casos que fue dosis dependiente. Otros efectos secundarios fueron todos de grado 1-2 como prurito y diarrea²⁵.

Estos resultados alentadores motivaron varios estudios con poblaciones más seleccionadas de pacientes. El MDS-003 (fase II) incluyó pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio-1 y dependencia transfusional con del(5q31) aislada o con otras alteraciones citogenéticas añadidas²⁷. La dosis seleccionada fue de 10 mg/día por 21 días cada 28 días o la misma dosis en pauta continua. El primer objetivo era alcanzar la independencia transfusional con los mismos criterios de respuesta que el utilizado para el estudio previo. En este estudio se incluyeron 148 pacientes de los cuales 46 recibieron el esquema de 21 días y 102 la pauta continua. Cuarenta pacientes reunían criterios diagnósticos de síndrome 5q- y 37 presentaban alteraciones citogenéticas aisladas. De los 148 pacientes tratados, 112 (76%) mostró una respuesta eritroide, con 99 (67%) alcanzando independencia transfusional sostenida (más de un año en 61 de los 99), sin diferencias de acuerdo con la pauta de tratamiento utilizada. Dos variables tuvieron un efecto adverso sobre la respuesta, la trombocitopenia pre-tratamiento y los altos requerimientos transfusionales. La respuesta citogenética fue completa en 38 pacientes (45%). Las respuestas tanto eritroides como citogenéticas fueron similares en pacientes del(5q) aislada y en pacientes con otras anomalías citogenéticas adicionales. La toxicidad hematológica fue el evento más importante: 84% de los pacientes requirieron ajuste de dosis y 20% tuvo que suspender la medicación de forma prematura debido a la toxicidad. Once pacientes murieron durante el estudio, tres por neutropenia febril. La mediana de duración de la respuesta en los pacientes respondedores se situaba en 115 semanas, con un incremento de 5,4 g/dl en los niveles de hemoglobina. Las variables que se asociaron con una mayor duración de la respuesta fueron menos de 4 unidades de glóbulos rojos en las 8 semanas previas, casos diagnosticados de síndrome 5q- y pacientes con SMD de bajo riesgo según IPSS²⁷.

La tasa de respuesta eritroide en pacientes de bajo riesgo (IPSS bajo o intermedio-1) con dependencia transfusional cuando no hay de(5q) es menor pero sustancial. En la única serie disponible (MDS-002, fase II)²⁸, 56 de 214 pacientes de estas características (26%) tratados con lenalidomida consiguieron independencia transfusional que se mantuvo una mediana de 10 meses, el aumento medio de la hemoglobina fue de 3,2 g/dl y la reducción de las necesidades transfusionales fue superior al 50% en 37 pacientes adicionales (17%), lo que llevó a una tasa de respuesta eritroide del 43%. La independencia transfusional fue más frecuente en pacientes con intensidad transfusional inferior a 4 unidades de concentrado de hematíes en 8 semanas, cifra de plaquetas superior a 150 × 10/L, LDH normal y menor duración del SMD. La toxicidad principal fue hematológica, con 30% y 25% de neutropenia y trombopenia de grado 3-4 respectivamente²⁸. La mayor toxicidad hematológica en pacientes con del(5q) sugiere que en ese grupo el fármaco actuaría, al menos en parte, por supresión clonal.

Dos estudios randomizados fase 3 en curso están evaluando el tratamiento con lenalidomida en pacientes con SMD con o sin del(5q), respectivamente (MDS-004 y MDS-005)²⁹. Resultados preliminares del estudio randomizado MDS-004 fueron publicados en forma de resumen. En este estudio, 205 pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio-1 con dependencia transfusional y del(5q), fueron randomizados a recibir lenalidomida (un grupo de 10 mg y otro de 5 mg) versus placebo. Hubo diferencia significativa en independencia transfusional y respuesta citogenética a favor de pacientes que recibieron lenalidomida, mayores en pacientes que recibieron la dosis de 10 mg con igual perfil de toxicidad³⁰.

Recomendaciones

La FDA aprobó el uso de lenalidomida para pacientes con anemia y requerimientos transfusionales debido a SMD de riesgo bajo o intermedio-1, asociado a del(5q) con o sin anomalías citogenéticas adicionales. Esto es una limitante importante en los pacientes que tienen cariotipos complejos y del(5q) que son elegibles sólo si tienen no más de una citopenia (anemia, trombocitopenia, neutropenia) y en la medula ósea el recuento de blastos es menos del 5%. Es efectiva también en pacientes quienes hayan recibido previamente talidomida o eritropoyetina. No se recomienda el uso concomitante de eritropoyetina. A pesar que no se ha demostrado teratogenicidad con lenalidomida, al ser un análogo de la talidomida se requiere que mujeres con potencial fertilidad tengan dos test de embarazo consecutivos negativos dentro de 14 días previos a la toma de la medicación^{21, 31}.

TABLA 1.- Ajuste de dosis de lenalidomida para pacientes con alteración de la función renal³¹

Alteración de la Función Renal*	Dosis
Leve (Cl cr 80- 50ml/min)	10 mg cada 24 Hs.
Moderada (Cl cr 30-50 ml/min)	5 mg cada 24 Hs.
Severa 5 mg cada (Cl cr <30ml/min sin diálisis)	48 horas
Estadío Avanzado (Cl cr <30ml/min con diálisis)	5 mg tres veces a la semana luego de cada diálisis

* Cl cr=aclaramiento de creatinina

Los datos clínicos han demostrado que la frecuencia de respuesta a lenalidomida es similar en todos los grupos de edad evaluados, pero los pacientes mayores de 65 años tuvieron más eventos adversos en comparación con pacientes más jóvenes (54% versus 33%)^{27, 31}.

Se recomienda monitorizar cuidadosamente la función renal en pacientes mayores de 65 años y realizar ajustes de dosis según aclaramiento de creatinina (Tabla 1). Referente a la función hepática, algunos estudios clínicos excluyeron pacientes con inadecuada función hepática, generalmente con un valor basal encima de 3 veces el valor normal. La tabla 2 muestra las recomendaciones sobre monitoreo de parámetros de laboratorio durante el tratamiento³¹.

La mediana de tiempo para obtener respuesta (independencia transfusional) fue de 4,6 semanas, pero hay respuestas logradas hasta los 12 meses²⁷. El panel de expertos recomienda una duración del tratamiento de al menos 4 meses para obtener una respuesta inicial. La mediana de duración de la respuesta es de dos años³¹ (Tabla 3).

El tratamiento prologado parecería no incrementar el riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda. Existen algunas publicaciones de pacientes que han adquirido anormalidades citogenéticas adicionales por lo que se sugiere el cambio de terapéutica cuando el paciente perdió la respuesta hematológica y

TABLA 2.- Recomendaciones para monitorizar el laboratorio durante el tratamiento con lenalidomida³¹

Función	Prueba	Recomendación
Renal	Creatinina	Cada 4 semanas en pacientes > a 65 años
Hematología	Hemograma Completo	Monitoreo semanal de los recuentos hasta el 2do. mes (puede ser continuado hasta los 5 meses). Continuar monitorizando quincenal o mensual después, dependiendo del estado hematológico. Si interrumpe el tratamiento por episodio de neutropenia o trombocitopenia se reinicia con las mismas pautas de inicio.
Tiroidea	TSH, T4	Monitorizar mensual durante el tratamiento.
Digoxina	Digoxina	En pacientes que reciben digoxina se recomienda monitorizar periódicamente de los niveles plasmáticos
Embarazo	Orina	Se recomienda el -14 y 0 antes de la primera dosis, continuar mensualmente en población con potencial fértil.
Médula Ósea	Aspirado y citogenético; biopsia opcional	Al inicio del tratamiento. En caso de pérdida de respuesta para excluir progresión de enfermedad o evolución citogenética

TABLA 3.- Recomendaciones para la duración del tratamiento con lenalidomida³¹

Variable	Recomendación
Tratamiento Inicial	El tratamiento debería ser continuado por lo menos 4 meses para obtener la respuesta.
Pacientes que lograron: Respuesta Hematológica Completa	Continuar con lenalidomida mientras es bien tolerado para evitar recaída (eritroide y citogenética)
Respuesta Hematológica Parcial	Continuar con lenalidomida y considerar escalar dosis, hasta lograr un máximo de 10mg por día, si es tolerada.
Discontinuación de tratamiento por evento adverso	Los pacientes no deberían iniciar otra terapéutica inmediatamente. Se recomienda observación durante 8-12 semanas para determinar si continua la respuesta

adquirió nuevas anomalías cromosómicas, incluyendo considerar el trasplante³¹. Aquellos pacientes que no logran respuesta hematológica o citogenética sostenida con lenalidomida podrían ser un grupo de mayor riesgo de evolución clonal y progresión a leucemia aguda, aunque esta controversia sólo se resolverá en el contexto de estudios randomizados³².

La mayor parte de los eventos adversos hematológicos suceden dentro de las 8 semanas de iniciado el tratamiento. Se informó neutropenia grados 3-4 en un 55% de los pacientes por lo que se recomienda monitoreo y tratamiento adicional con filgrastim (con recuento de neutrófilos $<1.000 \times 10^9/L$). La trombocitopenia se observó en el 44% de los pacientes. No debería ser usada en pacientes con recuentos basales de neutrófilos $<500 \times 10^9/L$ y recuentos de plaquetas $<50 \times 10^9/L$ (Tabla 4, figuras 1 y 2)³¹.

El tromboembolismo venoso (TEV) es una complicación que estuvo presente en el 3% de los pacientes. En general se observó que el riesgo aumenta si hay antecedentes de trombosis venosa superficial o TEV y este grupo de pacientes debería ser monitorizado cuidadosamente. El riesgo aumenta también con el uso concomitante de eritropoyetina. Se sugiere el uso de heparinas de bajo peso molecular para prevenir el TEV recurrente. No se recomienda el uso de aspirina (a diferencia del mieloma) como así tampoco el uso de bajas dosis de acenocumarol/warfarina. En caso de requerir tratamiento anticoagulante se sugiere suspender el tratamiento con lenalidomida hasta que se obtenga un rango útil de anticoagulación y luego reinstaurarlo. La diarrea es un evento importante y puede impactar en la calidad de vida. Los pacientes con intolerancia conocida a la lactosa pueden agravar sus síntomas dado que las cápsulas contienen un pequeño porcentaje de lactosa. El hipotiroidismo estuvo presente en el 7% de los pacientes (Tabla 5)³¹.

Talidomida

La talidomida fue el primer agente de esta clase usado terapéuticamente en los SMD. Es una droga con actividad antitumoral basada en tres acciones: modulación de citoquinas, acción sobre la inmunidad celular y el efecto inhibidor de la angiogénesis²¹.

Varios estudios de fase II analizaron la eficacia y seguridad de talidomida en SMD de bajo y alto riesgo^{14, 33-36}, incluyendo entre 34 a 120 pacientes cada estudio. La talidomida produjo mejoría hematológica en el 18 a 59% de los pacientes sin lograr respuestas completas. No hubo diferencias en respuesta en cuanto a la presencia de la del(5q). En ciertos pacientes con SMD tipo AR o ARSA hubo una tasa de independencia transfusional del 12%, lo que significa mejor calidad de vida. Las dosis más frecuentes fueron

entre 100 a 400 mg/día. Sin embargo, la tolerancia al tratamiento es pobre y los efectos adversos más comunes son sedación, cefalea, náuseas, fatiga y polineuropatía. La tasa de discontinuación por efectos adversos varía entre 11 a 56% por lo que se debe utilizar la dosis más baja que mantenga la respuesta. La combinación de talidomida con eritropoyetina o darbopoyetina no es sinérgica y aumenta considerablemente el riesgo de TEV^{37, 38}. La menor toxicidad y mayor eficacia de lenalidomida han hecho que el empleo de talidomida sea excepcional y debe reservarse para pacientes que no sean candidatos a lenalidomida o a agentes estimulantes de la eritropoyesis o que fracasaron a este último tratamiento^{29, 36, 39}.

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

El papel de alteraciones inmunológicas en la patogénesis de los SMD está avalado por las siguientes evidencias experimentales: inhibición del crecimiento de los progenitores eritrocitarios por parte de los linfocitos T, inhibición de la actividad proliferativa de la GM-CFU por parte de los linfocitos CD8+, presencia de poblaciones T activadas, patrón de expansión de células T oligoclonal y mayor frecuencia de la expresión del antígeno HLA DRB1-15 en pacientes con SMD⁴⁰⁻⁴⁵.

Además, y como validación última de estos estudios, diversos autores han demostrado que con globulina antitimocito (ATG) sola o combinada con ciclosporina (CsA) se puede obtener una respuesta hematológica en el 30% a 50% de los pacientes con SMD⁴⁶⁻⁴⁹. Esta respuesta es duradera en la mitad de los pacientes (Barrett et al, datos no publicados). La existencia de diferentes mecanismos de acción de ATG y CsA podría condicionar que su asociación en un protocolo terapéutico inmunosupresor para pacientes con SMD mejore los resultados obtenidos con el uso aislado de uno de ellos^{44, 46, 47}. En uno de los estudios más relevantes, del National Institute of Health, 21 de 61 (34%) pacientes tratados con ATG lograron la independencia transfusional (glóbulos rojos), con una posibilidad de mantener la respuesta a 5 años fue del 76%. Entre los respondedores la respuesta de plaquetas fue de 47,5% y de neutrófilos de 55%⁴⁷.

Por un lado el grupo cooperativo italiano GIME-MA puso en marcha un protocolo asistencial con ATG de conejo y ciclosporina en pacientes con SMD de bajo riesgo. La ATG de conejo, debido al proceso de pasteurización a que es sometida, presenta mayor seguridad viral que la de caballo, lo que constituye una ventaja evidente sobre aquella⁴⁵. Un estudio fase II randomizado que comparó ATG de caballo con ATG de conejo no mostró diferencias clínicamente

TABLA 4.- Recomendaciones para el manejo de los eventos adversos hematológicos asociados a lenalidomida³¹

Evento Adverso	Recomendación
Neutropenia febril	Proporcionarle guías claras a los pacientes de cómo actuar en caso de neutropenia (educación de cuidados hematológicos y uso de antibióticos de amplio espectro dentro de las 3 horas de iniciado el episodio febril)
Tromboembolismo venoso	La profilaxis para el trombosis venosa no está recomendada; tampoco la asociación Lenalidomida / Eritropoyetina. Si la eritropoyetina está asociada se debe conocer el riesgo potencial aumentado y el paciente debe ser informado; se recomienda monitorizar los síntomas. Si el evento tromboembólico sucede, se interrumpe el tratamiento con lenalidomida, se inicia el tratamiento anticoagulante y cuidadosamente se reintroduce la lenalidomide una vez que los parámetros de anticoagulación son estables
Policitemia	La Lenalidomida debería ser continuada y considerarse la flebotomía, dependiendo de los valores de ferritina. La policitemia es transitoria y la interrupción del tratamiento se debe considerar cuando existen riesgos adicionales de tromboembolismo venoso.

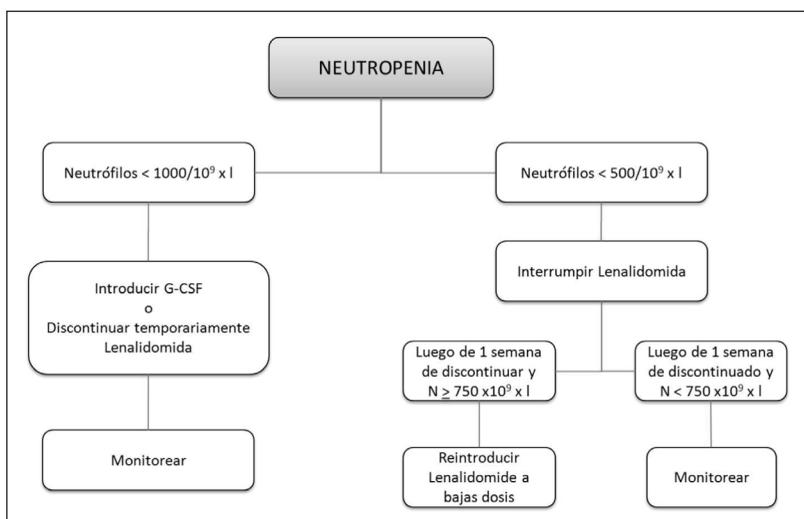


Fig. 1.- Recomendaciones para el manejo de neutropenia en pacientes recibiendo lenalidomida (basadas en la opinión del panel de expertos)³¹

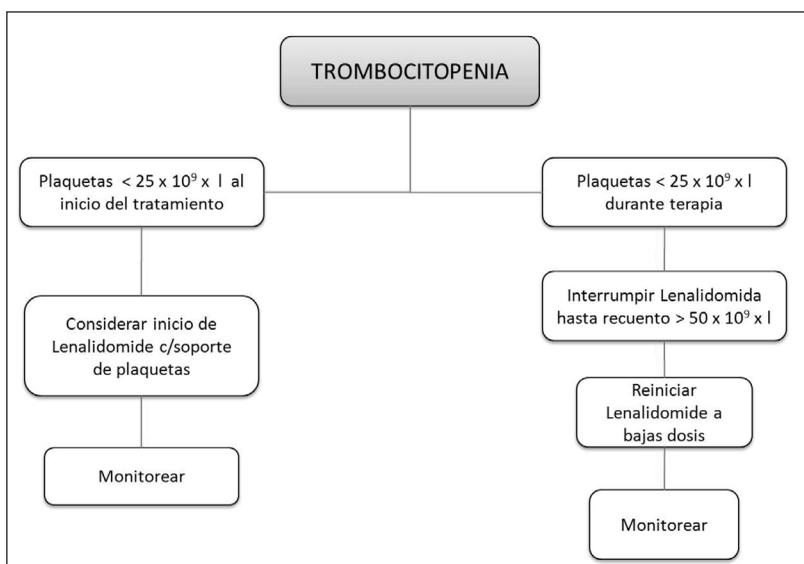


Fig. 2.- Recomendaciones para el manejo de la trombocitopenia en pacientes que reciben tratamiento con lenalidomida³¹

relevantes en pacientes con SMD⁵⁰. El protocolo terapéutico del grupo cooperativo PETHEMA con ATG de conejo y CsA pretende evaluar su seguridad y eficacia en pacientes con SMD de bajo riesgo y riesgo intermedio 1 según el IPSS⁵¹.

Entre los factores que predicen una mayor respuesta al tratamiento inmunosupresor se encuentran la presencia de médula ósea hipocelular, la ausencia de anomalías citogenéticas, una cifra normal de blastos medulares y edad joven^{47,49,52}. La presencia del antígeno HLA-DR15 se asoció a una mayor tasa de respuestas^{49,53}. Sin embargo, el beneficio de un régimen inmunosupresor podría no estar restringido a los sujetos que presentan estos factores^{47,52}. La respuesta tiende a ser más alta en pacientes con bajo IPSS, con AR que tenían una tasa de respuesta del 50%, pero los pacientes con IPSS alto incluidos pacientes con anemia refractaria con excesos de blastos y anormalidades cromosómicas tuvieron una respuesta del 17,5%^{48,50,52}.

El panel de expertos recomienda el uso de ATG sola o asociada a CsA en pacientes con: edad < 60 años, cariotipo normal, médula ósea hipoplásica (5-15% de los pacientes con SMD) y HLA-DRB1-15²⁹. La dosis recomendada son: timoglobulina de caballo 40 mg/kg/día por 4 días (o 15 mg/kg/día por 5 días) o timoglobulina de conejo 3,75 mg/kg/día por 5 días o globulina antilinfocitaria 1,5 viales/10kg/día por 5 días. Se puede combinar con CsA a una dosis de 5-6 mg/kg/día durante al menos 6 meses y el tiempo medio recomendado para evaluar respuesta es de 3 a 4 meses^{47,50,52}. El uso de tratamiento inmunosupresor no ha sido asociado con mayor riesgo de transformación leucémica⁵⁴⁹. Debe ser usado con preocupación o evitarlo en pacientes mayores de 70 años por mayor toxicidad⁴⁸.

ATG también ha sido combinada con etanercept (receptor soluble del FNT-alfa) en un estudio de fase II que incluyó 25 pacientes dependientes de transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas con IPSS bajo e intermedio-1. Se observó mejoría hematológica en el 56% de los pacientes (eritroide, de plaquetas y neutrófilos)⁵⁴.

CONCLUSIONES

Hasta hace poco tiempo el objetivo terapéutico ante un paciente con SMD de bajo riesgo era mejorar la calidad de vida (disminuir el síndrome anémico fundamentalmente) Hoy el planteamiento se ha modificado a la vista del impacto pronóstico que tienen las necesidades transfusionales sobre la supervivencia y lo que se plantea es la posibilidad de mejorarla disminuyendo las necesidades transfusionales. Hoy podemos plantear el objetivo: mejorando la calidad

de vida (control de la anemia) y probablemente prolongar la supervivencia (reducción de las necesidades transfusionales). La lenalidomida ha demostrado ser capaz de disminuir e incluso abolir las necesidades transfusionales. En consecuencia ante un SMD de bajo riesgo que requiera tratamiento lo primero que se ha de analizar es si el paciente presenta una alteración en el brazo largo del cromosoma 5, es decir su muestra un "5q-". En tal caso el tratamiento indicado sería la lenalidomida. La Talidomida con menor tasa de respuestas presenta mayores eventos adversos. Los agentes inmunosupresores tienen su indicación en pacientes jóvenes con medula ósea hipoplásica logrando tasas de respuestas globales mayores al 30% (incluyendo eritroide, de plaquetas y neutrófilos). Se recomienda tener en cuenta los costos y el perfil de seguridad del fármaco indicado.

BIBLIOGRAFIA

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. French-American-British Cooperative Group. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189-99.
2. Shannon K, Silverman LR. Myelodysplastic syndrome and overlap syndromes. In: ASH Self-Assessment Program. 3 ed. ASH, 2008: 228-42.
3. Corey SJ, Minden MD, Barber DL, Kantarjian H, Wang JC, Schimmer AD. Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell disease. *Nat Rev Cancer* 2007; 2:118-29.
4. Shetty V, Hussaini S, Broady-Robinson L, et al. Intramedullary apoptosis of hematopoietic cells in myelodysplastic syndrome patients can be massive: apoptotic cells recovered from high-density fraction of bone marrow aspirates. *Blood* 2000; 96: 1388-92.
5. Sloand E, Barret AJ. Immunosuppression for myelodysplastic syndrome: how to bench to bedside research led to success. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24: 331-341.
6. Molnar L, Berki T, Hussain A, et al. Detecion of TNF-alfa expression in the bone marrow and determination of TNF-alfa production of peripheral blood mononuclear cells in myelodysplastic syndrome. *Pathol Oncol Res* 2000; 6: 18-23.
7. Verhoef GE, Schouwer P, Ceuppens JL, et al. Measurement of serum cytokine levels in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 1992; 6: 1268-72.
8. Kitagawa M, Saito I, Kuwata T, et al. Overexpression of tumor necrosis factor (TNF)-alfa and interferon (IFN)-gamma by bone marrow cells from patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1997; 11: 2049-54.
9. Bouscary D, De Vos J, Guesnu M, et al. Fas/Apo-1(CD95) expression and apoptosis in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1997; 11: 839-45.
10. Kitagawa M, Yamaguchi S, Takahashi M, Tanizawa T, Hirokawa K, Kamiyama R. Localization of Fas and Fas ligand in bone marrow cells demonstrating myelodysplasia. *Leukemia* 1998; 12: 486-492.
11. Gupta P, Niehans GA, LeRoy SC, et al. Fas ligand expression in the bone marrow in myelodysplastic syndromes correlates with FAB subtype and anemia, and predicts survival. *Leukemia* 1999; 13: 44-53.
12. Cilloni D, Gottardi E, Messa F, et al. Significant correlation between the degree of WT1 expression and the International

- Prognostic Scoring System score in patients with myelodysplastic syndromes. **J Clin Oncol** 2003; 21: 1988-1995.
13. Barcellini W, Zaninoni A, Imperiali FG, et al. Anti-erythroblast autoimmunity in early myelodysplastic syndromes. **Haematologica** 2007; 92: 19-26.
 14. Raza A, Meyer P, Dutt D, et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. **Blood** 2001; 98: 958-65.
 15. Sokol L, List AF. Immunomodulatory therapy for myelodysplastic syndromes. **Int J Hematol** 2007; 86: 301-305
 16. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. **Blood** 2002; 100: 2292-2302.
 17. Fenaux P. Chromosome and molecular abnormalities in myelodysplastic syndromes. **Int J Hematol** 2001; 73: 429-37.
 18. Streensma DT, Tefferi A. The myelodysplastic syndrome (s) a perspective and review highlighting current controversies. **Leuk Research** 2003; 27: 95-120.
 19. Gonzalez Porras JR, Lopez O, del Carrizo Ma C. Avances Terapéuticos en Síndromes Mielodisplásicos. *Hematologica/ edición española/2007 92 (Supl 4).*
 20. Molla M, Arenillas L, Espinet B, et al. Fluorescence in situ hybridization improves the detection of 5q31 deletion in myelodysplastic syndromes without cytogenetic evidence of 5q-. **Haematologica** 2008; 93: 1001-1008.
 21. Barlett JB, Dredge K, Dagleish AG. The Evolution of thalidomide and its IMiDs derivatives as anticancer agents. **Nat Rev Cancer** 2004; 4: 314-322.
 22. Anderson KC, Lenalidomide and Thalidomide Mechanisms of Action similarities and differences. **Seminars Hematol** 2005; 42 (4 Suppl 4): 53-8.
 23. Ortega J, List A. Immunomodulatory drugs in the treatment of myelodysplastic syndromes. **Current Opinion in Oncology** 2007; 19: 656-659.
 24. List AF. New approaches to the treatment of myelodysplasia. **Oncologist** 2002; 7 (suppl 1): 39-49.
 25. List A, Kuning S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndrome. **New Engl J Med** 2005; 352: 549-57.
 26. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. **Blood** 2000; 96: 3671-3674.
 27. List A, Kurtin S, C, Roe DJ, et al. Efficacy of Lenalidomide in Myelodysplastic Syndromes with chromosome 5 q Deletion. **New Engl J Med** 2006; 355: 1456-65.
 28. Raza A, Reeves JA, Feldman A, et al. Phase II Study of lenalidomide in transfusion dependent low and intermediate risk Myelodysplastic Syndrome with karyotype other than deletion 5q. **Blood** 2008; 111: 86-93.
 29. Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E, Clinical management of Myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO, practice guidelines. **Leuk Res** 2010; doi:10.1016/j.leukres.2010.01.018.
 30. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. RBC Transfusion Independence and Safety Profile of Lenalidomide 5 or 10 mg in Pts with Low- or Int-1-Risk MDS with Del5q: Results from a Randomized Phase III Trial (MDS-004). **Blood** 2009; 114: 944a.
 31. Giagounidis A, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Practical recommendations on the use of lenalidomide in the management of myelodysplastic syndromes. **Ann Hematol** 2008; 87: 345-52.
 32. Gohring G, Giagounidis A, Busche G, et al. Patients with del(5q) MDS who fail to achieve sustained erythroid or cytogenetic remission after treatment with lenalidomide have an increased risk for clonal evolution and AML progression. **Ann Hematol** 2010; 89: 365-374.
 33. Strupp C, Germing U, Aivado M, Misgeld E, Haas R, Gattermann N. Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. **Leukemia** 2002; 16: 1-6.
 34. Bouscary D, Legros L, Tuliez M, et al. A non-randomised dose-escalating phase II study of thalidomide for the treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndromes: the Thal-SMD-2000 trial of the Groupe Français des Myelodysplasies. **Br J Haematol** 2005; 131: 609-618.
 35. Moreno-Aspitia A, Colon-Otero G, Hoering A, et al. Thalidomide Therapy in Adult Patients With Myelodysplastic Syndrome: A North Central Cancer Treatment Group Phase II Trial. **Cancer** 2006; 107: 767-772.
 36. Kelaidi C, Park S, Brechignac S, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with 5q deletion before the lenalidomide era; the GFM experience with EPO and thalidomide. **Leuk Res** 2008; 32: 1049-1053.
 37. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C. Combination of erythropoietin and thalidomide for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes. **Leuk Res** 2006; 30: 385-388.
 38. Steurer M, Sudmeier I, Stauder R, Gas G. Thromboembolic events in patients with myelodysplastic syndrome receiving thalidomide in combination with darbepoietin-alpha. **Br J Haematol** 2003; 121: 101-103.
 39. Melchert M, List A. Targeted Therapies in Myelodysplastic syndrome. **Semin Hematol** 2008; 45: 31-38.
 40. Sugawara T, Endo K, Shishido T, et al. T cell-mediated inhibition of erythropoiesis in myelodysplastic syndromes. **Am J Hematol** 1992; 41: 304-305.
 41. Molldrem JJ, Jiang YZ, Stetler-Stevenson M, Mavroudis D, Hensel N, Barrett AJ. Haematological response of patients with myelodysplastic syndrome to antithymocyte globulin is associated with a loss of lymphocyte-mediated inhibition of CFU-GM and alterations in T-cell receptor Vbeta profiles. **Br J Haematol** 1998; 102: 1314-1322.
 42. Smith MA, Smith JG. The occurrence, subtype and significance of hematopoietic inhibitory T cell (HIT cells) in myelodysplasia: an in vitro study. **Leuk Res** 1991; 15: 597-601.
 43. Young NS. The problem of clonality in aplastic anemia: Dr Dameshek's riddle, restated. **Blood** 1992; 79: 1385-1392.
 44. Jonasova A, Neuwirtova R, Cermak J, et al. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. **Br J Haematol** 1998; 100: 304-309.
 45. Epperson DE, Nakamura R, Sauntharajah Y, Melenhorst J, Barrett AJ. Oligoclonal T cell expansion in myelodysplastic syndrome: evidence for an autoimmune process. **Leuk Res** 2001; 25: 1075-1083.
 46. Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, Plante M, Young NS, Barrett A. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. **Br J Haematol** 1997; 99: 699-705.
 47. Molldrem JJ, leifer E, Bahceci E et al. Antithymocytes globulin for treatment of the bone Marrow failure associated with Myelodysplastic syndrome. **Annals of Internal Medicine** 2002; 137: 156-163.
 48. Broliden PA, Dahl IM, Hast R, et al. Antithymocytes globulin and cyclosporine A as combination therapy for low risk non-consideroblastic Myelodysplastic syndrome. **Haematologica** 2006; 91: 667-670.
 49. Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, et al. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. **J Clin Oncol** 2008; 26: 2505-11.
 50. Stadler M, Germing U, Kliche KO, et al. A prospective, randomized, phase II studies of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. **Leukemia** 2004; 18: 460-5.

51. Tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos de bajo riesgo con Globulina Antitimocítica de conejo (Timoglobulina®) y ciclosporina A. Código de protocolo: SMD/ATG-CSA/2002. www.pethema.com.
52. Lim ZY, Killick S, Germing U, et al. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin. *Leukemia* 2007; 21: 436-41.
53. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100: 1570-4.
54. Scott BL, Ramakrishnan A, Fosdal M, et al. Anti-thymocyte globulin plus etanercept as therapy for myelodysplastic syndromes (MDS): a phase II study. *Br J Haematol* 2010; 149: 706-10.